



3. Uluslararası & 7. İlaç ve Tedavi Kongresi

“Akılcı İlaç Kullanımı”

21 - 25 Eylül 2022

Concorde Kongre Merkezi, Bafra, KKTC



ELEKTRONİK KİTAP

KURULLAR

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Kemal Ağbaht	Giray Kabakçı
Ayşen Akıncı	Yahya Karaman
Francesco Colella Albino (İtalya)	Kadir Karışmaz
Yavuz Altunkaynak	Taylan Kav
Mustafa Arıcı	Sadettin Kılıçkap
Yeşim Beckmann	Sonay Özdemir
Bülent Bozkurt	Lale Özışık
Alp Çetin	Gabriel Prada (Romanya)
Ebru Çılbır	Rupert Püllen (Almanya)
Serdar Demir	Banu Sarer Yürekli
Mutlu Doğanay	Eylem Şahin Cankurtaran
Alper Döventaş	Esra Uzaslan
Hakan Ekmekçi	Serhat Ünal
İhsan Ertenli	Gregor Veninsek (Slovenya)
Yunus Erdem	Burcu Balam Doğu
Osman Ersoy	İlhan Yetkin
Vedat Hamuryudan	

*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

KURULLAR

DÜZENLEME KURULU

Ahmet Oğuz Ada	Esra Okuyucu
Yavuz Altunkaynak	Ekrem Orbay
Demir Bajin	Karolina Piotrowicz (Polonya)
Gorjoa Clara (Portekiz)	Susanna Rapo-Pylkkö (Finlandiya)
Roger Clarnette (Avustralya)	Dolores Sanchez-Rodriguez (Finlandiya)
Alp Çetin	Sevnaz Şahin
Johan Flaming (Hollanda)	Yaprak Seçil
Gaetan Gavazzi (Fransa)	Yusuf Tamam
Özgün İyigün	Oğuz Abdullah Uyaroğlu
Kadir Karışmaz	Pınar Yıldız
Agnieszka Kasiukiewicz (Polonya)	Serdar Yıldız
Taylan Kav	Özge Yılmaz Küspeci
Pierre Olivier Lang (İsviçre)	Nicolás Martínez Velilla (İspanya)
William Molloy (İrlanda)	Burcu Balam Doğu
Semra Mungan	Arif Yüksel

*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

KURULLAR

BİLDİRİ DEĞERLENDİRME KURULU

Ahmet Oğuz Ada	Karolina Piotrowicz (Polonya)
Hilal Aksoy	Susanna Rapo-Pylkkö (Finland)
Yavuz Altunkaynak	Olafur Samuelson (İzlanda)
Teslime Ayaz	Dolores Sanchez-Rodriguez (Belçika)
Duygu Ayhan Başer	Yaprak Seçil
Carlos Verdejo Bravo (İspanya)	George Spatharakis (Yunanistan)
Mustafa Cankurtaran	Sevnaz Şahin
Roger Clarnette (Avustralya)	Yusuf Tamam
Helgi Holk (Estonya)	Nil Tekin
Iva Holmerova (Çekya)	Oğuz Abdullah Uyaroğlu
Özgün İyigün	Nicolás Martínez Velilla (İspanya)
Abdulkadir Karışmaz	Burcu Balam Doğu
Agnieszka Kasiukiewicz (Polonya)	Hamit Yıldız
Taylan Kav	Pınar Yıldız
William Molloy (İrlanda)	Serdar Yıldız
Erdoğan Nayır	Arif Yüksel
Ekrem Orbay	

*Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

İÇİNDEKİLER

KONUŞMA METİNLERİ	15
NSAİİ İLAÇLARI, NE FARKLARI VAR, NASIL SEÇELİM? DİDEM KARADUMAN	17
DULOKSETİN PRATİK BİLGİLER MERVE HAFIZOĞLU	20
DİYABETİK HASTADA MALNÜTRİSYON ÜRÜN SEÇİMİ PELİN ÜNSAL	24
DEMANS HASTASINDA MALNUTRİSYON ÜRÜN SEÇİMİ İBRAHİM İLERİ	27
KANSER HASTALARINDA BESLENME DESTEK TEDAVİSİ MERT EŞME	29
SARKOPENİ TEDAVİSİNDE ELİMİZDE NELER VAR? RANA TUNA DOĞRUL	31
SIRT AĞRISI İLE BAŞVURAN COVID-19 VİRAL MİYOKARDİTİ OLGUSU MERT SATILMIŞ	32
SERONEGATİF SPONDİLOARTRİTTEN KELLİĞE 1. BASAMAĞIN ROLÜ EDA GÜL ŞAHİN	34
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTADA TESPİT EDİLEN KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLGUSU CANSU ALICI YILMAZ	35
NADİR GÖRÜLEN BİR KLİNİK OLGU: MOR İDRAR TORBASI SENDROMU ORHAN GÜNGÖREN	37
BİRİNCİ BASAMAKTA PARAZİT ENFEKSYONU TANI VE TEDAVİ: OLGU SUNUMU MURAT SABRİ GÜLER	40
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNDE TANI ALAN AKUT DERİN VEN TROMBOZU: OLGU SUNUMU SANİYE ALBAYRAM	41
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNDE TANI ALAN SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER SENDROMU: OLGU SUNUMU SEVAL TUNÇ	43
NON SPESİFİK ŞİKAYETLERLE TANI ALAN İNSÜLİN DİRENCİ OLGUSU SEYLA ESRA AKDENİZ	45
PPI KULLANIMI UZUN DÖNEM RİSKLERİ FİLİZ DEMİRDAĞ	47
N-ASETİLSİSTEİN YASEMİN POLAT	52
OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE SUBKUTAN ANTİREZORPTİF İLAÇ TEDAVİSİ SAADET KOÇ OKUDUR	55
TİROİD İLAÇLARI PRATİK ÖNERİLER ZEYNEP ŞAHİNER	58
BETA BLOKERLER VE HİPERTANSİYON SİBEL AKBAŞ	62
DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ 2022 OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU	64

İÇİNDEKİLER

SGLT VE KALP MEHMET ÖZGEYİK	66
ASTİM İLAÇLARINDA AKILCI KULLANIM BÜLENT BOZKURT	75
2021'DEN 2022'YE 2.VE 3.BASAMAK COVID KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN DOKTORLARIN SAĞALTIM SEÇENEKLERİNE BAKIŞI. 1 YILDA NELER DEĞİŞTİ? MEHMET BURAK AKTUĞLU	78
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI İLAÇLARI OLGA METİN	84
KOAH ALEVLENME SEBEPLERİ VE TEDAVİSİ CENGİZ BURNİK	93
ASTİM TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLAR ENGİN AYNACI	95
ARNİ PRATİK BİLGİLER KÜRŞAT AKBUGA	101
RİVAROKSABAN ARTILAR EKSİLER GANBAR MAMMADOV	104
İLAÇ ALERJİSİNE GENEL YAKLAŞIM ALİ SELÇUK	107
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK VE COVID-19 FEVZİ DEMİREL	110
İMMÜNGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ ESRA KARABİBER	119
KRONİK HEPATİT B'DE İMMUNSUPRESYON VETEDAVİ YÖNETİMİ OĞUZ KAĞAN BAKKALOĞLU	126
OTOİMMÜN HEPATİT TEDAVİSİ TUĞÇE EŞKAZAN	131
KRONİK HASTALIKLARDA AİLE HEKİMİ TAKİBİ İSKENDER BÜLBÜL	139
KANSERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİYE YAKLAŞIM TOLGA DOĞAN	140
FİBROMİYALJİDE BİYOAKTİF PEPTİDLER ARZU DİNÇ YAVAŞ	142
ANTIİSTAMİNES YELDA OZTURK	144
YOĞUN BAKIMDA SEPTİK ŞOK TEDAVİSİ ÜMİT KARATEPE	148
YOĞUN BAKIMDA MALNÜTRİSYON VE TEDAVİSİ BERÇEM AFŞAR KARATEPE	151
DİYABETTE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIM RİSKİ AYKUT BULU	156
GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİN VE KRONİK HASTALIKLARIN GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ SİBEL OCAK SERİN, BERRİN AKSAKAL	158
MALNÜTRİSYON SAHADAN YANSIMALAR ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU	162

İÇİNDEKİLER

BASI ÜLSERİ OLAN HASTALARDA BESLENME DESTEK ÜRÜNLERİNİN KULLANIMI GÜZİN ÇAKMAK	164
YAĞLI KARACİĞERDE PİOGLİTAZON ETKİLİ Mİ? ENVER AKBAŞ	168
SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KARDİAK KORUMA OLGUSU BENGÜR TAŞKIRAN	177
AKILCI İLAÇ KULLANIMI MERVE GÜNER OYTUN	182
BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ KADİR ESER	186
MYELODİPLASTİK SENDROMA PRATİK YAKLAŞIM ABDULKADİR KARIŞMAZ	196
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİSİ NACİYE DEMİREL	198
MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ MÜFİDE OKAY ÖZGEYİK	204
MEMANTİN ERKEN Mİ? GEÇ Mİ? KOMBİNE EDELİM? DİDEM ÖZ	212
ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA DESTEK ÜRÜNLERİ KULLANIMI ZERRİN YILDIRIM	215
KİM EPİLEPSİ KİM DEĞİL? ÖZGE ÖCEK	217
PALYATİF BAKIMDA MALNÜTRİSYON DESTEĞİ PINAR TOSUN TAŞAR	222
İLAÇ ALERJİLERİ HALE ATEŞ	225
ANAFLAKSİYE YAKLAŞIM MUSTAFA HARI	227
YOĞUN BAKIMDA DELİRYUM VE TEDAVİSİ SERKAN ÖZEN	232
OBEZİTENİN CERRAHİ TEDAVİSİ BARIŞ BAYRAKTAR	237
BİLİM ÖLÇÜTLERE GİRİŞ, TARİHÇE VE ÖNEMİ GÖKHAN TAZEGÜL	244
DERGİ ETKİ FAKTÖRÜ VE ÇEYREKLİKLER NEDEN ÖNEMLİ? NEDEN TEHLİKELİ? FERHAT YILDIZ	247
TEZ HAZIRLAMA AŞAMALARI EMEL SAĞLAM	251
FABRY HASTALIĞI VE BÖBREK ERCAN TÜRKMEN	256
YAŞLIDA RA NE KADAR FARKLI? HAKAN BABAOĞLU	260
MULTİPL SKLEROZ – GELECEKTEKİ TEDAVİLER DUYGU ARSLAN MEHDİYEV	264
MS HASTA TAKİBİNDE PÜF NOKTALAR GÜLGÜN UNCU	269

İÇİNDEKİLER

MULTİPLE SKLEROZ VE KANSER BEDRİYE KARAMAN	272
MS İLAÇLARI UZUN DÖNEM KULLANIMI PROBLEM OLUR MU? LEVENT ÖCEK	278
NÖROLOJİ İLAÇLARI VE HASTALIKLARI ASLI KÖŞKDERELİOĞLU	284
TEDAVİ EDİLEBİLİR NÖROGENETİK HASTALIKLAR: NE KADAR FARKINDAYIZ ? ZEYNEP ÖZÖZEN AYAS	285
DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP FERDA SEVİMLİ	290
SKOLYOZ TANISI, SINIFLAMASI, NEDEN ÖNEMLİ? AYNUR METİN TERZİBAŞIOĞLU	294
SKOLYOZDA KONSERVATİF TEDAVİ FİLİZ YILDIZ AYDIN	298
SKOLYOZ RADYOLOJİSİ ALİ EGE TERZİBAŞIOĞLU	301
SÖZEL BİLDİRİLER	309
POSTER BİLDİRİLER	549
DİZİN	566

İÇİNDEKİLER

21 Eylül 2022, Çarşamba

B Salonu

14:00-15:00	Ağrılı Hastada Pratik Öneriler Oturum Başkanları: Burcu Balam Doğu, Sabri Şen NSAİİ İlaçları, Ne Farkları Var, Nasıl Seçelim? - Didem Karaduman Alfalipoik Asit - Serdar Ceylan Pregabalin, Gabapentin - Merve Güner Oytun Duloksetin Pratik Öneriler - Merve Hafızoğlu
15:00-15:30	Kahve Molası
15:30-16:30	Farklı Alanlarda Olgularla Malnütrisyon Tedavisi ve Ürün Seçimi Oturum Başkanları: Nihat Oktar, Cafer Balcı Diyabetik Hastada Malnütrisyon Ürün Seçimi - Pelin Ünsal Demans Hastasında Malnütrisyon Ürün Seçimi - İbrahim İleri Kanser Hastasında Beslenme Destek Tedavisi - Mert Eşme Sarkopeni Tedavisinde Elimizde Neler Var? - Rana Tuna Doğrul
16:30-16:45	Kahve Molası
16:45-17:45	Ders Aldığım Birinci Basamak Olguları Oturum Başkanları: Duygu Ayhan Başer, İzzet Fidancı Olgu-1 - Mert Satılmış Olgu-2 - Eda Gül Şahin Olgu-3 - Cansu Alıcı Yılmaz Olgu-4 - Orhan Güngören Olgu-5 - Murat Sabri Güler Olgu-6 - Saniye Albayram Olgu-7 - Seval Tunç Olgu-8 - Seyla Esra Akdeniz
17:45-18:00	Açılış

C Salonu

14:00-15:00	Akılca İlaç Kullanımı Oturum Başkanları: Hülya Yıldız Bayar, Saadet Koç Okudur Osteoporoz Tedavisinde Subkutan Antirezorptif İlaç Tedavisi - Saadet Koç Okudur PPI Kullanımı Uzun Dönem Riskleri - Filiz Demirdağ N Asetil Sistein - Yasemin Polat
15:00-15:30	Kahve Molası
15:30-16:30	Olgularla Sık Kullanılan İlaçlarda Doğru Kararlar Oturum Başkanları: Pınar Soysal, Ferhan Mantar Tiroid İlaçları Pratik Öneriler - Zeynep Şahiner Beta blokerler ve Hipertansiyon - Sibel Akbaş Koenzim Q 10 Kime? Ne Zaman? Ne Kadar? - Hüseyin Çetin

BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2022, Perşembe

A Salonu

09:00-10:15	Kardiyovasküler Güncelleme 2022 Oturum Başkanları: Kerim Güler, Aytekin Oğuz Hipertansiyon Tedavisi - Ahmet Temizhan Dislipidemi Tedavisi 2022 - Oğuz Abdullah Uyaroğlu SGLT ve Kalp - Mehmet Özgeyik
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:45	Diyabet Dosyası 2022 Oturum Başkanları: İlhan Yetkin, İbrahim Şahin, Alev Altınova SGLT Artılar Eksiler Endokrinolog Bakış Açısı - Reyhan Ersoy GLP-1 ve Diyabet Tedavisinde Konumlandırma Nerede Olmalı? - İbrahim Şahin Pioglitazon Artılar Eksiler - Oğuzhan Deyneli
11:45-12:15	COVID'den Neler Öğrendim? Oturum Başkanları: M. Reşat Dabak, Cafer Balcı 2021'den 2022'ye İkinci ve Üçüncü Basamak COVID Kliniklerinde Çalışan Doktorların Tedavi Seçeneklerine Bakışı: 1 Yılda Neler Değişti? - Burak Aktuğlu
12:15-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:00	Sözel Bildiriler-1 Oturum Başkanları: Samed Ordu, Merve Güner Oytun
15:00-15:30	Kahve Molası
15:30-16:30	Sözel Bildiriler-2 Oturum Başkanları: Mücahit Görük, Serdar Ceylan

B Salonu

09:00-10:15	Sözel Bildiriler-3 Oturum Başkanları: Ayhan Güler, Pelin Ünsal
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:45	Gastroenteroloji İlaçları Oturum Başkanları: Osman Ersoy, Onur Keskin PPI Genel Bakış 2022 - Onur Keskin İBH İlaçları 2022 - Olga Metin KCFT Yüksekliğine Yaklaşım - Nurten Küçükmetin
11:45-12:15	Göğüs Hastalıkları Paneli Oturum Başkanı: Bülent Bozkurt Astm ilaçlarında Akılcı Kullanım - Bülent Bozkurt KOAHA Alevlenme Sebepleri ve Tedavisi - Cengiz Burnik Alerjik Astım Hastalarında Biyolojik Ajan Tedavisi - Engin Aynacı
12:15-13:30	Öğle Yemeği
14:00-15:00	Herkesin Merak Ettikleri Oturum Başkanları: Filiz Canpolat, Mehmet Özgeyik, Ünal Sarıkabadayı Kozmetik Uygulamalarda Botoks ve Komplikasyonları - Filiz Canpolat ARNI Pratik Bilgiler - Kürşat Akbuga Rivaroksaban Artılar Eksiler - Ganbar Mammadov Antipsikotik İlaç Seçimi - Ayhan Güler
15:00-15:30	Kahve Molası
15:30-16:30	Alerji İmmünoloji Paneli Oturum Başkanları: Özgür Kartal, Ali Selçuk İlaç Alerjisine Genel Yaklaşım - Ali Selçuk Primer İmmün Yetmezlik ve COVID 19 - Fevzi Demirel Kronik Ürtikerde Tanı Tedavi - Ebru Özdemir İVİG Tedavisi - Esra Karabiber

BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2022, Perşembe

C Salonu

09:00-10:15	Farklı Alanlar-İlaçlar-Branşlar Oturum Başkanları: Ali Akar, Oğuz Kağan Bakkaloğlu Kronik Hepatit B'de İmmünyüpresyon ve Tedavi Yönetimi - Oğuz Kağan Bakkaloğlu Otoimmün Hepatit Tedavisi - Tuğçe Eşkazan Kronik Hastalıklarda Aile Hekimi Takibi - İskender Bülbül Osteoporoz Tedavisinde İlaç Seçimi - Can Bora Önder Kanserde Venöz Tromboemboliye Yaklaşım - Tolga Doğan Hipotirodiye Yaklaşım - Nazif Yıldırım
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:45	Sahadan Sahneye Deneyimler Paneli Çok Yazılan İlaçlara Pratik Öneriler Oturum Başkanları: Fecri Gerçik, Çağatay Çavuşoğlu Aspirin, Klopidoğrel - Meltem Koca Warfarin, YOAK - Ayşe Dikmeer Antihistaminikler - Yelda Öztürk Fibromiyalji'de Bioaktif Peptitler - Arzu Dinç Yavaş Bel Ağrısına Yaklaşım - Tuncay Yıldırım
11:45-12:15	Sözel Bildiriler-4 Oturum Başkanları: İzzet Fidancı, Cansu Yaka
12:15-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:00	Sözel Bildiriler-5 Oturum Başkanları: Merve Hafızoğlu, Kübra Batum, Zeynep Şahiner
14:00-15:00	Cerrahi ve Aneztezi Yoğun Bakımlarda İlaç ve Tedavi Alanları Oturum Başkanları: Alper Döventaş, Duygu Ayhan Başer Yoğun Bakımda Septik Şok Tedavisi - Ümit Karatepe Yoğun Bakımda Deliryum ve Tedavisi - Serkan Özen Yoğun Bakımda Malnütrisyon Tedavisi - Berçem Karatepe
15:00-15:30	Kahve Molası
15:30-16:30	Dahiliye ve Yan Dallarında İlaç Tedavisi Paneli Oturum Başkanları: Pınar Karakaya, Lezzan Keskin Diyabette SGLT-2 İnhibitörlerinin Kullanım Riski - Aykut Bulu Metabolik Sendrom Yönetimi - Selçuk Yaylacı Günlük Yaşam Aktivitelerinin ve Kronik Hastalıkların Gastroözofageal Reflü Hastalığı Üzerine Etkisi - Sibel Serin İnsülin Kullanmak İstemeyen Hastayı Nasıl İkna Edelim? - Arzu Uzun İnsülin Tedavisinde Artılar, Eksiler - Pınar Karakaya

BİLİMSEL PROGRAM

23 Eylül 2022, Cuma

A Salonu

09:00-10:15	Malnütrisyon Tedavisi 2022 Oturum Başkanları: Mutlu Doğanay, Serap Yavuzer Ne Zaman PEG, PEG Ürünleri Nasıl Seçiyoruz? - Cafer Balcı Malnütrisyon Sahadan Yansımalar - Çağatay Çavuşoğlu Basi Ülseri Olan Hastalarda Beslenme Destek Ürünlerinin Kullanımı - Güzin Çakmak
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:30	Parkinson, Migren, İskemik İnme Oturum Başkanları: Levent Kor, Hakan Ekmekçi Kronik Baş Ağrıları ve İlaç Tedavisi - Yavuz Altunkaynak Kim Parkinson, Kim Değil? - Banu Özen Barut Yeni Tanı Hastada Tedavi Seçenekleri, Nasıl Başlayalım? - Esra Okuyucu
11:30-12:00	Gastroenteroloji / Endokrinoloji Ortak Paneli Oturum Başkanları: Enver Akbaş, Hande Peynirci Gaucher mi? Wilson mu? - Bülent Yaprak Yağlı Karaciğerde Pioglitazon Etkili mi? - Enver Akbaş SGLT-2 İnhibitörleri ve Kardiyak Koruma Olgusu - Bengür Taşkıran
12:00-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:45	Akılcı İlaç Oturumu Oturum Başkanı: Sonay Özdemir Türkiye'de Akılcı İlaç Politikaları Güncel Durum - Mesil Aksoy Akılcı İlaç Kullanımı - Merve Güner Oytun
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:00	Onkoloji Paneli Oturum Başkanları: Bülent Karabulut, Ebru Çılbır İmmünoonkoloji İlaçlarına Genel Bakış - Ebru Çılbır Böbrek Tümörlerinde Tedavi - Kadir Eser
16:00-16:30	Kahve Molası
16:30-17:30	Non-Pharmacological Therapies in Older Adults Session Chairs: Pınar Soysal, Meltem Koca Exercise and Dementia in Older Adults - Nicola Veronese (Italy) The Digital Therapies in Older Adults - Jacopo Demurtas (Switzerland) The Positive Health Effects of Sexual Activity in Older Adults - Lee Smith (United Kingdom)
17:30-18:30	Clinical Pearls in Geriatric Medicine Oturum Başkanları: William Molloy, Cafer Balcı, Burcu Balam Doğu Heart Failure (Quality of Life and Frailty Management) - Anne Sophie Boureau (France) Geriatric Hospital at Home - Laura Monica Perez Bazan (Spain) Deprescribing or Better "Rightprescribing" - What is the Evidence? - Michael Dekinger (Germany)

BİLİMSEL PROGRAM

23 Eylül 2022, Cuma

B Salonu

09:00-10:15	Sözel Bildiri-6 Oturum Başkanları: Emre Durcan, Can Bora Önder
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:30	Hematoloji Oturum Başkanları: Müfide Okay Özgeyik, Naciye Demirel MDS Hastalığına Pratik Yaklaşım - Kadir Karışmaz B12 Eksikliği Tedavisi - İsmail Demir Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi - Naciye Demirel Mantle Hücreli Lenfomada Tedavi - Müfide Okay Özgeyik
11:30-12:00	Sözel Bildiriler-7 Oturum Başkanları: Cemil Kavalcı, Deniz Bayram
12:00-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:45	Alzheimer Hastalığı, Epilepsi Oturum Başkanları: Nilgün Çınar, Ahmet Evlice Memantin Erken mi? Geç mi? Kombine Edelim? - Didem Öz Demansta Nutrisyon Tedavisi - Ahmet Evlice Alzheimer Önleyen Destek Ürünleri - Zerrin Yıldırım Kim Epilepsi Kim Değil? - Özge Öcek
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:00	Farklı Alanlar, Farklı Tedaviler Oturum Başkanları: Nihat Özgel, Ahmet Emin Yayla Palyatif Bakımda Malnütrisyon Desteği - Pınar Tosun Taşar İlaç Alerjileri - Hale Ateş Anafilaksiye Yaklaşım - Mustafa Harı Diabetes Mellitusa Birinci Basamakta Yaklaşım - Filiz Yıldırım
16:00-16:30	Kahve Molası
16:30-17:30	Sözel Bildiriler-8 Oturum Başkanları: Serdar Aykaç, Didem Karaduman
17:30-18:30	Sözel Bildiriler-9 Oturum Başkanları: Yasemin Polat, Engin Gönültaş

BİLİMSEL PROGRAM

24 Eylül 2022, Cumartesi

A Salonu

09:00-10:00	Obezite 2022 ve Tedavisi Oturum Başkanları: Selçuk Yaylacı, Duygu Ayhan Başer Obezite Cerrahi Tedavisi - Barış Bayraktar Obezite Tedavisinde Hasta Faktörü - Çetin Altunal Obezite İlaç Tedavisi - Selçuk Yaylacı
10:00-10:15	Kahve Molası
10:15-11:15	Eczacı ve Hekim İş Birlikleri, Birlikten Kuvvet Doğar Oturum Başkanları: Armağan Ener, Kazım Aykanat Eczacı Gözüyle Hekimler - Şule Tüysüz Hekim Gözüyle Eczacılar - Alper Döventaş Birlikte Neler Yapılabilir? - Neylan Zırhloğlu
11:15-11:30	Kahve Molası
11:30-12:30	Bilimsel Literatürün Bilimi: Bilim - Ölçütler ve Tıbbi Literatüre Etkisi Oturum Başkanları: Fuat Emre Canpolat, Şemsettin Okuyucu Bilimsel Ölçütlere Giriş, Tarihçe ve Önemi - Gökhan Tazegül Dergi Etki Faktörü ve Çeyreklikler, Neden Önemli? Neden Tehlikeli? - Ferhat Yıldız Tez Hazırlama Aşamaları - Emel Sağlam
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:30	Romatoloji Güncelleme 2022 Oturum Başkanları: Vedat Hamuryudan, İhsan Ertenli RA Tedavisi Etkinlik - Sedat Kiraz RA Tedavisi Güvenlik - Ender Terzioğlu AS Tedavisi Etkinlik - Levent Kılıç
14:30-14:45	Kahve Molası
14:45-15:45	Farklı Bakış Açılıyla İlaç Tedavi Oturum Başkanları: Yunus Erdem, Mehmet Yürüyen Fabry Hastalığı ve Böbrek - Ercan Türkmen Transplant Hastası Takibi - Mehmet Emin Demir Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavisi - Can Sevinç
15:45-16:45	Fizik Tedavi ve Romatoloji İlaçları Oturum Başkanları: Alp Çetin, Tuncay Yıldırım, İlker Çorapçı Yaşlıda RA Ne Kadar Farklı? - Hakan Babaoğlu Romatolojik Hastalarda Egzersizin Önemi - İlker Çorapçı
16:45-17:00	Kahve Molası
17:00-18:00	Sözel Bildiriler-10 Oturum Başkanları: Hakan Yavuzer, Filiz Yıldırım, İbrahim İleri

BİLİMSEL PROGRAM

24 Eylül 2022, Cumartesi

B Salonu

09:00-10:00	MS Paneli-1 Oturum Başkanları: Yeşim Beckmann, Mesrure Köseoğlu MS Klinik Belirtiler, Kim MS Kim Değil? - Belgin Petek Balcı MS Ayrıcı Tanısında Neler Var? - Aysun Ünal MS Tanısında Hasta ve Hasta Yakını Görüşmesi Nasıl Olmalı? - Cihat Uzunköprü
10:00-10:15	Kahve Molası
10:15-11:15	MS Paneli-2 Oturum Başkanları: Semra Mungan, Yusuf Tamam Gelecekteki Tedaviler - Duygu Arslan Mehdiyev MS Hasta Takibinde Püf Noktalar - Gülgün Uncu MS ve Kanser - Bedriye Karaman
11:15-11:30	Kahve Molası
11:30-12:30	Nöroloji İlaçları ve Hastalıkları Oturum Başkanları: Levent Öcek, Nazif Yıldırım MS İlaçları Uzun Dönem Kullanımında Problem Olur mu? - Levent Öcek MOG Antikorları ile İlişkili Hastalıklar - Aslı Köşkdereioğlu Tedavi Edilebilir Nörojenetik Hastalıklar Ne Kadar Farkındayız? - Zeynep Özözen Ayas
12:30-13:30	Öğle Yemeği
14:45-15:45	İç Hastalıkları İlaçlarından Örnekler Oturum Başkanları: Ferda Sevimli, Ayşe Dikmeer DPP4'ler ve Kalp - Ferda Sevimli Daha Uzun Etkili İnsülinler Eksiler - Sedat Değirmenci
15:45-16:45	Tüm Yönleriyle Skolyoz ve Tedavisi 2022 Oturum Başkanları: Ayşen Akıncı, Ömer Faruk Skolyoz Tanısı, Sınıflaması, Neden Önemli? - Aynur Metin Terzibaşoğlu Skolyoz Konservatif Tedavi - Filiz Yıldız Aydın Skolyoz Radyolojisi - Ege Terzibaşoğlu
16:45-17:00	Kahve Molası
17:00-18:00	Sözel Bildiriler-11 Oturum Başkanları: Mustafa Baran Yılmaz, Mert Satılmış

BİLİMSEL PROGRAM

25 Eylül 2022, 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



KONUŞMA METİNLERİ

NSAİİ İLAÇLARI, NE FARKLARI VAR, NASIL SEÇELİM?

DİDEM KARADUMAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, GERİATRİ BD.

NSAİİ Tarihçesi ve İlaç Mekanizması:

Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)' nin tarihçesi 1883 yılında antipirinin sentezlenmesi, devamında 1897 yılında asetilsalisilik asitin üretimine dayanır. Etki mekanizmasında siklooksijenaz (COX) enzimi üzerinden, araşidonik asitin prostaglandin, prostasiklin ve tromboksana dönüşümünde inhibisyon rol oynar [1]. Antipiretik, analjezik, anti-inflamatuvar etkileri vardır.

NSAİİ'ler, gastrointestinal olarak iyi emilir, karaciğerden metabolize olur, serum proteinlerine sıkıca bağlanır, küçük hacimle dağılır. Bu durum hipoalbuminemi olan hastalarda, ilaç serum serbest düzeyinin yüksek olmasına neden olur.

Başlıca kısa etkili NSAİİ' ler (yarılanma ömrü 6 saatten kısa); ibuprofen, diklofenak, ketoprofen ve indometazin olup uzun etkili NSAİİ' ler ise; naproksen, selekoksib, meloksikam, nabumeton, piroksikamdır.

COX inhibisyonu derecesi, NSAİİ'ler arasında değişkenlik gösterse de anti-inflamatuvar etkinlikle ilişkisi açısından belirgin kanıt yoktur [2,3]. Aynı şekilde anti-aterotrombotik etkiler açısından da doz ve enzim inhibisyonu üzerinden mekanizmalar tam aydınlatılmamıştır [4]. COX-1, gastrointestinal sistem mukozası dahil pek çok dokudan salgılanırken; COX-2, beyin, böbrek, kemik, kadın üreme sistemindeki dokularla sınırlıdır [5]. Bununla ilişkili olarak çalışmalarda gastrointestinal sistemde ülser gelişimine, selekoksib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinde, nonselektif NSAİİ'lere göre daha az rastlanır. Eski ülserlerin iyileşmesinde ise COX-2 tercihi açısından yeterli veri yoktur. Nonselektif NSAİİ'lerden diklofenak ve meloksikam güçlü şekilde COX-2 inhibisyonu yapar. Nabumeton ve etodolak da göreceli olarak COX-1'e göre daha fazla COX-2 inhibisyonu yapan nonselektif NSAİİ'lerdendir.

*Nonselektif NSAİİ'ler: [6,7]

Asetik Asitler:

1. Diklofenak: 8-12 saatte bir 50 mg dozda (maksimum 150 mg) , nonselektifler arasından COX-2 yi en güçlü inhbe edendir. Kardiyovasküler riski belirgin artırır.
2. Etodolak: 6-8 saatte bir 200-400 mg dozda (maksimum1000 mg), COX-2'yi göreceli daha belirgin inhbe etmektedir.
3. İndometazin: 8-12 saatte bir 25-50 mg (maksimum150 mg) Renal prostaglandin sentezi üzerine inhibitör etkileri vardır.
4. Sulindak: 12 saatte bir 150-200 mg (maksimum 400 mg) Nadir tercih edilir. Diğer NSAİ lere göre daha sık hepatit ve nefrolitiazis riski mevcuttur.

Fenamotlar:

1. Meklofenamat: 4-6 saatte bir 50 mg (maksimum 400 mg) Dismenorede tercih edilmekte, gastrointestinal yan etkileri fazladır.
2. Mefenamik asit: 6 saatte bir 250 mg (maksimum 1000 mg) Akut ağrıda tercih edilir. Kronik ağrı veya inflamasyon tedavisinde endikasyonu yoktur.

Nonasidik:

1. Nabumeton: Günde 1-2 kere 1000 mg (maksimum 2000 mg) Rölatif COX-2 selektivitesi mevcuttur.

Oksikamlar:

1. Meloksikam: 7.5-15 mg (maksimum 15 mg) Rölatif COX-2 selektivitesi mevcuttur. Uzun etkilidir.
2. Piroksikam: 10-20 mg (maksimum 20 mg) Kronik ağrılar ve inflamasyon için yararlı, uzun etkilidir.

KONUŞMA METİNLERİ

Propiyonik asitler:

1. Fenoprofen: 6-8 saatte 400-600 mg (maksimum 3200 mg) Akut interstisyel nefrit ve nefrotik sendrom sıklığı daha fazladır.
2. Flurbiprofen: 8-12 saatte bir 100 mg (maksimum 300 mg)
3. İbuprofen: 6-8 saatte bir 600-800 mg (maksimum 3200 mg-akut, 2400 mg-kronik) Naproksene alternatif, kısa etkili, kardiyovasküler riski olmayan hastalarda tercih edilebilir.
4. Ketoprofen: 8 saatte bir 75 mg (maksimum 300 mg)
5. Naproksen: 12 saatte bir 250-500 mg (maksimum 1250 mg-akut, 1000 mg-kronik, 1500 mg-alevlenme) Kardiyovasküler toksisite riski yüksek dozlarda diğerlerinden daha az.
6. Oksaprozin: 1200 mg günlük (maksimum kiloya göre 1200-1800 mg) 41-55 saate uzayan etki

Asetil salisilat:

1. Aspirin: 4-6 saatte bir 325-1000 mg (maksimum 4000 mg) Geri dönüşümsüz anti-platelet etki mevcut, kronik ağrı veya inflamasyonda pek kullanılmaz.

Salisilatlar (nonasetil):

1. Diflunisal: 8-12 saatte bir 500 mg (maksimum 1500 mg) Psödoallerjik reaksiyon. Anti-platelet etki çok az.
2. Magnezyum salisilat: 6 saatte bir 1160 mg (maksimum 4640 mg) "
3. Salsalat: 8-12 saatte bir 1000 mg (maksimum 3000 mg) "

*Selektif COX-2 inhibitörleri:

1. Selekoksik: 12 saatte bir 100-200 mg (maksimum 400 mg) Antiplatelet etki yok, GİS toksisite riski çok az, kardiyovasküler risk veya renal risk diğer nonselektiflere yakın, psödoallerjiklerde tercih edilebilir.
2. Etorikoksib 30-60 mg (maksimum 60 mg) Kardiyovasküler risk daha sık ve şiddetli-doza bağlı, diğer risk ve yararlar benzerdir.

NSAİİ ve Komorbiditeler:

Kronik NSAİİ kullanan hastalarda yan etkiler nedeniyle tam kan sayımı, üre, kreatinin, potasyum, transaminazların düzenli kontrolü, gastrointestinal, renal ve kardiyak yakınmalar açısından sorgulanması önemlidir.

Renal fonksiyon bozukluğu ve ileri kronik karaciğer yetmezliğinde NSAİİ'lerden kaçınılmalıdır.

NSAİİ yaşla birlikte artmaktadır. Hastaneye yatışların % 5 ila 7'sinin ilaçların yan etkileriyle ilişkili olduğu ve bunların da %11-12'sinin, aspirin dışı NSAİİ'lerin gastrointestinal, sinir sistemi, renal veya alerjik etkilerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir [8,9].

Hem nonselektif NSAİİ'ler, hem selektif COX-2 inhibitörleri hipertansiyonu tetikleyebilir.

Miyokardiyal iskemi (MI) ve inmede vasküler endotelde prostasiklin salınımında azalma, protrombotik olan tromboksan A2 düzeyinde ise belirgin inhibisyonun yapılmaması nedeniyle COX-2 inhibitörlerinden kaçınılmalıdır [10]. Çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörleriyle MI, inme, kalp yetmezliği, kardiyovasküler diğer risklerde ve mortalitede artış mevcuttur [11-13]. Bir meta-analizde ateroskleroz prevalansı düşük (%9) olan bir popülasyonda kalp yetmezliği gelişme riski plasebo grubunda daha düşük, selektif COX-2 inhibitörü kullananlarda en yüksek, nonselektif NSAİİ'lerde yüksek bulunmuştur [7]. Naproksen ve ibuprofenin kardiyovasküler olaylar açısından diklofenakla karşılaştırıldığı çalışmada naproksen ve ibuprofene bağlı riskin daha az olduğu bildirildi [14]. NSAİİ kullananlarda Atriyal fibrilasyon riskinde artış tartışmalıdır [15].

Allerji, anafilaksi ve NSAİİ ile alevlenen solunum yolu hastalığı, intoksikasyon riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Yine sistemik yan etkilerden korunmak adına lokal etkili topikal NSAİİ'ler tercih edilebilir [16,17]. Bir çalışmada Osteoartrit tedavisinde oral NSAİİ ile topikal NSAİİ benzer etkinlikte bulunmuştur [18].

KONUŞMA METİNLERİ

NSAİİ'nin ilaçlarla etkileşimi:

Genelde renal perfüzyonda bozulma, CYP-2C9/2C8 inhibisyonu ve kanama bozukluğu nedeniyle NSAİİ'ye bağlı ilaç etkileşimi olabilir. Ayrıca salisilat başta olmak üzere tüm NSAİİ'ler serum proteinine yüksek oranda bağlandığı için fenitoin, varfarin gibi proteine bağlanan ilaçlarla toksisiteye dikkat edilmelidir. Yine digoksin, lityum, diüretikler, kalsinörin inhibitörleri ile etkileşime dikkat edilmelidir. Plateletlerdeki COX-1'in inhibisyonuna bağlı antiagregan etki nedeniyle diğer antiagregan ve antikoagülanlarla, selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle kullanımına dikkat edilmelidir. ACE inhibitörleri gibi ilaçlarla beraber kullanımında da hiperkalemiye dikkat edilmelidir. Glukokortikoidle birlikte kullanımda antiagregan ve gastrointestinal etkilerde artış göz önünde bulundurulmalıdır.

REFERANSLAR:

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232.
2. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324:1716.
3. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1.
4. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38:733.
5. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95:40S.
6. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33:435.
7. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382:769.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15.
9. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:136.
10. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, et al. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 2001; 167:2831.
11. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365:475.
12. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168:1219.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296:1633.
14. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368:1771.
15. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011; 343:d3450.
16. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med* 2010; 11:535.
17. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2010; 37:1236.
18. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD007400.

KONUŞMA METİNLERİ

DULOKSETİN PRATİK BİLGİLER

MERVE HAFIZOĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, GERİATRİ BD, ANKARA

Duloksetin, SNRI (serotonin-norepinefrin (10:1 serotonin: norepinephrine) reuptake inhibitörü) grubundan bir anti depresandır. Duloksetinin ağrı inhibe edici etkisinin merkezi sinir sistemindeki azalan inhibe edici ağrı yollarının potansiyelizasyonunun sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Farmakodinamik özellikleri; Preklinik çalışmalarda, duloksetinin nöronal serotonin ve norepinefrin geri alımı üzerinde güçlü inhibisyona yol açtığı ve dopamin geri alımında zayıf inhibisyon yaptığı görülmüştür. Duloksetin in vitro deneylerde dopaminerjik, adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik, opioid, glutamat ya da GABA reseptörlere karşı önemli düzeyde afinite göstermemiştir. Duloksetin, monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe etmez. Duloksetin büyük oranda metabolizasyona uğrar, ancak dolaşımdaki başlıca metabolitlerin, duloksetinin farmakolojik etkilerine belirgin bir katkı sağladığı gösterilmemiştir.

Duloksetin, nöropatik ve enflamatuvar ağrının birçok preklinik modelinde ağrı eşiklerini ve kalıcı ağrı modelinde azalmış ağrı davranışını normalize etmiştir [1].

Farmakokinetik özellikleri; Duloksetinin farmakokinetiği kısmen cins, yaş, sigara içme durumu ve CYP2D6 metabolizasyonu durumuna bağlı olarak değişkenlik (genellikle %50-60) gösterir. Oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına (Cmaks) doz alındıktan 6 saat sonra ulaşılır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 3 günlük dozlamadan sonra ulaşılır. Mutlak oral biyoyararlanımı %32-%80 (ortalama %50) arasındadır. Plazma proteinlerine (albumin ve alfa-1 asit glikoprotein) yaklaşık %96 oranında bağlanır. Duloksetin büyük oranda sitokrom P450-2D6 ve 1A2 ile metabolize olur ve metabolitler başlıca idrarla atılır. CYP2D6'nın potent inhibitörüdür ve bu izozim ile metabolize olan ilaçların (antipsikotikler) plazma konsantrasyonunu yükseltebilir.

In vitro çalışmalara göre duloksetinin dolaşımdaki metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 8-17 saat (yaklaşık 12 saat) arasındadır [1].

Kullanım alanları; Majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, kemoterapi ilişkili periferik nöropati, Diyabetes Mellitus ilişkili nöropatik ağrı, fibromiyalji, kronik kas iskelet ağrıları, post herpetik nevralji, osteoartrit, stres tipi üriner inkontinansdır.

Majör depresif bozukluk; Duloksetinin temel kullanım endikasyonudur. 60 mg/gün ile başlanıp 120 mg/güne çıkılabilir. Terapotik cevap 2-4 haftada değerlendirilmelidir. Depresif duygudurum üzerindeki etki 1. haftada ortaya çıkmaktadır. Depresyona eşlik eden somatik belirtiler üzerinde de etkiler depresif duyguduruma benzer biçimde 1. haftada ortaya çıkmaktadır. Tedaviye en hızlı cevap veren bölgeler sırt ve omuzdur. Anksiyete belirtileri üzerindeki etkileri ikinci haftada belirginleşmektedir [2].

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati (KİPN): 2020 ASCO kılavuzu KİPN'de kullanımını önermektedir [3]. Oksalipatin ve taksan ilişkili nöropatik ağrıda etkinliği gösterilmiştir [4]. KİPN'de venlafaksin ve duloksetinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise duloksetin grubunda nöropatide daha fazla azalma izlenmiştir [5]. Ancak taksan ilişkili periferik nöropatide pregabaline üstünlük gösterilememiştir [6].

Diyabetik periferik nöropatik ağrı; Diyabetik periferik nöropatik ağrıda birinci basamak tedavide yer alır [7]. Başlangıç ve önerilen idame dozu 60 mg/gündür, max doz günde iki defaya bölünmüş halde 120 mg'dir. 60 mg'a yetersiz yanıtı olan hastalar 120 mg dozundan fayda görebilirler. Şikayetlerde azalma ilk bir haftada görülmeye başlar, tedavi yanıtı 2 ay sonra değerlendirilmelidir [8]. Ancak diğer SNRI'lar ve TCA'larla kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Pregabalin ve gabapentinle kombine edilebilir. Huzursuz bacak sendromu olan hastalarda semptomları şiddetlendirebileceği akılda tutulmalıdır [9].

KONUŞMA METİNLERİ

Fibromiyalji: Ağrı ile beraber depresyonun da eşlik ettiği, amitriptiline yanıtız veya amitriptilini tolere edemeyen hastalarda önerilir. Önerilen doz günde tek doz 60 mg'dır, daha yüksek dozların ek yarar sağladığına dair kanıt yoktur, yüksek dozlar yüksek oranda yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Bölünmüş dozlar yerine günde tek doz kullanımı önerilmektedir. İdame tedavide 3 aya kadar etkinliği gösterilmiştir. Fibromiyalji hastalarında ağrı skorlarında, yaşam kalitesinde ve ruhsal durumda olumlu düzelme sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir [10]. Japonya'da yapılan bir faz 3 çalışmada 60 mg/gün dozunda kullanılan duloksetinin fibromiyalji hastalarında etkin ve güvenilir olduğu ayrıca ağrı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir [11]. Yine dört farklı çalışmanın sonuçlarını gösteren bir metaanaliz raporuna göre 12 haftalık duloksetin tedavisi ile ağrıda plaseboya göre anlamlı azalma sağlandığı ve bu etkinin her hafta giderek arttığı gösterilmiştir [12].

Kronik kas iskelet ağrıları: Özellikle kronik sırt ve boyun ağrılarında NSAİİ tedavisine ek olarak günlük 60 mg önerilmektedir. İlaça uyum sağlamak için tedaviye bir hafta boyunca günde tek doz 30 mg ile başlanabilir. Günde bir kez 60 mg'ın üzerindeki dozların hastalara ek yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kronik ağrıda 13 hafta üzerinde etkinliği gösterilememiştir [13].

Osteoartrit: NSAİİ'lerin kontraendike olduğu veya NSAİİ'lara yeterli yanıt alınamadığı durumlarda duloksetin önerilmektedir [14]. Kronik NSAİİ kullananlarda da tedaviye ilave edilebilir. Plaseboya oranla ağrı yoğunluğunda %30-50 azalma olduğu gösterilmiştir [15]. Günde tek sefer 60-120 mg önerilmektedir.

Stres tipi üriner inkontinans: Duloksetinin etkili olduğu serotonin ve NE reseptörleri medulla spinaliste özellikle işeme refleksinden sorumlu olan Onuf nükleusu bölgesinde oldukça yoğundur. Onuf nükleusu üretral çizgili kas sfinkter innervasyonun başlangıç noktasıdır. Serotonin ve NE'nin sinaptik aralıkta geri alımını aynı anda inhibe ederek Onuf nükleusunun sürekli uyarımına, pudental motor nöronların uyarılmasına ve depolama fazında çizgili kas sfinkter tonusunun artmasına yol açar. Depolama esnasında parasempatik innervasyonu da bloke ederek, mesane gevşemesine de yardımcı olur [16]. Duloksetinin tek başına ya da pelvik taban egzersizleri ile birlikte kullanılmasının plasebo ile karşılaştırıldığı iki çalışmada ise pelvik taban egzersizleri ile birlikte ya da tek başına kullanılmasının; sadece pelvik taban egzersizi uygulanan ya da plasebo uygulanan hastalara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir [17]. Stres inkontinans için günde iki kez uygulanan 40 mg dozu tercih edilmektedir. İlk haftalarda günde iki kez uygulanan 20 mg dozu da kullanılabilir. Doz titrasyonu önerilir ve günlük doz 120 mg'a kadar çıkılabilir.

Yan etkileri: En sık yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgili olup; bunlar arasında bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık ve ishal vardır. Diğer yan etkiler arasında iştahsızlık, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, terleme, sıcak basması, görme bulanıklığı vardır. Duloksetinin yan etkilerinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir.

Depresyon tedavisi gören hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında intihar düşüncesi oluşması önemli bir durumdur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda manik epizodlarda artış görülebilir [18]. Trombosit disfonksiyonu yaparak, özellikle anti-koagulan ve anti-platelet ajanlarla birlikte kullanımda kanama riskini artırabilir [19]. Uzun süre kullanımda frajilite kırıklarına sebep olabilir [20]. İzole ALT yüksekliği, hepatit, kolestatik hepatit, kolestatik sarılık, akut hepatik nekroz, akut karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Polifarmasi durumunda ve yüksek dozda bu risk daha fazladır. Üst limitin 3 katı kadar izole ALT yüksekliği genellikle 1% oranında görülür. Genellikle kendiliğinden geriler, tedavi kesilmesi veya doz modifikasyonu gerektirmez. Karaciğer tarafınca CYP450 sistemi ile metabolize olduğu için simetidin, rifampin gibi bu enzim sisteminde değişiklik yapan ilaçlarla etkileşiminde dikkatli olunmalıdır [21]. Hiponatremi, SSRI'lara göre daha az görülen bir yan etkidir. SIADH (ADH salınımını artırarak), nefrojenik SIADH (nefronların ADH duyarlılığını artırarak) veya 5-HT reseptörleri üzerine serotonin etkisiyle veya alfa-1 adrenerjik reseptörler üzerine norepinefrin etkisiyle hiponatremi yapabilir. İleri yaş, kadın cinsiyet, diüretik kullanımı, düşük kilo, bazal serum sodyum seviyesi düşüklüğü, volüm açığı olması, hiponatremi öyküsü, psikoz öyküsü olması risk faktörleri arasındadır [22]. Oküler etkileri arasında akut kapalı açılı glokom, göz ağrısı, görme bulanıklığı, kırmızı göz ve katarakt gelişimi vardır [23]. Libido azalması, ejakülasyon gecikmesi ve orgazm problemleri gibi cinsel fonksiyon bozuklukları da görülebilmektedir [24].

KONUŞMA METİNLERİ

Serotonerjik sendrom: Serotonin düzeyini artıran diğer antidepresanların ya da bu ilaçların yıkımında rol alan CYP450 gibi enzimlerin inhibisyonuna yol açan diğer ilaçların birlikte kullanılması ile bu durum oluşabilmektedir. Pratikte çok sık kullanılan siprofloksasin ile eş zamanlı duloksetin kullanımı sonucu da serotonin sendromu olgusu bildirilmiştir [25].

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

- Santral sinir sistemi depresyonu ile kognitif durum ve motor fonksiyonlarda gerilemeye neden olabilir.
- DM ile takipli hastalarda kan şekeri ve HbA1c seviyelerinde artış görülebilir.
- Ortostatik hipotansiyon/senkop; özellikle ilk hafta doz artımı sonrası, 60mg/gün üstüne çıkıldığında bu risk daha fazladır.
- Düşme; özellikle 60mg/gün üstüne çıkıldığında risk daha fazladır.
- Ayrıca diğer SNRI'lar ve TCA ile kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.
- GFR <30 ml/ dk altında kullanımı önerilmez. Hemodiyaliz hastalarında non-dializabl olduğu için önerilmez.
- Hepatik yetmezlikte kullanımı önerilmez.

Tedavinin kesilmesi; Tedavi aniden kesilmemelidir. Yoksunluk reaksiyonlarının riskini azaltmak için doz tedricen en az 1-2 hafta içinde azaltılmalıdır. MAOI (monoamin oksidaz inhibitörleri) tedavisi kesildikten sonra duloksetin tedavisine başlamak için en az 14 gün beklenmelidir. Ayrıca, duloksetin tedavisi kesildikten sonra MAOI tedavisine başlamak için en az 5 günlük süre geçmesine izin verilmelidir [26].

Kaynaklar

1. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014;28(5):403-439.
2. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf. Published October 2010. Accessed March 27, 2019.
3. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38:3325.
4. Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial - CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26.
5. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82:787.
6. Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig* 2020; 40:249.
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136.
8. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116:109.
9. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67:1411.
10. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain.* 2012;28:775-81.
11. Murakami M, Osada K, Mizuno H, Ochiai T, Alev L, Nishioka K. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:224.
12. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11:237-44.

KONUŞMA METİNLERİ

13. Duloxetine (Cymbalta) for chronic musculoskeletal pain. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53:33.
14. Wohlschlag M, Frakes E, Risser RC, Ahl J. Duloxetine dose escalation in patients with osteoarthritis knee pain, who were taking optimized NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:879.
15. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med* 2015; 16:1373.
16. Jost WH, Marsalek P. Duloxetine in the treatment of stress urinary incontinence. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(4):259-64
17. Mehnert U, Boy S, Widmer-Simitovic S, Reitz A, Schurch B. The facilitatory effect of duloxetine combined with pelvic floor muscle training on the excitability of urethral sphincter motor neurons. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Jun;20(6):659-66. Powered by TCPDF (www.tcpdf.org)
18. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *J Affect Disord.* 2013;148(1):129-135. doi:10.1016/j.jad.2012.10.033 [PubMed 23219059]
19. Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical management of bleeding risk with antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2019;53(2):186-194. doi:10.1177/1060028018794005 [PubMed 30081645]
20. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1473-1481. doi:10.1007/s00198-014-2649-x
21. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug hepatotoxicity: newer agents. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):115-134. doi:10.1016/j.cld.2016.08.009
22. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: A population-based cohort study of older adults. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):87-96. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.020
23. Kirkham J, Seitz D. Evidence of ocular side effects of SSRIs and new warnings. *Evid Based Ment Health.* 2017;20(1):27. doi:10.1136/eb-2016-102528
24. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlschlag M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med.* 2007;4(4 Pt 1):917-929. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00520.x
25. Guo MH, Monir RL, Wright A, Holland NP. Case of serotonin syndrome initially presenting as diffuse body pain. *Am J Case Rep.* 2018;19:1227-1231. doi:10.12659/AJCR.911204
26. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89:207.

KONUŞMA METİNLERİ

DIYABETİK HASTADA MALNÜTRİSYON ÜRÜN SEÇİMİ

PELİN ÜNSAL

DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GERİATRİ

Hem diabetes mellitus (DM) hem de malnutrisyon sıklığı giderek artmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan tip 2 DM hastaların %55'inde hafif-orta düzeyde malnutrisyon görülürken, %45'inde ciddi malnutrisyon vardır ¹. Geriatrik diyabetik hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada da mini nutrisyonel değerlendirme- kısa formu (MNA-SF) ile değerlendirilen hastalarda malnutrisyon riski %37,4 bulunurken, malnutrisyon oranı %22,8'dir ². Yaş ortalamasının 82,5 olduğu bir çalışmada da diyabetik hastalarda malnutrisyon riski %77,1'dir ve hastaların MNA skorları HbA1c düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu da sıkı glisemik kontrolün, malnutrisyon sıklığını artırma pahasına yapıldığının bir göstergesi olabilir ³.

Geriatrida polikliniğine başvuran diyabetik hastalarda malnutrisyon riski %30,4 ve malnutrisyon prevalansı %8,7 bulunmuştur. Ayrıca malnutrisyon günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılıkta artış, kognisyonda kötüleşme, depresyon ve uyku bozukluklarında artış, el kavrama gücünde azalma ve yürüme ve denge skorlarında kötüleşme ile ilişkil bulunmuştur ⁴.

Sarkopenik obezite de diyabetik hastaların malnutrisyon tedavisini düzenlerken gözden kaçırmamız gereken önemli bir sorundur. Sarkopenik obezite DM olan hastalarda olmayanlara göre daha sık gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada iskelet kasi/kilo oranı DM olan hastalarda olmayanlara göre daha düşükken; vücut kitle indeksleri ve yağ yüzdeleri benzer ya da daha yüksekti ⁵.

Nutrisyon tedavisi diyabetes mellitus tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Sağlıklı vücut kompozisyonunu sağlayacak mümkünse diyetisyen eşliğinde kişiselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi önerilmektedir. Kılavuzlar da özellikle lifli ve monoansatüre yağ asitlerinde zengin düşük glisemik indeksli bir diyet önermektedir. 2019 yılında yayınlanmış DM hastalarında nutrisyon tedavisi konsensus raporunda makronutrientler için ideal bir oran olmadığı, her hastanın glukoz, lipid düzeyleri, yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeylerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği söylenmiştir. Genel olarak makronutrientlerin oranı, karbonhidratlar için toplam kalorinin %45'i, %36-40'ı yağ ve %16-18'i de protein olacak şekilde düzenlenebilir ^{6,7}.

The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) kılavuzlarında yaşlı hastalar için yaklaşık 30 kcal/kg vücut ağırlığı/gün enerji alımını önermektedir. Ayrıca protein alımının en az 1-1,2g/kg olması önerilmektedir. Diyet kısıtlamalarından kaçınılması önemlidir ⁸. 75 yaş üstü hastaların 11 ± 6 yıl izlendiği bir çalışmada, düşük tuz, düşük kolesterol ve diyabetik diyet uygulanan hastalarda malnutrisyon daha sık izlenmiştir ⁹.

Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği (KEPAN) beslenme destek tedavisinde oral nutrisyonel destek ürünleri kullanımı rehberinde; malnütrisyon riski veya kilo kaybı olan diyabetik hastalarda beslenme durumunu iyileştirerek daha iyi glisemik kontrol sağlamak, kısa ve uzun vadeli komplikasyonları azaltmak ve hastaların hastanede kalış süresini kısaltarak maliyet etkinliği sağlamak için ONS kullanımı (standart veya diyabetik) düşünülmelidir şeklinde bir öneri verilmiştir ¹⁰.

Diyabet Spesifik Oral Nutrisyonel Ürünler

Bu ürünler disglisemi, malnutrisyon ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerini yönetmek için tanımlanmış düşük glisemik indeksli modifiye karbonhidratlar içeren makro besin ve mikro besin bileşimine sahiptir. Ayrıca bu ürünler izokalorik veya hipokalorik, lezzetli lif, doymamış yağ asitleri, proteinler, vitaminler ve mineraller içerir ¹¹.

Dört tane sık kullanılan diyabetik spesifik ONS'lerin karbonhidrat/yağ/protein oranları ortalama %37-55 / % 30-45 / %15-19 bulunmuştur ¹¹.

KONUŞMA METİNLERİ

Randomize, kontrollü, çift kör, paralel grup çalışmasında tip 2 DM'li 22 hasta dört hafta boyunca 2 x 200 mL diyabet spesifik ONS kullanırken; 22 hasta ise izokalorik standart, fiber içeren kontrol formül kullanmıştır. Sonuçlar diyabet spesifik ürünler standart formül ile karşılaştırıldığında hastaların tokluk glukozları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ve her iki grupta da uyum yüksek, ürünler iyi tolere edilebilmiştir ¹².

Yapılan çalışmalarda diyabet spesifik ürünlerin açlık kan glukozu, HbA1c düzeyleri ve lipid profili üstüne etkileri çelişkilidir. 5 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde diyabet spesifik ürünlerin standart ürünlere göre daha düşük açlık kan şekeri (1.15 mmol [-2.07, -0.23]), HbA1c (%0,67 [-1,14, -0,21]), toplam kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, standart formül gruplarına kıyasla diyabet spesifik gruplarda biraz daha yüksek HDL-c seviyeleri (0.09 mmol/L [0.00, 0.18]) bulmuşlardır ¹³. 845 hastanın dahil edildiği, 18 çalışmanın metaanalizinde yüksek monoansatüre yağ asitlerinden (MUFA) zengin diyabet spesifik ürünler standart ürünler ile karşılaştırıldığında hem diyabetik hem de strese bağlı hiperglisemide daha düşük post-prandial glukoz, glukoz değişkenliği, uygulanan insülin dozu, HbA1c ve trigliserit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur ¹⁴.

Başka bir çalışmada da hastalara 12 hafta boyunca takip edilmiş ve günde 2 x 200 ml diyabete spesifik ONS (Diasip) veya standart ONS tüketmiştir. Sonuçlara bakıldığında diyabete spesifik ürün kullanan hasta grubunda post-prandial glukoz düzeyleri iyileşme gözlenirken; açlık glukozu, insülin, HbA1c, lipid profili, hs-CRP, okside LDL ve malondialdehit, beslenme durumu parametrelerinde her iki ziyarette de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ¹⁵.

Çok merkezli bir çalışmada Glucerna® 1,5 kalori- ile tedavi edilen malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski altındaki hastalarda beslenme durumu, yaşam kalitesi, vücut kitle indeksi ve HbA1c'de iyileşme gözlenirken 3. ayda da hastaların fonksiyonel durumlarında da hafif bir iyileşme gözlenmiştir ¹⁶.

Sonuç olarak malnütrisyon veya malnütrisyon riski olan diyabetik hastalarda yeterli protein ve kalori hedefine ulaşmak ana hedefimiz olmalıdır. Bunu standart bir ürün ya da diyabet spesifik ürünler ile sağlayabiliriz. Özellikle kötü glisemik kontrolü olan hastalarda diyabet spesifik ürünler tokluk kan şekeri üstüne olumlu etkilerini de göz önüne aldığımızda nutrisyon tedavisinin önemli seçeneklerinden biri olmaktadır.

Referanslar

1. Carolyn N-M, Luisa C-CM. Prevalence of malnutrition among patients with diabetes mellitus type 2 admitted in a tertiary hospital. *Philippine Journal of Internal Medicine*. 2016;1-11.
2. Sanz-París A, Gómez-Candela C, Martín-Palmero Á, et al. Application of the new ESPEN definition of malnutrition in geriatric diabetic patients during hospitalization: A multicentric study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Dec 2016;35(6):1564-1567. doi:10.1016/j.clnu.2016.02.018
3. Vischer UM, Perrenoud L, Genet C, Ardigo S, Registe-Rameau Y, Herrmann FR. The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet Med*. Aug 2010;27(8):918-24. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03047.x
4. OKUDUR SK, Soysal P. Yaşlı Diyabetik Hastalarda Malnütrisyonun Klinik Sonuçları ve Önemi. *Osmangazi Tıp Dergisi*.
5. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. Jul 2010;33(7):1497-9. doi:10.2337/dc09-2310
6. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. May 2019;42(5):731-754. doi:10.2337/dci19-0014
7. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. Feb 2012;35(2):434-45. doi:10.2337/dc11-2216
8. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Apr 2022;41(4):958-989. doi:10.1016/j.clnu.2022.01.024

KONUŞMA METİNLERİ

9. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, Guerin O, Hebuterne X, Schneider SM. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Feb 2012;31(1):69-73. doi:10.1016/j.clnu.2011.08.007
10. Bahat G, Akmansu M, Güngör L, et al. BESLENME DESTEK TEDAVİSİNDE ORAL NÜTRİSYONEL DESTEK ÜRÜNLERİ KULLANIMI: KEPAN REHBERİ.
11. Noronha JC, Mechanick JI. Is There a Role for Diabetes-Specific Nutrition Formulas as Meal Replacements in Type 2 Diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:874968. doi:10.3389/fendo.2022.874968
12. Lansink M, van Laere KM, Vendrig L, Rutten GE. Lower postprandial glucose responses at baseline and after 4 weeks use of a diabetes-specific formula in diabetes type 2 patients. *Diabetes research and clinical practice*. Sep 2011;93(3):421-9. doi:10.1016/j.diabres.2011.05.019
13. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Crockett R, Wang XH. The Effect of Diabetes-Specific Enteral Nutrition Formula on Cardiometabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. Aug 15 2019;11(8)doi:10.3390/nu11081905
14. Sanz-París A, Matía-Martín P, Martín-Palmero Á, Gómez-Candela C, Camprubi Robles M. Diabetes-specific formulas high in monounsaturated fatty acids and metabolic outcomes in patients with diabetes or hyperglycaemia. A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Nov 2020;39(11):3273-3282. doi:10.1016/j.clnu.2020.02.036
15. Magnoni D, Rouws CH, Lansink M, van Laere KM, Campos AC. Long-term use of a diabetes-specific oral nutritional supplement results in a low-postprandial glucose response in diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. Apr 2008;80(1):75-82. doi:10.1016/j.diabres.2007.10.027
16. Matia Martin P, Robles Agudo F, Lopez Medina JA, et al. Effectiveness of an oral diabetes-specific supplement on nutritional status, metabolic control, quality of life, and functional status in elderly patients. A multicentre study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Jun 2019;38(3):1253-1261. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.007

KONUŞMA METİNLERİ

DEMANS HASTASINDA MALNUTRİSYON ÜRÜN SEÇİMİ

İBRAHİM İLERİ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, GERİATRİ BD

Dünyada, 2010 yılında 60 yaş ve üzerinde 35,6 milyon demans hastası olduğu bildirilmiştir. Bu sayının her 20 yılda bir yaklaşık 2 katına çıkacağı öngörülmektedir ve 2030 yılında 65,7, 2050'de ise 115,4 milyona ulaşması beklenmektedir (1). Türkiye'de Arslantas ve ark. 75 yaş ve üzerinde demans prevalansını %30,4 ; Keskinoglu ve ark. 65 yaş ve üzeri yaşlılarda 22,9% oranında gözlemlemişlerdir (2, 3).

Yaşlılarda gastrointestinal sistemdeki yapısal ve fizyolojik değişiklikler malnutrisyona (MN) zemin hazırlamaktadır (4). Demans tanısı alan bir yaşlı da MN için yüksek risk altındadır. Ortaya çıkış hızı kişiden kişiye göre değişiklik göstermekle birlikte bütün demanslılarda beslenme yetersizliğinin (malnutrisyon) oluşmasına sebep olan birçok faktör vardır (5). MN, yaşlılarda kas fonksiyonunda ve kitesinde azalma, dekübit ülseri oluşumu, bilişsel yetersizlik ile hastane başvurularında artış, tekrarlayan yatışlar ve artmış mortalite ile birlikte (6,7). Bununla birlikte demansta kilo kaybı ve beslenme yetersizliği ile hastalık progresyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur (8,9).

Beslenme durumu, demanslı hastaların tanı anında ve takiplerinde değerlendirilmelidir (10, 11). İlk tanı anında kilo ölçümü ve Mini Nutrisyonel Değerlendirme testi (MNA) yapılmalıdır (12, 13). MNA yaşlılarda malnutrisyon riski ve malnutrisyonu tespit etmek için kullanılması önerilen bir tarama testidir. Kilo ölçümü ve MNA'sı yapılan hastanın mümkünse günlük tükettiği diyetindeki protein ve kalori miktarının hesaplanması, antropometrik ölçümler, nutrisyonel belirteçler, vücut kas-yağ ve su dağılımının değerlendirilmesi önerilmektedir. Beden kitle indeksi ideal değerleri de yaşlıda farklıdır. Yaşlıda optimal beden kitle indeksi 24-29 kg/m² arasındadır (14- 16).

Multimorbiditesi olan veya kırılğan tüm yaşlılarda 'malnutrisyon riski' saptanması durumunda Avrupa Klinik Nutrisyon ve Beslenme Topluluğu (ESPEN) enteral nutrisyon tedavisi başlanmasını önermektedir (17). Demans hastalarında da yetersiz beslenme sık görülen bir problemdir ve oral nutrisyon solüsyonları (ONS) veya tüple beslenme bu kişilerde nutrisyonel durumu iyileştirebilmektedir

Bilişsel bozukluğu düzeltmek veya daha fazla bilişsel gerilemeyi önlemek için demansı olan kişilerde ONS kullanımı önerilmemektedir. Bilişsel bozukluğu düzeltmek veya daha fazla bilişsel gerilemeyi önlemek için demansı olan kişiler için özel tıbbi gıdaların sistematik olarak kullanılması önerilmemektedir. Bilişsel bozukluğu düzeltmek veya daha fazla bilişsel gerilemeyi önlemek için demansı olan kişiler için başka bir beslenme ürünü önerilmemektedir. Demanslı hastalar için suni beslenme ve hidrasyon lehinde veya aleyhinde olan her kararın genel prognoz ve hasta tercihlerine göre bireysel olarak verilmesi önerilmektedir. Bilişsel bozukluğun düzeltilmesi veya daha fazla bilişsel düşüşün önlenmesi için demansı olan kişilerde omega-3-yağ asidi takviyelerinin kullanılması önerilmektedir. B1 vitamini eksikliği belirtisi olmadığında, bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için demansı olan kişilerde B1 vitamini takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. B6 vitamini, B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliği belirtisi olmadığında demanslı kişilerde bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için B6 vitamini, B12 vitamini ve/veya folik asit takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için demansı olan kişilerde E vitamini takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için selenyum takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için bakır takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Bilişsel gerilemenin önlenmesi veya düzeltilmesi için D vitamini takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir (18).

Enerji ihtiyacı genel olarak 27-30 kkal/kg/gün, protein ihtiyacı en az 1 g/kg olarak önerilmektedir. Bu değerler nutrisyonel duruma, fiziksel aktivite seviyesine, hastalık durumu ve toleransa göre bireyselleştirilmelidir. Sağlıklı yaşlılar için günlük 1 g/kg, akut veya kronik hastalığı olanlar için ise günlük 1.2-1.5 gr/kg protein alımı önerilmektedir. Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Nutrisyonel tedavisi

KONUŞMA METİNLERİ

alan yaşlılara 25 g/gün lif desteği verilebilir. Farklı bir yaklaşım gerektiren klinik durum yok ise yaşlı kadınlarda günlük sıvı alımı 1,6 lt, yaşlı erkeklerde ise 2 lt olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia. a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9(1):63- 75. e62.
2. Arslantas D, Ozbabalik D, Metintas S, Ozkan S, Kalyoncu C, Ozdemir G, et al. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci* 2009;16(11):1455-9.
3. Keskinoglu P, Giray H, Picakcife M, Bilgic N, Ucku R. The prevalence and risk factors of dementia in the elderly population in a low socioeconomic region of Izmir, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43(1):93-100.
4. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010;5:207-16
5. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia. a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9(1):63- 75. e62.
6. Chapman IM. Nutritional disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2006;90(5):887-907.
7. Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and longterm mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing* 2005;34(2): 136-41.
8. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss. a comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement* 2013;9(6):649-56.
9. Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F, et al. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging* 2005;9(2):75-80
10. Belmin J. Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease. a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. *J Nutr Health Aging* 2007;11(1):33-7.
11. Droogsma E, van Asselt D, De Deyn PP. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia. from population based studies to clinical management. *Z Gerontol Geriatr* 2015;48(4):318-24.
12. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--what does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):466-87.
13. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, et al. Overview of the MNA- -its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):456-65.
14. Ham RJ. Indicators of poor nutritional status in older Americans. *Am Fam Physician* 1992;45(1):219-28.
15. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403): 157-63.
16. Bahat G, Tufan F, Saka B, Akin S, Ozkaya H, Yucel N, et al. Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status? *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(1):78-81.
17. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Milne A, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *geriatrics. Clin Nutr* 2006;25(2):330-60.
18. Volkert D, Chourdakis M, Faxen- Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr* 2015; 34: 1052- 1073

KONUŞMA METİNLERİ

KANSER HASTALARINDA BESLENME DESTEK TEDAVİSİ

MERT EŞME

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GERİATRİ

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, mikronütrisyon 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.

Kaşeksi, altta yatan hastalığa bağlı gelişen kompleks metabolik sendromdur. Kas kitlesi kaybı ile karakterizedir (yağ doku kaybı eşlik edebilir veya etmeyebilir). Kaşeksinin en belirgin özelliği kilo kaybı olmasıdır. Kilo kaybı+düşük VKI+kas kitlesi ve fonksiyonunda azalma +artmış inflamasyon kaşeksinin fenotipi olarak belirtilebilir. **Eşlik eden sistemik enflamasyon ile CRP değerleri 5-40 mg/dl olarak izlenir.**

Kaşeksi bir multiorgan sendromdur. Beyinde hipotalamik mediatörlerin salınımında bir takım değişiklikler olur.

KONUŞMA METİNLERİ

Bunun sonucunda iştahta azalma, koku ve tat alamama gözlenir ve anoreksi oluşur. Artmış lipoliz sonucunda yağ asitlerinin salınımı artar ve inflamatuvar mediatörler salınır. Karaciğerde akut faz proteinlerinin salınımı artar, albümin sentezi azalır ve bunun sonucunda akut faz cevabı oluşur. Bağırsal bariyerinde bozulmalar oluşur, ghrelin üretiminde değişiklikler olur bunun sonucunda da malnutrisyon gelişmeye başlar. Kalbin inervasyonunda azalma, atrofi gelişir, enerji tüketiminde artış görülür. Kardiyak disfonksiyon gelişir. Tüm bu değişikliklerin sonucunda da iskelet kasında azalma, zayıflama güçsüzlük ve kilo kaybı gelişir.

Kaşeksisi olan hastaların ilk değerlendirilmesinde kilo kaybı sorgulanmalıdır. Nutrisyonel tarama testleri ile hastaların malnutre olup olmadığı değerlendirilebilir. Eğer mümkünse de görüntüleme yöntemleri ile (DEXA/CT/BIA) hastalar sarkopeni açısından değerlendirilebilir. Varsa eşlik eden komorbiditelerden depresyon, ağrı, ağız kuruluğu, konstipasyon/motilite problemleri düzeltilmelidir. Nutrisyon desteği oral/enteral mutlaka sağlanmalıdır.

Kanser hastaları için ESPEN rehberleri total günlük enerji ihtiyacını 25-30 kcal/kg olarak belirlemiştir. Günlük protein alımının ise günde en az 1 gr/kg olması hedeflenmiş, mümkünse bu oranın kiloya 1.5 gr protein olarak verilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

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)
- 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 kütlelerini arttırmakta 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 kütlelerini arttırdığı, yara iyileşmesini de iyileştirdiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak malnutrisyon kronik hastalıklarda ve kanser hastalarında çok sık ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Tanı anından itibaren hastalar malnutrisyon ve kas kaybı açısından değerlendirilmelidir.

Kas kaybı önenebilir bir sorundur. Kas kaybı çok hızlı gelişebilir bu nedenle yüksek protein desteğinin erken dönemde sağlanması önemlidir. Kanser hastalarında nutrisyon ürünlerinin gerek mortalite üzerine olumlu etkilerinin gerekse kemo-radyoterapiye olan cevap üzerine olumlu etkilerinin olduğu unutulmamalı, nutrisyon tedavisi geciktirilmemelidir.

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. (ESPEN Guideline on clinical nutrition in intensive care unit).

KONUŞMA METİNLERİ

SARKOPENİ TEDAVİSİNDE ELİMİZDE NELER VAR?

RANA TUNA DOĞRUL

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ GERİATRİ KLİNİĞİ

Sarkopeni düşme, kırık, sakatlık ve artan mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili, ilerleyici ve genel bir iskelet kası kütlesi ve fonksiyonu kaybıdır. Toplum sağlığı ortamında yaşlı kişilerde sarkopeni prevalansının %29'a kadar çıktığı bildirilmiştir. Huzurevi sakinlerinin yaklaşık yarısında sarkopeni vardır. Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) ve Sarkopeni için Asya Çalışma Grubu (AWGS) tarafından teşhis kriterleri sarkopeniye olan ilginin artmasına neden olmuştur. Sarkopeni tanısı, düşük kas kütlesi, düşük kas kuvveti, düşük fiziksel performansın varlığı ile doğrulanır. Sarkopeni yönetim seçenekleri, farmakolojik olmayan ve farmakolojik yaklaşımları içerir. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında direnç egzersizi ve yeterli beslenme yer alır. Direnç egzersizi, önemli pozitif kanıtlarla sarkopeni için standart farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımıdır. Direnç egzersizi eğitimi ve 6 aylık ev egzersizleri gibi sarkopeni için egzersiz tedavisi, kas gücünü ve fiziksel işlevi iyileştirir. Yeterli protein (yüksek miktarda esansiyel amino asitler, özellikle lösin), D vitamini, antioksidan besinler ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi alımı gibi bazı diyet yaklaşımlarının sarkopeniye karşı olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez 20 g whey proteini ve 800 IU D vitamini içeren sarkopeni için beslenme tedavisi, alt ekstremitte gücünü artırır. Hem beslenme hem de egzersiz terapisini içeren kombinasyon tedavisi, tek başına egzersiz veya tek başına beslenme tedavisinden daha fazla yürüme hızını ve diz ekstansiyon gücünü artırır. Şu anda, sarkopeni tedavisi için herhangi bir spesifik ilaç onaylanmamıştır. Bununla birlikte, büyüme hormonu, anabolik veya androjenik steroidler, seçici androjenik reseptör modülatörleri, protein anabolik ajanlar, iştah uyarıcılar, miyostatin inhibitörleri, aktive edici II reseptör ilaçları, B-reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve troponin aktivatörleri dahil olmak üzere çeşitli ajanlar, tavsiye edilmiş ve değişken etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Gelecekteki araştırmalar sarkopeninin biyolojik yoluna ve erken teşhis için biyobelirteçler, şiddetli sarkopeni hastaları için sürekli olarak önde gelen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve sarkopeni tedavi yanıtını tahmin etmek için hassas ölçümler oluşturulması gibi gelişmiş tanısal yaklaşımlara odaklanmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

SIRT AĞRISI İLE BAŞVURAN COVID-19 VİRAL MİYOKARDİTİ OLGUSU

MERT SATILMIŞ

SİNOP ADA ASM

Amaç: COVID-19 pandemisi ile birlikte viral miyokardit gibi viral enfeksiyon komplikasyonlarında da artış yaşanmıştır. Miyokardit tipik anjina benzeri bir tabloyla görülebileceği gibi sırt ağrısı gibi genellikle COVID-19 seyrinde sık görülen ve miyalji ile karıştırılabilen semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Bu vaka sunumunda amacımız gerek filyasyon ekiplerince gerekse COVID-19 hastalarının günlük takibini yapan aile hekimlerimizce sırt ağrısının sadece miyalji ile ilişkilendirilip miyokardit gibi mortal seyredebilecek bir tablonun atlanmasını engellemek ve ayırıcı tanıda miyokarditi akla getirmektir.

Giriş: COVID-19 enfeksiyonunun tipik prezentasyonu interstisyel pnömoni olsa da miyokardit ve vaskülit gibi kardiyovasküler tutulumlar da görülebilir [1].Miyokardit viral enfeksiyon seyrinde görülen ölümcül bir komplikasyon olarak iyi bilinmekle beraber miyokardit teşhisi ve tedavisi hakkında bilgi eksikliği mevcuttur. Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) çalışmasında miyokardit tanı kriterleri belirlenmiştir[2]. COVID-19 hastalarında da miyokardit tanısı diğer hastalarla aynıdır fakat bununla birlikte tanı yolu farklı olabilir çünkü sağlık hizmeti sağlayıcılarını enfeksiyon riskinden korumak da önemlidir. Hastanın stabil olup olmaması da tanı yolunu etkileyen bir faktördür.Genellikle COVID-19 enfeksiyonu seyrindeki kardiyak tutulum troponin artışıyla tanımlanan miyokard hasarı olarak tanımlanmıştır[3-6]. COVID-19 seyrinde miyokardit gelişimi ile ilgili bilgiler mevcut literatürde sınırlıdır. Akut başlangıçlı kardiyak semptomlar ve EKG değişiklikleri nedeniyle COVID-19'lu bir hastada miyokardit şüphesi ortaya çıkarsa hem troponin takibi hem de yatak başı EKO yapılmalıdır[7]. Ana ayırıcı tanılar strese bağlı kardiyomiyopati, sepsis ile ilişkili kardiyomiyopati ve özellikle fulminan miyokardit formu için akut koroner sendromdur.

Olgu Sunumu: 29 yaşındaki erkek hasta yüksek ateş ve eklem ağrısı şikayetleri ile yapılan PCR testi İngiliz mutasyonu pozitif olarak saptandı. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında kronik hastalığı bulunmadığı, sigara kullanmadığı ve 2 doz Sinovac aşısı olup üzerinden yaklaşık 2 ay geçtiği öğrenildi. Soy geçmişinde ailesinde belirgin bir hastalık yoktu. Yapılan fizik muayenesinde ateşi 38.3 C°, nabızı 65/dk olarak saptandı ve ateş dışında pozitif bulgu yoktu. Hastaya filyasyon ekiplerince favipravir tedavisi başlandı. Hastanın aynı gece sol skapula altında baskı tarzında sol çeneye ve sol kola yayılan, NSAİİ (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç) ile hafiflemeyen ağrısı ve yüksek ateşi (39.5 C°) olmuş ve ağrısı sabaha kadar sürüp sabaha karşı kendiliğinden geçmiş. Ertesi gün öksürük şikayeti de eklenmesi üzerine tetkik edildi.

Tetkik Sonuçları:

CBC : Normal AST: 42 U/L (5-34), CK: 314 U/L (30-200), CRP: 33,7mg/L (0-5), D-dimer: 0,31 mg/dL (0-0,55), Prokalsitonin: 0,06, Kan gazı : Normal, Kütle CK-MB: 13,23 ng/ml (0,18-5,0), Troponin I: 4,148 ng/ml (0,02-0,06), BNP: 36,8 pg/ml (2-100), Ferritin: 60,0 ng/ml (22,0-322), EKG: NSR , El Eko: Doğal, AC BT: Normal toraks BT saptanması üzerine miyokardit/ akut koroner sendrom ayırıcı tanısı ve takibi sebebiyle pandemi servisine yatırılıp yatırıldı. Monitörize edildi. 2x1 kolşisin, 2x8mg deksametazon, 2x0,8 enoksaparin, moksifloksasin, favipravir tedavisine başlandı. Aynı gün 2 saatlik arayla alınan kontrol numunelerinde:

Ertesi gün

Troponin I: 4,148 → 4,356 → 3,518 → 1,420 → 1,082 ng/ml (0,02-0,06)

CK-MB: 13,23 → 10,40 → 7,59 → 3,24 → 1,81 ng/ml (0,18-5,0)

Hastanın takibinde EKG'de non-spesifik T negatiflikleri olması üzerine miyokardit tedavisi amaçlı 112 Ambulansı ile 3. Basamak Sağlık Kuruluşuna sevki gerçekleştirildi.

KONUŞMA METİNLERİ

Acil kritik bakıdan girişi planlanan hastanın vitalleri stabildi, öksürük nefes darlığı yoktu, hafif gece terlemesi mevcuttu. Kardiyoloji konsültasyonu ile birlikte tetkikleri ve TTE (transtorasik ekokardiyografi) planlandı. TTE: Normal LV sistolik fonksiyonları, EF: %60-65, eser MY, 1 TY. Segmenter duvar hareket bozukluğu izlenmedi. Mevcut 2x200mg favipiravir, 2x8 mg deksametazon, 2x1 tb kolşisin tedavisine ek olarak 1x2,5 mg ramipril, 1x3,125mg karvedilol başlandı. 2x0,8 olan enoksaparin dozu 1x0,4 olarak düzenlendi. ASA tedavisi açısından tekrar değerlendirileceği belirtilen hastadan günlük kardiyak enzim takibi önerildi.

Yatış sırasındaki tetkikleri:

CBC: Lenfosit: 1,08 (1,3-3,5), Nötrofil: 6,7 (2,1-6,1), Fibrinojen: 485,37 mg/dL (180-350), CRP: 1,58 mg/dL (0-0,5), Prokalsitonin: 0,037 ng/mL (0-0,1), Troponin I: 313,14 ng/L(14-42,9), Miyogloblin: 21,4 µg/L(17,4-105,7), CK-MB: 1,2 µg/L (0,6-6,3), Ferritin: 90,5 µg/L (20-336)

Yatışının 2. günü batıcı tarzda göğüs ağrısı olması üzerine alınan tetkikleri:

	07:00	15:30
Troponin I:	90,0	→ 47,7 ng/L (14-42,9)
CK-MB:	15,7	→ 1,0 µg/L (0,6-6,3)
Miyogloblin:	3149,9	→ 12,4 µg/L (17,4-105,7)

EKG belirgin değişim görülmedi.

Bunun üzerine kardiyoloji önerisi ile 100 mg ASA 1x1 başlandı.

Takiplerinde kardiyak enzimleri gerileyen ve negatifleşen, göğüs ağrısı tekrarlamayan hastanın mevcut pantoprol 40mg 1x1, enoksaparin 1x4000IU, ramipril 1x5 mg, karvedilol 6,25 mg 1x1 , kolşisin 2x0,5mg tedavisi ile 10 gün sonra kontrole çağırılarak taburcu edildi.

Sonuç: Covid-19 enfeksiyonu seyrinde de diğer viral enfeksiyonlar gibi miyokardit gelişme riski mevcuttur. Özellikle şiddetli miyalji Covid-19'da diğer viral enfeksiyonlardan daha sık görülmektedir. Sırt ağrısı gibi nonspesifik semptomların solda lokalize olması ve kardiyak diğer belirteçlerle beraber olması mortal seyredabilen bir durum olan miyokardit açısından uyarıcı olmalıdır. Özellikle filyasyon ekiplerindeki ve hasta takibi yapan birinci basamak-taki aile hekimlerimizce hastaların şiddetli miyaljileri olması durumunda miyokardit yönünden sorgulanması ve gerekli durumlarda sevk edilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, miyokardit, aile hekimliği

Kaynaklar:

1. Hendren, N.S., et al., Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. Circulation, 2020. 141(23): p. 1903-1914.
2. Caforio, A.L., et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European heart journal, 2013. 34(33): p. 2636-2648.
3. Bonow, R.O., et al., Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. JAMA cardiology, 2020. 5(7): p. 751-753.
4. Shi, S., et al., Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA cardiology, 2020. 5(7): p. 802-810.
5. Yang, X., et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. 8(5): p. 475-481.
6. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
7. Siripanthong, B., et al., Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart rhythm, 2020. 17(9): p. 1463-1471.

KONUŞMA METİNLERİ

SERONEGATİF SPONDİLOARTRİTEN KELLİĞE 1. BASAMAĞIN ROLÜ

EDA GÜL ŞAHİN

ORHANGAZİ AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ

33 yaşında kadın hasta; döküntü yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde sigara kullanım öyküsü olan, mimar olarak Antalya'da yaşayan hastanın bilinen seronegatif spondiliti mevcuttur. Hasta 15 mg prednizolon, 500 mg sülfasalazin 2*2 kullanmaktadır. 2017 yılında sol ayak bileğindeki enflamatuar alanların temizlenmesi için opere olmuş ve patoloji sonucu da artrit tanısını doğrulamıştır.

2021 11. Ayda ankilozan spondilit tanısı ile hastaya sertolizumab 2 haftada 1 eklenmiş, prednizolon 5 mg a düşülmüş, sülfasalazin kesilmiştir.

Hastanın lezyonları makulopapüller şekilde vücudunda başlamış; yüze yayılım göstermiş, 1. basamak tarafından antihistaminik başlanmış, şikayetler gerilemeyince hasta dermatolojiye yönlendirilmiş, akne tanısıyla hastaya betametazon dipropiyonat, gentamisin sülfat krem başlanmış.

Hastanın 1. basamakta yapılan tetkiklerinde ferritin ve b12 düşüklüğü tespit edilmiş ve hastaya takviye başlanmıştır. Lezyonların form değiştirdiği püstüller bir hal aldığı gözlenmiştir. Hastanın kullandığı nsai ler kesilmiş, hastaya başlanan sertolizumabın içeriğine bakıldığında çok nadir görülen yan etkisinin püstüller psöriazis olabileceği öngörülmüş hasta romatolojiye yönlendirilmiştir. Lezyonlar hızlı bir şekilde saçlı deri ve vücuda yayılmıştır, yoğun kaşıntılı lezyonlar hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir.

Hasta lezyonlar açısından görüşme yapmak ve ilacını yazdırmak istediğinde ilacın hasta tarafından 2 haftada 1 yerine her hafta kullandığı tespit edilmiş; ilaç kesilmiştir. Hasta dermatolojiye yönlendirilmiş; hastaya mometazon furoat losyon, kalsipotriol scalp çözelti, betametazon dipropiyonat, gentamisin sülfat merhem önerilmiştir. El ve ayaklar için majestral reçeteler ile yoğun nemlendirmeler sağlanmıştır.

Mart 2022 de hasta yoğun saç dökülmesi ile 1. basamağa başvurmuş; hastanın psöriatik lezyonları saç kaybı ile sonuçlandığı kanısına varılmıştır.

Hastanın tetkikleri istenmiş; d vitamini düzeyi 25.01, hemoglobin: 11.9 g/dl, ferritin:34, b12: 1474, sedimentasyon: 26, crp:51,4, elektrolitler: normal, biyokimya: normal

Hastaya 1. basamakta d vit, demir replasmanı ve b12 replasmanı devamı yanında omega3, biotin ve probiotik önerilmiştir. Ozon tedavisi önerilmiş; dermatolojiden bilgi alması istenmiştir.

Hastanın bu sırada ayak bileğindeki ağrısı ve şişliği çok artmış; romatoloji iel görüşen hastanın psöriatik lezyonlarının şiddetli olması nedeni yeni bir ilaç eklemenin uygun olmadığı söylenmiştir.

Hasta dermatoloji kontrolünde ozon tedavisine başlamış; 1-2 hafta içinde olumlu sonuçlar almaya başlamıştır.

Hastanın lezyonları yoğun nemlendirme ile 2 ay içinde % 90 gerilemiştir. Ayak bileği şişlik ve ağrısının şiddetlenmesi üzerine ve lezyonların hafiflemesi üzerine psöriatik artrit tanısı ile hastaya iksekizumab başlanmıştır. İksekizumab sonrası hastanın yüzünde tekrar akne formatında lezyonlar gözlenmiş; sodyum sülfasetamid ve tetrasiklin merhemler ile gerilemiştir.

Saçlı deriye saç mezoterapisi önerilmiş; mezoterapi sonrasında hastanın saçları daha gür, sağlıklı ve ilk saçlarından yoğun olarak çıkmaya başlamıştır. İksekizumab sonrasında hastanın ayak bileği ağrısı ve şişliği gerilemiştir.

Özetle; kronik hastalıklarda 1. basamak komplike hastalıkların yönetiminde birleştirici ve tamamlayıcı bir role sahiptir.

KONUŞMA METİNLERİ

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTADA TESPİT EDİLEN KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLGUSU

CANSU ALICI YILMAZ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Amaç: Günümüzde birinci basamak sağlık kuruluşları üriner sistem sorunlarının en sık başvurulma noktasıdır. Aile hekimlerinin bütüncül bakış açısıyla hasta değerlendirmesi ve gerektiği noktada sevk sistemiyle hastaları bir üst merkeze yönlendirebilmek hem hasta sağlığı için hem de sosyoekonomik olarak en etkin yaklaşımdır. Biz bu vakamızda üriner sistem enfeksiyonlarının komplike olabileceğini akılda tutmamız gerektiğini ve birinci basamak sağlık kuruluşlarının sevk zincirindeki önemini vurgulamayı amaçladık.

Giriş: Üriner sistem enfeksiyonu terimi asemptomatik bakteriüriden akut pyelonefrite ve sepsise kadar gidebilen çok farklı klinik tabloları içermekte olup günümüzde tüm yaş gruplarında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır¹. Üriner sistem taş hastalığı prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafyaya göre değişkenlik göstermekle beraber ülkemizdeki prevalansının %14,8 olduğu bildirilmiştir². Ayrıca üriner sistem taşları 10 yıl içinde yaklaşık %50 oranında rekürrens gösterirler³. Son yıllarda artan prevalansı ile beraber taş hastalığı tedavisine ayrılan maliyet ve tanı-tedavi sürecinde yaşanan iş gücü kaybı gibi sebeplerle sosyoekonomik bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Olgu Sunumu: 75 yaşında, erkek hasta, 1 haftadır ara ara olan sol yan ağrısı şikayetiyle aile hekimliği polikliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında, Tip 2 DM, HT, astım tanıları mevcuttu. 15 yıl önce TUR-P operasyonu yapılmıştı. 20 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Hastanın kronik hastalıkları için kullandığı ilaçlar dışında herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Beslenmesi dengeliydi. Daha önceden taş öyküsü bulunmamaktaydı. Soy geçmişinde anlamlı özellik yoktu. Yapılan fizik muayenesinde sol kostovertebral açı hassasiyeti pozitif. Ateş 37,2 derece, nabız 72/dk, tansiyon değeri 135/85 mmHg idi. Bunun dışındaki sistem muayeneleri doğaldı. Hastada ayırıcı tanıda öncelikli olarak böbrek taşı, pyelonefrit ve böbrek kisti tanıları düşünüldü. Buna yönelik olarak hastadan kan tetkikleri, tam idrar tetkiki ve direkt üriner sistem grafisi istendi. Tetkik sonuçları değerlendirildiğinde; direkt üriner sistem grafisi doğaldı, lökosit 14.510 /mm³, lenfosit 2.600 /mm³, nötrofil 11.900 /mm³, BUN 75 mg/dL, kreatinin 2,61 mg/dL, GFR 22 mL/dk/1,73mm², CRP 62 mg/dL, sedimentasyon 55 mm/saat olarak tespit edildi. Tam idrar tetkiki sonucunda 44 lökosit, 409 eritrosit, iki pozitif bakteri vardı. Bu sonuçlar neticesinde hasta pyelonefrit ön tansiyula acil servise sevk edildi. Acil serviste yapılan acil USG sonucu sol böbrek grade 2 hidronefroz ile uyumlu gelmiş olup istenen acil BT sonucu şu şekildeydi: Sol **üreter 1/3** proksimalde **6 mm çapında taş** dansitesi izlenmiş olup sol böbrekte Grade - 2 hidronefroz izlenmiştir ayrıca kalikslerde aşikar dilatasyon oluşturmayan milimetrik boyutta taş dansiteleri izlenmiştir, sol perirenal yağ dokuda heterojen dansiteler ve laterokonal fasyada kalınlık artışı izlenmiştir, hastanın enfeksiyöz süreç açısından klinik korelasyon izlenmiştir. Yapılan bu ileri tetkikler neticesinde hastaya üreter taşı ve pyelonefrit tanısı konularak üroloji servisine yatışı gerçekleştirildi. URS (Üreterorenoskopi) operasyonu yapıldı. Serviste post operatif 2 gün takip edilen hastanın, böbrek fonksiyon parametreleri ve akut faz reaktanlarının gerilemesi, semptomlarının iyileşmesi üzerine taburculuğu yapıldı.

Sonuç: Günümüzde birinci basamak sağlık kuruluşları üriner sistem sorunlarının en sık başvurulma noktasıdır. Birçok vakada birinci basamak hekiminin izlemi, tek bir konsültasyonla tedavide devamlılığı sağlayacaktır. Aile hekimliği disiplininin kapsamlı ve bütüncül bakış açısı ile başvuran hastalarda detaylı düşünmek ve gerekirse ilgili yerlere sevk ederek ileri tetkiklerle ana tanıyı doğrulamak büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşları, pyelonefrit, komplike üriner sistem enfeksiyonu, aile hekimliği

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar:

1. Matute AJ, Hak E, Schurink CAM, et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23:506-9
2. Akinci, M., Esen, T., & Tellaloğlu, S. (1991). Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *European urology*, 20, 200-203.
3. Leusmann DB, Niggemann H, Roth S, et al. Recurrence rates and severity of urinary calculi. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 279-283

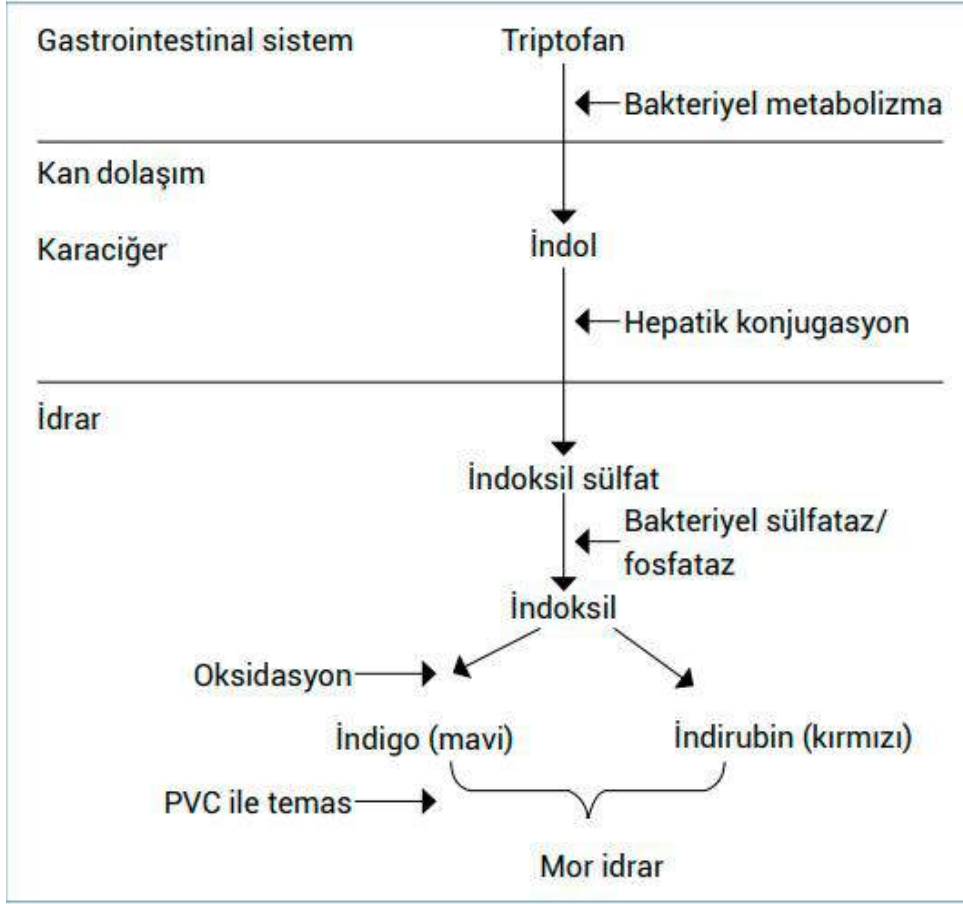
KONUŞMA METİNLERİ

NADİR GÖRÜLEN BİR KLİNİK OLGU: MOR İDRAR TORBASİ SENDROMU

ORHAN GÜNGÖREN

ÇANKIRI KURŞUNLU İLÇE DEVLET HASTANESİ, AİLE HEKİMLİĞİ

GİRİŞ: Mor idrar torbası sendromu (MITS), idrar sondasındaki bakteriyel kolonizasyona bağlı indigo (mavi) ve indirubin (kırmızı) pigmentlerin polivinil klorür (PVC) içeren üriner kateter ve plastik idrar torbası gibi bir materyalle etkileşimi sonucu görülen nadir bir klinik durumdur(1).



Şekil-1. MITS mekanizması [2]

Genellikle yaşlı olmak, kadın cinsiyet (üretanın kısa olması ve bakteriyel kolonizasyonun sık olması), immobilité, uzun süre idrar sondası kullanılması, alkali idrar varlığı (bakterilerin indoksil sülfataz salgılamasına neden olması), kabızlık (kolonik bakteriyel proliferasyon artışı) ve kronik böbrek yetmezliğinin etken faktör olduğu düşünülmektedir.

Pseudomonas aeruginosa, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter spp*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, grup B streptokoklar ve *Enterococcus spp* en sık izole edilen bakteri türleridir(2,3).

İdrarda renk değişikliği; hematüri, üriner sistem enfeksiyonları, tümörleri, bazı metabolik hastalıklar ve ilaç yan etkileri gibi birçok patolojik durumun ayırıcı tanısında çok önemli bir klinik belirti olup hastalar ve sağlık çalışanları tarafından endişeyle karşılanmaktadır. İdrarda mor renk değişikliği literatürde nadir olarak bildirilmiştir ve çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur(4).

KONUŞMA METİNLERİ

Bu klinik durumun çok iyi tanınmaması izlenecek tedaviler konusunda çelişkilere neden olmaktadır. Bu sunumda MİTS gelişen bir hastanın sunulması ve konu ile ilişkili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.



OLGU: 53 Y, K hasta. Ev hanımı. Çankırı'da yaşıyor.

Şikayeti: İdrar yaparken yanma, idrarda mor renk değişikliği, kabızlık

Hikayesi: Hastanın son 2 ayda 4 kez olmak üzere, son bir yılda 7 kez idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcut. Şikayetlerinin olduğu son 2 günde idrar torbasında mor renk değişikliği olması üzerine hastanemizin evde sağlık hizmetlerine başvurdu. Eşlik eden başka bir şikayeti (ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı, karın ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma ..) yoktu.

Özgeçmişi: Hipertansiyon, hipotiroidi, beyin malign neoplazmı ve hemiplejisi mevcuttu. 3 yıldır yatağa bağımlıymış. Şu anda iki haftada bir kemoterapi alıyor.

Kronik hastalık ilaçları ve kemoterapötikler dışında ilaç kullanmıyor.

Soygeçmişi: özellik yok

Fizik muayenesi:

Genel Durum: orta, bilinç açık, oryante, koopere

Vital Bulgular: Ateş: 36,5 Nabız:92/dk TA: 130/80 mm Hg SPO2: 97

Cilt: Doğal **Baş-Boyun:** Doğal **Solunum Sistemi:** Doğal **KVS:** Doğal **Abdomen:** barsak sesleri hipoaktif. batında yaygın hassasiyet. Defans rebound yok organomegali organomegali yok **Nörolojik Muayene:** sol hemiplejik

Laboratuvar:

Hemoglobin - 13,0 gr/dL Lökosit - $5,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ Trombosit - $165 \times 10^3/\mu\text{L}$

Kreatinin (kan) - 0,89 mg/dL CRP: 2 mg/dL

TİT: hematüri(+++), piyüri (++)

İdrar kültürü çalışılmadığından hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ayrıca kabızlık için diyeti düzenle-

KONUŞMA METİNLERİ

nerek sıvı replasmanı yapıldı ve laksatif tedavi verildi. İdrar sondası değiştirildi. Takiplerinde 3. günden sonra kabızlığı ve üriner semptomları gerilemeye başlayan hastanın 8. Günden sonra idrar rengi kademeli olarak açılmaya başladı.

Tartışma: MİTS, benign seyirli ve tedavi edilebilir olmakla birlikte altta yatan patolojik etmenlerin önemli birer morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle akılda tutulması gereken klinik bir tablodur. Literatürde MİTS'e neden olan faktörler olarak kabızlık, yatağa bağımlılık, uzun süre idrar kateteri kullanımı, demans, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve kronik böbrek hastalığı vurgulanmıştır(4,5).

2018'de Hindistan'da paylaşılan iki olgudan biri 56 yaşında meme kanseri yanı sıra çoklu karaciğer ve vertebra metastazları nedeniyle, diğeri 75 yaşında non-Hodgkin lenfoma, parotis bezinde skuamöz hücreli karsinomu ve femur boyun kırığı nedeniyle yatağa bağımlı olan kronik konstipe ve kalıcı üriner kateteri olan iki kadın hastada MİTS görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu durumun çoklu bakteriyel üriner enfeksiyona; çoğunlukla gram-negatif bakterilere bağlı olduğunu açıklamışlardır(6).

Al Montasir ve arkadaşları 2013 yılında 86 yaşında osteoporoz ve bilateral femur boyun fraktürü nedeniyle immobilize olmuş kadın hastada MİTS geliştiğini bildirmişlerdir. Bu durumu hastanın altta yatan kronik konstipasyonuna ve üriner sistem enfeksiyonuna bağlamışlardır(5).

Ülkemizde ise Koçoğlu ve arkadaşları, 2016 yılında 78 yaşında benign prostat hiperplazisi nedeniyle üriner kateteri olan ve kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz alan erkek hastada MİTS görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastanın idrar kültüründe GSBL üreten E.coli izole edilmiş olup bu klinik durumun patogeneğinde sülfataz ve fosfataz üreten bakterilerin rol oynadığını; kalıcı üriner kateterizasyon, ileri yaş, kadın cinsiyet, dehidratasyon, immobilizasyon, konstipasyon, kronik böbrek yetmezliği, alkali veya asidik idrar, hastaya PVC içeren plastik kateter ve idrar torbası uygulanması gibi risk faktörlerinin yer aldığını belirtmişlerdir (3).

Olgumuz nörolojik defisiti nedeniyle immobilize, konstipe, idrar sondalı ve kadın hasta olması nedeniyle literatürdeki olgularla benzer özellikler göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Traynor BP, Pomeroy E, Niall D. Purple urine bag syndrome: a case report and review of the literature. Oxf Med Case Reports 2017;2017(11)
2. Kalsi DS, Ward J, Lee R, Handa A. Purple urine bag syndrome: a rare spot diagnosis. Dis Markers 2017
3. Kocoglu H, Yildirim B, Okuturlar Y, Hursitoglu M, Harmankaya O. Purple urine bag syndrome in a male patient with chronic hemodialysis. Balkan Med J 2016;33(6)
4. Worku DA. Purple urine bag syndrome: an unusual but important manifestation of urinary tract infection. Case report and literature review. SAGE Open Med Case Rep 2019;7
5. Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. J Family Med Prim Care 2013;2(1):104
6. Kumar D, Macwan R. Purple urine bag syndrome: a scary but easily manageable condition in a patient with prolonged indwelling urinary catheter. Indian J Palliat Care 2018;24(4):534

KONUŞMA METİNLERİ

BİRİNCİ BASAMAKTA PARAZİT ENFESTASYONU TANI VE TEDAVİ: OLGU SUNUMU

MURAT SABRİ GÜLER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de parazit enfestasyonu sık karşılaşılan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Çoğu zaman asemptomatik seyreden bu enfeksiyonlar bazen ishal, kabızlık, karın ağrısı, kusma, bulantı, gelişme geriliği ve perianal bölge kaşıntısı gibi belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Parazit enfeksiyonlarının coğrafi dağılımında ekolojik faktörlerin (iklim, sıcaklık, nem, yağış, toprak özellikleri, b-i örtüsü vb) ve sosyo-kültürel faktörlerin (kişisel ve toplumsal hijyen kurallarına uyum, ekonomik yapı, beslenme ve yaşama şekilleri, alışkanlıkları vb) etkisi bilinmektedir.

Olgu sunumu:

51 yaşında kadın hasta, aile hekimliği polikliniğimize anal bölgede ara ara olan kaşıntı ve dışkıında bir kez olan kıl kurdu görme şikayetleriyle başvurdu. Hastanın ishal, kabızlık, karın ağrısı gibi ek bir semptomu yoktu. Yapılan gaita mikroskopisi ve selofan bant tetkik sonuçları negatif geldi. Hastanın bir kez bile olsa gaitada parazit görmesi nedeniyle hastaya ilk basamak parazit tedavisi olarak pirantel pamoat başlandı. Hastanın tek yaşaması nedeniyle bulaş açısından ek tedaviye gerek olmadı. Hastanın 15 gün sonra olan poliklinik ziyaretinde şikayetinin geçtiği öğrenildi.

Sonuç:

Birinci basamakta özellikle kırsal bölgelerde daha yaygın olmak üzere parazit enfestasyonu görülmesi önemli bir halk sağlığı problemidir. Erken tanı ve tedavi bulaş açısından büyük öneme sahiptir. Olgumuz ishal, kabızlık görülmeyen, laboratuvar bulguları normal olan bir parazit enfestasyonu olgusu olup aile hekimliği pratiğinde bütüncül yaklaşımın önemini vurgulanmaktadır.

Kaynakça:

1. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2020;44(2):83-87
2. Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 2015;10,Paraziter İnfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi Sorunları.pdf

Anahtar Kelimeler: aile hekimliği, parazitöz, kıl kurdu, parazit enfestasyonu

KONUŞMA METİNLERİ

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNDE TANI ALAN AKUT DERİN VEN TROMBOZU: OLGU SUNUMU

SANIYE ALBAYRAM

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Giriş: Derin ven trombozu (DVT); staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının bir veya birkaç bileşeni nedeni ile oluşur.Yıllık görülme sıklığı her 10.000 kişide 5-20 hasta arasında değişmektedir. DVT riskini arttıran klinik durumlar sırasıyla şu şekildedir; immobilizasyon, ameliyat sonrası dönem, gebelik, postpartum dönem, travma, yanık, alt ekstremitte ortopedik cerrahileri, sepsis, varis, posttromboflebitik sendrom, kalıtsal trombofili varlığı (antirombin 3 eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi) ve malignite varlığıdır. DVT’de tanı klinik şüphle başlar. Bununla birlikte akut DVT’nin teşhisi klinik olarak zor bir durumdur. Özellikle hastanede meydana gelen DVT’nin büyük bir kısmı asemptomatik olması tanı koymayı oldukça güçleştirir. Tanıda altın standart yöntem: Doppler ultrasonografi (USG) incelemesinde; ven üzerinde kompresibilitenin kaybolmuş olmasıdır. Ayrıca fibrin parçalanma ürünü olan D-dimer testi de venöz tromboz tanısında tarama testi olarak katkısı vardır.

Olgu Sunumu: Elli altı yaşında, hastanede yemekhane personeli olarak çalışan erkek hasta sol bacakta ağrı şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Ağrının iki gün önce uyanıp kalktıktan sonra başladığını ifade etti. Uyku esnasında bacağının bir yere sıkıştığını ve kasının ezilmiş olabileceğini ifade etti. Ağrı şiddetinin 2 günde giderek arttığını ve muayene günü üzerine basmakta zorlandığını söyledi. Hasta kas ağrısı olduğunu düşündüğünü ve ağrı kesici istediğini talep etti. Bacakta morarma veya şişlik fark etmediğini söyledi. Eşlik eden başka şikayeti yoktu. Öncesinde operasyon ve kaza öyküsü bulunmuyordu. Kendisinde ve ailesinde herhangi bir kan hastalığı olmadığını belirtti. Hastanın 30 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Alkol ve madde kullanımı yoktu. Özgeçmişi ve soygeçmişi ayrıntılı sorgulandığında başka herhangi bir özellik bulunamadı. Yapılan fizik muayenesinde: Vital değerler: Ateş: 36,5 °C, nabız: 85/dk, tansiyon: 110/70 mm Hg idi. Hastanın alt ekstremitte inspeksiyonunda sol bacakta şişlik mevcuttu, kızarıklık yoktu. Pretibial ödem:+/-. Palpasyonda bacakta ısı artışı yoktu ancak sol ayak parmakları soğuktu. m:+/- Palpasyonda bacakta ısı artışı yoktu ancak sol ayak parmakları soğuktu. Yapılan tetkiklerde; Fibrinojen: 434,76 mg/dL (Ref: 180-350), D dimer: 4,08 mg/L (Ref:0-0,55), Sedimentasyon: 21 mm/saat (Ref: 0-20), CRP: 1,19 mg/dL (Ref: 0-0,8). Sol alt ekstremitte venöz renkli doppler USG incelemesinde “Popliteal ven trifurkasyonundan vena femoralis orta kesime kadar uzanan lümen içerisinde hipoekoik heterojen trombüs saptandığı, Popliteal vene prob ile basılamadığı ancak femoral distalinde basıya kısmi yanıt olduğu görülmüş olup aynı zamanda diz altı yüzeysel venlerde de lümen içi trombüsler mevcuttur” şeklinde raporlandı. Hastanın tetkik sonuçları aynı gün içerisinde sonuçlandı. Hasta akut DVT takibi açısından kardiyovasküler cerrahi polikliniğine konsülte edildi. Ancak vakit kaybetmemek ve komplikasyon gelişmesini önlemek için hastaya hemen enoksaparin sodyum 2x0,6cc subkutan, asetilsalisilik asit 1x100mg oral başlandı ve bacak elevasyonu önerildi.

Sonuç: Birinci basamakta bacak ağrısı ile gelen hastada DVT ön tanısını da düşünmeli ve fizik muayene bulguları ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: derin ven trombozu; aile hekimliği; antikoagülan ajanlar

Kaynaklar

1. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003 Jan;25(1):1-5
2. Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. Erken derin ven trombozunun teşhisi ve yönetimi. In: Islam M. (eds) Tromboz ve Emboli: Araştırmadan Klinik Uygulamaya. Deneysel Tıp ve Biyolojideki Gelişmeler, 2016, cilt 906. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2016_103.

KONUŞMA METİNLERİ

3. Kurtoğlu MH, Sivrikoz E. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Proflaksi. Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi 2008;5(1):34-42.
4. Doruk H, İlkın Naharcı M, Safer U, Bozoğlu E, Taçcı İ. Derin ventrombozu, Akad Geriatri 2012; 4:69-77.
5. Özcan S, Biçer EK, Taşkırın E. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli. Derleme. TOTBİD Dergisi 2019; 18:114-127 <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.14>.
6. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. Med J Aust. 2005;182:476-81.
7. Mola E, Eiksson T, Bueno MJO, Gay B, Kersnick J, Miftode R et al. The european definition of general practice / family medicine. Wonca Europe Short Version 2011:9-10.

KONUŞMA METİNLERİ

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNDE TANI ALAN SÜPERİOR MEZENTERİK ARTER SENDROMU: OLGU SUNUMU

SEVAL TUNÇ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

Özet: Süperior mezenterik arter (SMA) sendromu ya da diğer ismiyle Wilkie Sendromu, duodenum üçüncü kısmının aort ve süperior mezenterik arter arasında baskıya uğraması sonucu ortaya çıkan nadir bir klinik fenomendir(1). Toplumda sıklığı %0.013 ile 0.3 arasında değişmektedir(2). Kadınlarda, erkeklere oranla 2 kat daha sık görülür(3). Genelde 10-39 yaş aralığındaki adölesan ve genç erişkinlerde görülmektedir(4). Hastalarda erken doyma, bulantı, safralı kusma, şişkinlik, postprandiyal karın ağrısı, kilo kaybı gibi GIS semptomları vardır. Semptomlar nonspesifik olduğu için ileus, gastroözefageal reflü ve pankreatit gibi diğer gastrointestinal patolojilerle karışabilmektedir(5). Bu olgu sunumunda bir üniversite hastanesi aile hekimliği kliniğine bulantı şikayetiyle başvuran hastada saptadığımız Süperior Mezenterik Arter Sendromu (SMAS)'ndan bahsetmek istedik.

Olgu Sunumu: 22 yaş, kadın hasta, 6 aydır olan dirençli bulantı ve kusma şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde, bulantının uzun süredir olduğu ancak son 6 aydır şiddetlendiği ve antiemetikle gerilemediği öğrenildi. Bulantıya haftada en az 4 gün olan, postprandiyal, safralı kusmalar eşlik ediyormuş. Hastanın sol üst kadranda kramp şeklinde ağrıları oluyor ve bu bölgeye eliyle bası yaptığında rahatlıyormuş. İshal, kabızlık eşlik etmiyormuş. Hasta uzun süredir aynı kiloda olduğunu ve kilo alamadığını belirtti. Son adet tarihi 5 gün önce olan hastanın özgeçmişinde bilinen bir hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı yoktu. Kaza ya da operasyon öyküsü bulunmuyordu. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; VA: 49 kg, boy:168 cm, BMI: 17,36 kg/m² ve vital bulguları: Ateş: 36°C, Nabız: 80/dk, TA: 112/78 mmHg idi. Batın muayenesinde bağırsak sesleri normoaktif, hassasiyet, defans, rebound yoktu. Organomegali tespit edilmedi. Diğer sistem muayeneleri doğal idi. Laboratuvar tetkikleri: Amilaz:209 U/L (28-100 U/L) dışında normaldi. Hastada saptanan amilaz yüksekliği ve bulantı - kusma semptomları varlığı üzerine pankreatobiliyer patolojiler açısından kontrastlı Abdomen BT istendi. Abdomen BT; "aorto-mezenterik açığı: 20° (normal: 28-65°), aorto-mezenterik mesafe: 6 mm (normal: 10-28 mm) olup, cilt altı ve intraabdominal yağ doku azalmıştır" olarak raporlandı. Hastanın kliniği ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde SMAS düşünülerek, hasta gastroenteroloji kliniğine yönlendirildi. Sonrasında gastroenteroloji bölümü tarafından hastaya semptomlarına yönelik tedaviler verilip, hastanın operasyon için genel cerrahi kliniğine yönlendirildiği ancak cerrahi kabul etmediği öğrenildi.

Sonuç: SMAS toplumda nadir görülmesine rağmen dirençli bulantı, kusma şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir antidedir. SMAS'da görülen karın ağrısı genellikle umblikusun üstünde ve sola lokalizedir, baskı uygulandığında hasta rahatlar(6). Bizim vakamızda da hasta elle sol üst kadrana baskı uyguladığında ağrısının rahatladığını belirtmişti. Düz karın grafisi, baryumlu üst gastrointestinal sistem grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), BT anjiyografi, magnetik rezonans (MR) anjiyografi, ultrasonografi ve endoskopi SMAS tanısında yardımcı görüntülemelerdir(3). Hastamızın laboratuvar tetkiklerinde Amilaz (209 U/L) yüksek geldiği için, pankreatobiliyer hastalıkların ekartasyonu amacıyla Abdomen BT istedik. Abdomen BT'de aorto-mezenterik açığı ve aorto-mezenterik mesafe SMAS'da beklenildiği gibi azalmıştı. Hastalığın etyolojisi tam bilinmemekle birlikte nedenler akkiz ya da konjenital olabilir, olguların %40.4'ünde herhangi bir sebep bulunamamıştır(7). Konjenital nedenler arasında Treitz ligamentinin kısalığı gibi anatomik varyasyonlar varken, akkiz nedenler arasında serebral palsy, kaşeksi, geniş yanıklar, anoreksiya nervosa gibi ciddi kilo kaybına yol açan diyet bozuklukları, bariatrik cerrahi gibi postoperatif durumlar, skolyozun cerrahi olarak düzeltilmesi gibi nedenler sayılabilir(8). Bizim hastamızın etyolojisinde kaşeksi bulunuyordu (BMI: 17,36 kg/m²) ve abdomen BT'de cilt altı ve intraabdominal yağ dokusunun azaldığı saptanmıştı. Retroperitoneal yağ dokusu ve lenf dokusu SMA altında yastık görevi yaparak, onu columna

KONUŞMA METİNLERİ

vertebralisten uzak tutar ve böylece duodenumun aorta ile SMA arasında sıkışmasını engeller(9). SMAS'lı hastalar genellikle düşük BMI'ye sahiptirler. Lam ve arkadaşlarının SMAS hastalarında yaptığı bir çalışmada hastaların BMI'lerini 18'in altında bulmuşlardır(10). Welsch ve arkadaşları, BMI'si düşük veya kilo vermiş bireylerin SMAS'a daha yatkın olduğunu ileri sürmüştür(3). Tedavide akut gelişen olgularda konservatif tedavi uygulanır. Buradaki amaç hastanın kilo almasına yardımcı olarak aorto-mezenenterik açının daralmasına neden olduğu düşünülen yağlı doku yastıkçığı kaybını geri kazandırmaktır. Yakınmaları uzun süre devam eden ve konservatif tedavilere yanıt vermeyen olgularda cerrahi tedavi uygulanmaktadır(11).

Anahtar Kelimeler: süperior mezenterik arter sendromu, bulantı, kusma

Kaynaklar:

1. Gustafsson, L., Falk, A., Lukes, P. J., & Gamklou, R. (1984). Diagnosis and treatment of superior mesenteric artery syndrome. *British Journal of Surgery*, 71(7), 499-501.
2. Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, et al. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:287-292
3. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg* 2007; 24:149-56.
4. Ren, P. L. J., & Gupta, A. (2020). Adolescent with superior mesenteric artery syndrome. *Journal of Radiology Case Reports*, 14(3), 14.
5. Yılmaz, T. U., Güler, S. A., Pösteki, G., & Alponat, A. Superior Mesenteric Artery Syndrome-Process of Diagnosis and Treatment of Problematic Cases.
6. Skandalakis JE, Gray SW. 1994. Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies. 2nd Ed. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams & Wilkins. p 232-234.
7. Iwaoka Y, Yamada M, Takehira Y, et al. Superior mesenteric artery syndrome in identical twin brothers. *Intern Med* 2001; 40:713-5.
8. Mandarry MT, Zhao L, Zhang C, Wei ZQ: A comprehensive review of superior mesenteric artery syndrome. *Eur Surg*. 2010, 42:229-236. [10.1007/s10353-010-0561-y](https://doi.org/10.1007/s10353-010-0561-y)
9. Sekmenli, T., Gündüz, M., Hidayetoğlu, S., & Emiroğlu, H. H. (2016). İstemli Kilo Verme Sonrasında Gelişen Süperior Mezenterik Arter (Wilkie) Sendromu: Nadir Bir Olgu Sunumu. *Genel Tıp Dergisi*, 26(3).
10. WHO Expert Consultation Appropriate body mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-163
11. Elbadaway, M. H. (1992). Chronic superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry*, 160(4), 552-554.

KONUŞMA METİNLERİ

NON SPESİFİK ŞİKAYETLERLE TANI ALAN İNSÜLİN DİRENCİ OLGUSU

SEYLA ESRA AKDENİZ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİMDALI, ANKARA

Amaç: İnsülin direnci birçok klinik tabloya neden olabilir, çeşitli hastalıklarla birlikte veya rutin fizik muayene sırasında bulgularla karşımıza çıkabilir. İnsülin direncinin yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir¹. Dolayısıyla insülin direncinin gösterilmesi tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık riski olan olguları saptama açısından klinik önem taşır^{2,3}. Bu nedenle nonspesifik şikayetlerle başvuran hastalarda ayrıntılı anamnez alınmasının önemini ve anamnez sonrasında elde edilen bilgilere göre ön tanılarımız genişletilmeli ve insülin direnciyle ilişkili durumları vurgulamayı amaçladık.

Giriş: İnsülin direnci tanımı genel olarak normal kan insülin düzeylerine rağmen hedef dokuların insülin yanıtının azalmasıyla karakterize olan durumu ifade etmek için kullanılır. Başta tip 2 diyabet olmak üzere obezite, dislipidemi, hipertansiyon patogeneğinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. 2017 yılında Türkiye'nin 7 farklı bölgesinde yaşayan 3331 kişi üzerinde yapılan bir çalışmaya göre insülin direnci prevalansı %26.2 bulunmuştur⁴. İnsülin direnci ortaya çıktığında hemen klinik belirti vermeyebilir. Subklinik dönemde diyet düzenlenmesi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verilmesi ile insülin direnci gerileyebilir. İnsülin direncine müdahale edilmediğinde birçok hastalığa sebep olabilir. Kardiyovasküler hastalık riski artar. Endotel fonksiyonu bozulur. Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişir. Metabolik sendrom sıklığı gittikçe artmaktadır. İnsülin direncinin ölçümü için altın standart olan metot, öglisemik hiperinsülinemik klemp metodudur⁵. Bu metodun zahmetli ve pahalı olması sebebiyle HOMA (Homeostasis Model Assessment) metodu kullanılmaktadır⁶. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) metodu: $HOMA = \frac{\text{Açlık insülini (mikroU/ml)} \times \text{Açlık plazma glikozu (mg/dl)}}{405}$ Açlık insülin ve glikoz ölçüm sonuçları formülde yerine konularak HOMA değeri hesaplanır. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den küçük olmalıdır. HOMA değeri 2,7 ve üzerinde ise değişik derecelerde insülin direncini gösterir. İnsülin direnci varlığında, yaşam tarzı değişiklikleri ile insülin direncini geriletme hedeflenir. Geriletilemeyecek duruma gelmiş ve klinik problemler ortaya çıkmışsa hastalığa uygun ilaç tedavisi verilebilir. İnsülin direnci temelinde ortaya çıkan hastalıkların medikal tedavisine ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri ilaçların etkinliğini arttırmaktadır. İnsülin direncine karşı yapılacak yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verilmesi, diyet düzenlenmesi ve düzenli egzersiz olarak sayılabilir.

Olgu Sunumu: 20 yaşında, kadın hasta birkaç aydır fark ettiği koltuk altı ve meme altında kararma şikayetiyle başvurdu. Hasta sorgulandığında son bir sene içerisinde 8 kilo aldığını, göbek çevresinde kılınma artışı olduğu öğrenildi. Sivilcelenme ve yağlanma şikayeti mevcut. Özgeçmiş sorgulandığında Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanısı ile takipli olduğu bu nedenle oral kontraseptif kullandığı öğrenildi. Steroid kullanma öyküsü yok. Soygeçmiş sorgulandığında teyzesinde obezite ve tip 2 diyabetes mellitus olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde genital bölgede, koltuk altında ve göğüs bölgesinde pigmentasyon artışı mevcut, uzun senelerdir devam ediyormuş. Cilt lezyonları akantozis nigrikans olarak değerlendirildi. Hastanın BMI 29 hesaplandı. HOMA-IR hesaplamak için açlık glukoz ve açlık insülin istendi. İnsülin: 38.51, Homa-IR: 8.17 olması ve akantozis nigrikans varlığı nedeniyle endokrinolojiye konsulte edildi. Yapılan ileri tetkikler neticesinde hastaya insülin direnci kesin tanısı konularak diyetisyene yönlendirildi. Egzersiz önerilerinde bulunuldu ve takip önerildi. Ek olarak medikal tedavi metformin 2x1000 mg olarak başlandı.

Sonuç: Aile hekimliği çekirdek yeterlilikleri arasında olan özgün problem çözme becerileri ve kapsamlı yaklaşım diğer uzmanlık branşlarından ayrılmasını sağlayan önemli özellikleridir.

Herhangi bir şikayetle başvuran hastalarda mutlaka o hastalığın ilişkili olabileceği diğer nedenler de akılda tu-

KONUŞMA METİNLERİ

utulmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi ciltte kararırma şikayeti ile gelen hastada sadece dermatolojik hastalıklar düşünülmemeli ayrıntılı anamnezi mutlaka alınmalıdır. Anamnez sonrasında elde edilen bilgilere göre ön tanılarımız genişletilmeli ve tetkikler planlanmalıdır. Hastamızda özgeçmişinde PKOS olması, bulgularımızda BMI'nın yüksek çıkması ve akantozis nigrikans bulgusu insülin direncinin olabileceğini düşündürdü ve buna yönelik yapılan tetkiklerde IR: 8.17 olarak tespit edildi. Birinci basamak değerlendirmesi tamamlandıktan sonra ön tanıyla hasta gerekirse ilgili bransa konsülte edilmelidir. Olgumuzu da ileri tetkik ve tedavi amaçlı Endokrinoloji polikliniğine yönlendirdik.

Anahtar Kelimeler: İnsülin Direnci, Obezite, Akantozis Nigrikans, Polikistik over sendromu, HOMA-IR

Kaynaklar:

1. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb.*1991; 11:1068-1076.
2. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
3. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship Between Obesity, α nsulin Resistance, and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Collage Of Cardiol* 2002; 40 (5): 937-43.
4. Atılım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-9872-416X>
5. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitationsin surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4874-6.
6. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320-5.

KONUŞMA METİNLERİ

PPI KULLANIMI UZUN DÖNEM RİSKLERİ

FİLİZ DEMİRDAĞ

ÜMRANIYE E.A.H. İÇ HASTALIKLARI

Proton pompa inhibitörleri (PPI) tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (1). Güvenli ve etkili ilaçlar olarak kabul edilen bu ilaçlar; peptik ülser, gastroözofageal reflü ve Helicobacter Pylori (H.pylori) eradikasyonu gibi hastalıkların endikasyonuna ek olarak diğer asit peptik bozuklukların tedavisinde devrim yaratmıştır. Proton pompa inhibitörleri (PPI), hidrojen-potasyum ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanarak onu inhibe ederler. Parietal hücrelerin gastrik asit salgılanmasını etkili bir şekilde bloke ederler. Bazı çalışmalarda PPI'lar potansiyel olarak bazı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir; osteoporozla ilişkili kırık riski, bağırsak ve Clostridium difficile enfeksiyonları, bazı vitamin ve minerallerin azalmış Emilimi, bunama, pnömoni, kronik böbrek hastalığı tartışılan yan etkiler arasında yer almaktadır. Bir diğer önemli soru da kronik PPI kullanımının gastrik kanser oluşumuna yol açıp açmadığıdır. Bu tartışmalarla ilgili bilimsel çalışmaların çoğu gözlemsel ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır, kanıt düzeyleri genel olarak düşüktür ve nedensellik ilişkisi kurmak için yeterli değildir.

PPI'lar ve Mide Kanseri

PPI kronik kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişkinin muhtemelen indüklenmiş bir hipergastrinemi, enterokromaffin hücre hiperplazisi ve midede bakteriyel aşırı çoğalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada önemli noktalardan birisi, PPI kullanımının H. pylori ile ilişkili olup olmadığıdır. H. pylori varlığında, PPI'ların kullanımı gastrik atrofi ve inflamasyonu teşvik ederek, maligniteye yatkınlık sağlayan intestinal metaplazi ile sonuçlanabilir. Azalmış mide asidi, diyet nitratlarını potansiyel olarak kanserojen N-nitrozamin bileşiklerine dönüştüren bakterilerin aşırı çoğalmasına yol açabilir. PPI kaynaklı hipergastrinemi, karsinogenezi destekleyen mide epitel hücre proliferasyonuna neden olur. DSÖ tarafından tip I onkogen olarak kabul edilen bir bakteri ile ilişkili bu değişiklikler, atrofi-metaplazi-displazi üçlüsünün gelişimini tetikleyebilir ve bu da daha sonra gastrik neoplazi olasılığını artırabilir (2). Kronik PPI kullanımı ile mide kanseri ilişkisi mantıklı görünmektedir.

PPI'ların ve mide mukozasının kronik kullanımı ile ilgili bir başka husus, kalıcı hipergastrineminin neden olduğu enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerin uyarılmasıdır ve bu, nöroendokrin tümörün ortaya çıkma olasılığını artırabilir. Otoimmün atrofik gastrit, yüksek doz PPI'ların uzun süreli kullanımına benzer şekilde gastrik hipoasidite ve hipergastrinemiye neden olan bir model, bir örnek olabilir. Otoimmün atrofik gastritli hastalarda mide adenokarsinomları ve ECL hücre tümörleri açısından yüksek risk vardır. Gerçekten de, serum gastrinindeki artış ve bunun sonucunda ECL hücrelerinin hipertrofinesine yönelik uyarı, mide asit salgısının azalmasına bir yanittir.

Teorik olarak, yaşam boyu aşırı yüksek dozlarda omeprazol alan dişi sıçanlarda gözlemlendiği gibi, karsinoid tümörlerin gelişiminin artmasına neden olabilir (3). Bununla birlikte, 20 yıldan daha uzun süre takipli bireylerde PPI'ların kullanımına ilişkin çalışmalarda, ECL hücre tipi ile ilişkili herhangi bir gastrik karsinoid gelişimini doğrulamamıştır (4). Bu hastalarda en sık rastlanan bulgu, PPI tedavisine birkaç ay ara verilmesiyle kaybolma eğiliminde olan mide fundus poliplerinin başlamasıdır (4). Bu nedenle, H. pylori ortadan kaldırılmalı ve bunun için hastalarda en düşük terapötik dozda mümkün olan en kısa süre PPI'lar kullanılmalıdır (5).

Bu ilişkinin hipotezini destekleyen veriler, uzun süreli PPI kullanımını değerlendirmekle birlikte, gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Mikrobelerin Eksikliği

1.a Vitamin B12

B12 vitamininin bağlı olduğu proteinden ayrılması için mide asidi ve pepsine ihtiyaç vardır. Daha sonra terminal ileumda absorbe edilmek üzere intrinsik faktöre bağlanır. Bu nedenle, asit sekresyonunun inhibisyonu, B12 vitamininin Emilimini engelleyebilir. Ayrıca, kronik PPI kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde bulunan aşırı

KONUŞMA METİNLERİ

bakteri üremesi, bu mikrobiyota tarafından bakteri tüketimine ikincil olarak bu vitaminin seviyelerinin düşmesini de haklı olarak düşündürebilir (6). Bu hipotez mantıklı olmasına rağmen, Ulusal Sağlık ve Beslenme verileri, kronik PPI kullanan yetişkinlerin yalnızca %3,2' sinde serum B12 vitamini düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür (6). B12 vitamini eksikliği için başka risk faktörü olmayan PPI kullanan hastaların B12 vitamini alımlarını artırmalarını veya serum B12 düzeylerini rutin olarak ölçümü önerilmemektedir (7).

1.b. Demir

Demirin çoğu indirgenmiş demir olarak alınmaktadır. Ferric (Fe^{+++}) demirin duodenumdan emilebilmesi için okside edilerek ferröz (Fe^{++}) forma dönüştürülmesi gerekir. Bu işlem midenin asidik pH'sı ve askorbik asitin etkisiyle kolaylaştırılır. Mide asidini azaltan ilaçlar demir emilimini bozarak demir eksikliği anemisine yol açabileceği düşünülebilir(5). Bununla birlikte, çoğu durumda, azalan emilim klinik açıdan önemli görünmemektedir (8).

1.c. Magnezyum

Kronik PPI kullanımı ve hipomagnezemi arasındaki ilişki en çok tartışılan yan etkiler arasında yer almaktadır ve ilk kez 2006 yılında PPI kullananlarda tanımlanmıştır. Çalışmalar, PPI kullanan hastaların bir kısmında hipomagnezemi riskinin arttığını göstermektedir. Bu konuyla ilgili iki meta-analiz, uzun süreli PPI kullanımının hipomagnezemi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varırken (9,10), diğer ikisinde, çalışmalar arasındaki anlamlı heterojenlik nedeniyle PPI'ların neden olduğu hipomagnezemi riskinin belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır (11,12). Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti'nin yakın tarihli bir önerisinde uzun süreli PPI kullanımında serum magnezyum düzeylerinin rutin olarak taranmaması veya izlenmemesi gerektiği sonucuna varırken (13) ; FDA, PPI tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak magnezyum düzeylerinin izlenmesini önermektedir.

Kronik PPI kullanımı hastalarda magnezyum düzeylerinin izlenmesi ihtiyacına ilişkin anlamlı bir öneride bulunmak için şu anda yeterli veri olmadığını düşünüyoruz.

2.Kalsiyum, Kemik Sağlığı ve Metabolizması

Mide asitinin güçlü bir şekilde inhibe edilmesi kalsiyum emilimini engelleyebilir. İnsolubl kalsiyum tuzlarının iyonize hale gelerek emilebilmesi için asidik ortama ihtiyaç vardır. Bu nedenle, hipoklorhidri kalsiyum emilimini azaltabilir ve kemik mineral kaybını hızlandırabilir, bu da osteoporoz ile sonuçlanır ve kemik kırılma riskini artırır (14). Ek olarak, hipergastrinemi, kemik mineral kaybını artırabilir ve sekonder hiperparatiroidizmi tetikleyebilir (5). Bununla birlikte, uzun vadede, PPI'lar solubl kalsiyum tuzlarının emilimini ve diyetten kalsiyum emilimini azaltmıyor gibi görünmektedir ve kırık riskinde artışa neden olan bir mekanizma olarak bozulmuş kalsiyum metabolizması hipotezini de zayıflatmıştır (5).

Birkaç gözlemsel çalışma ve meta-analiz, PPI'ların tek başına veya bifosfonatlarla kombine kullanımının kemik kırığı riski ile ilişkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda, PPI'ların kullanımı, daha çok omurga ve kalçadaki osteoporozdan kaynaklanan kırılma riski nedeniyle artan kemik kırığı riski ile ilişkili bulunmuştur. PPI'ların hangi mekanizma ile kırık riskini artırdığı tam olarak anlaşılamamıştır. PPI'ların bağırsaktan kalsiyum emilimini azalttığı, kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve hipergastrinemiye yol açması olası mekanizmalar arasında yer almaktadır. Kalsiyum emilimi, çözünmeyen kalsiyum tuzlarının çözünürlüğünü artırmak için gerekli olan gastrik pH'a bağlıdır. Kalsiyum emilimi için pH önemlidir. Bununla birlikte, PPI'ların kalsiyum emilimi üzerindeki etkisine ilişkin klinik kanıtlar sınırlıdır ve tamamlayıcı kalsiyum uygulaması bu lezyonların önlenmesinde tutarlı sonuçlar olmadığından çelişkili sonuçlar göstermektedir.

Ayrıca, PPI'ların, kalsiyum emilimini azaltarak osteoporozu artıran osteoklastik proton taşıma sisteminin inhibisyonu yoluyla kemik emilimini etkileme potansiyeline sahip olduğunu gösteren sınırlı kanıt vardır. Hipergastrinemi kemik metabolizmasını değiştiriyor gibi görünmektedir. 2010 yılında FDA, kronik PPI kullanımı ile artan omurga, bilek ve kalça kırığı riskine ilişkin bir uyarı yayınlamıştır (15).

Birkaç çalışma, PPI kullanıcılarında kemik kırığı riskinin arttığını bildirmiştir. 18 gözlemsel çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, PPI kullanımının, ilaç kullanım süresi ne olursa olsun, herhangi bir yerde %33 daha yüksek kırık

KONUŞMA METİNLERİ

riski ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (5). Diğer analizler, uzun süreli yüksek doz PPI alan hastalarda kalça kırığı riskinin daha yüksek olduğunu ve tedavi süresi ile progresif olarak arttığını bildirmiştir.

9000'den fazla hastanın 10 yıl süreyle takip edildiği prospektif bir çalışmada PPI kullanımı fragilite kırıkları ile ilişkili bulunurken, 80 bin post menopozal kadının dahil edildiği bir başka çalışmada ise ilişki görülmemiştir (16). PPI kullanımı ile osteoporoz arasındaki ilişki de gösterilememiştir. Sonuç olarak, PPI'lerin kullanımı kemik kırığı riski bir artışla ilişkilidir, ancak böyle bir ilişkinin nedensel olduğu söylenemez. Mevcut kanıtlar, PPI'ların kesilmesini önermemektedir. Ayrıca Osteoporoz için başka risk faktörü olmayan PPI kullanan hastalara, kalsiyum veya D vitamini alımlarını artırmaları veya kemik mineral yoğunluğunu rutin olarak izlemeleri önerilmemektedir (7).

3. İnce Bağırsakta Bakteri Aşırı Çoğalması (SIBO)

PPI'lar ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma gelişimine yatkınlık oluşturabilirler. Ancak çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar nedeni ile tartışmalıdır. Mide asiditesindeki azalma, mide asitinin mikroorganizmalar üzerinde sahip olduğu sterilizasyon etkisinin kaybolması nedeniyle ince bağırsakta aşırı bakteri üremesine yol açabilir. Bunun sonucunda abdominal distansiyon, meteorizm ve ishal görülebilir. SIBO tanısı için daha duyarlı ve spesifik kabul edilen bir yöntem olarak kabul edilen duodenal/jejunal aspirat örneğinin değerlendirildiği, 11 çalışmanın meta-analizinde PPI kullanıcıları arasında kullanmayanlara göre SIBO geliştirme riskinin arttığı bulunurken (6), daha az duyarlı ve özgül bir test olan ve substrat olarak glukoz kullanılan çalışmalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır (17). PPI'lar ile SIBO arasında bir ilişki olmasına rağmen klinik pratikteki önemi halen tartışmalıdır. Ancak bu olasılık vitamin B12 eksikliği ve diyaresi olan kronik PPI kullanan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (6,17). SIBO şüphesi üzerine doz azaltımı veya tedavi değişikliği düşünülebilir.

4. Clostridium Difficile

Gastrik asit baskılanması pH artışı çeşitli bakteri türlerinin çoğalmasına neden olabilir. Buradan yola çıkarak bazı araştırmacılar tarafından PPI kullanımı ile C. difficile enfeksiyonuna yatkınlık arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan meta-analizlerde PPI kullananlarda ile hem C. difficile enfeksiyonunun hem de rekürrens riskinin arttığı saptanmıştır. Fakat bu çalışmaların çoğu retrospektif ve gözlemsel çalışmalardır ve sonuçlar çelişkilidir. Bununla birlikte yüksek doz ve devamlı PPI kullananlarda, antibiyotik kullanan, yaşlı veya kemoterapötik alan hastalarda C.difficile enfeksiyonu riski göz önüne bulundurulmalıdır (5,18)

5. Demans

Beyinde beta-amiloid protein birikimi, Alzheimer hastalığı patogenezinde en önemli unsur olarak kabul edilmektedir. Teoride, PPI'lar amiloid sentezini artırır ve bozulmasını azaltır, çünkü beta-amiloid proteini proton pompaları tarafından asitleştirilen lizozomlarda parçalanır. PPI'lar bu asitlenmeyi engelleyerek lizozomların proteinleri parçalama kabiliyetini azaltır ve bu proteini beyinde biriktirir (5). İlk olarak Almanya'da yapılan bir çalışmada, PPI kullanımı ile yaşlılarda bunama gelişme riskinin artması arasında olası bir ilişkiye işaret edilmiştir. Daha sonra bu ilişkiyi değerlendiren farklı çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Gözlemsel çalışmalar kronik PPI kullanımında demans riskinin arttığını göstermiştir. Fakat prospektif çalışmalarda bu yönde bir ilişki gösterilememiştir. Finlandiya'da 70'bin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ve bir meta-analizde Alzheimer hastalığı ve PPI kullanımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (19,20).

6. Böbrek Hastalığı

PPI kullanımına ikincil böbrek değişiklikleri bildirilmiştir, mekanizma bilinmemekle beraber idiosenkratik olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştirme mekanizması, tedavi edilmediği takdirde nefron hasarına ilerleyen akut subklinik interstisyel nefritten kaynaklanmaktadır. Böbrek yetersizliği için ek risk faktörü olmayan hastalara, PPI kullanımından ötürü serum kreatinin düzeylerinin rutin olarak izlenmesi önerilmemektedir (7).

Sonuç

Moayyedi ve ark. nın yaptığı plasebo kontrollü, randomize çalışma, PPI güvenliği konusuna önemli ölçüde ışık tutmuştur. Bu çalışmada, rivaroksaban ve/veya aspirin ile tedavi edilen stabil kardiyovasküler veya periferik arter hastalığı olan 65 yaş ve üzeri 17.598 hastaya, PPI veya plasebo verilmiştir. Randomizasyondan sonra, özellikle pnö-

KONUŞMA METİNLERİ

moni, Clostridium difficile enfeksiyonu, diğer enterik enfeksiyonlar, kırıklar, gastrik atrofi, kronik böbrek hastalığı, demans, kardiyovasküler hastalık, kanser ve tüm nedenlere bağlı ölüm dahil üzere potansiyel PPI yan etkilerini belirlemek amacıyla 3 yıllık bir süre boyunca 6 aylık aralıklarla veriler toplanmıştır. Araştırmacılar, enterik enfeksiyonlar dışında bu potansiyel yan etkilerin oluşma oranlarında PPI ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. 3 yıl boyunca pantoprazol kullanımının, enterik enfeksiyon geliştirme riskinde ılımlı bir artış dışında herhangi bir advers olayla ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Moayyedi'nin raporu, PPI kullanımı ile gözlemsel çalışmalarda tanımlanan advers olaylar arasındaki ilişkilerin çoğunun kafa karıştırıcı ve önyargıların sonucu olduğunu ve neden-sonuç ilişkilerini temsil etme olasılığının düşük olduğunu öne süren kanıt düzeyi yüksek sonuçlar sunmaktadır (21)

Uzun süreli PPI kullanımı çeşitli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Fakat bunların çok azı nedensel bir ilişkiyi gösteren tutarlı verilerle desteklenmektedir. PPI'lar, tedavi edilen duruma uygun en düşük dozda ve en kısa sürede reçete edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Baik SH, Fung K-W, McDonald CJ. The mortality risk of proton pump inhibitors in 1.9 million US seniors: an extended cox survival analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;13:21.
2. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer. Dig Dis Sci. 2020;65:865-73.
3. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. Digestion. 1986;35:42-55.
4. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørđal Ø, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:644-9.
5. Chinzon, D., Domingues, G., Tosetto, N., & Perrotti, M. (2022). Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. Arquivos de Gastroenterologia, 59, 219-225.
6. Lo W, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11:483-90.
7. Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Gastroenterology, 117(1), 27-56.
8. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. Author: M Michael Wolfe, MD. Section Editor: Mark Feldman, MD. last updated: **Jul 27, 2022**.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 2015;37(7):1237-41.
10. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore) 2019;98(44):e17788.
11. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia. Medicine (Baltimore). 2019;98:e15011.
12. Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9(11):e112558.
13. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2017;152(4):706-15.
14. Al Menhali A, Keeley TM, Demitrack ES, Samuelson LC. Gastrin induces parathyroid hormone-like hormone expression in gastric parietal cells. Am J Physiol Liver Physiol. 2017;312:G649-57.
15. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. [Internet]. 2011.
16. Fraser L-A, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the canadian multicenter osteoporosis study. Osteoporos Int. 2013;24:1161-8.

KONUŞMA METİNLERİ

17. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53:27-36.
18. Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenliği. Özden A.2013. *Güncel Gastroenteroloji* 17/3.
19. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, Fathallah J, Dasari C, Chandrasekhar VT, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus.* 2020;33:doaa041.
20. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98: e14422.
21. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157(3):682-91.e2.

KONUŞMA METİNLERİ

N-ASETİLSİSTEİN

YASEMİN POLAT

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, GERİATRİ BD

NAC YAPISI kimyasal formül : C₅H₉NO₃S

N-asetilsistein (NAC) doğal bir aminoasit olan L-sisteinin N-asetillenmiş türevidir. Asetil sistein sülfidril grubu içerir. NAC, antioksidan ve antienflamatuar etkiler sergileyen mukolitik bir ilaçtır. Bronşit, akut solunum sıkıntısı sendromu, parasetamol intoksikasyonu, kemoterapiye bağlı toksisite, doksorubisin kardiyotoksitesisi, ağır metal intoksikasyonu, iskemi-reperfüzyon kalp hasarı, insan immün yetmezlik virüsü dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumların tedavisinde onlarca yıldır klinik uygulamada mevcuttur.

NAC yaygın olarak asetaminofen aşırı doz alımlarında kullanılan antidot olarak bilinmesine rağmen, yapılan çalışmalarda çeşitli kanıt düzeylerinde desteklenen çok sayıda başka kullanım alanı vardır. Bu klinik uygulamalar stres, enfeksiyonlar, toksikasyon ve inflammatuar durumlar sırasında vücudun antioksidan ve nitrik oksit sistemlerini desteklemek yeteneğinden kaynaklanır.

Mukus lipoproteini içindeki disülfid bağlarını parçalar ve mukusun DNA fibrinlerini depolimerize edici etki gösterir. Böylece mukusun viskozitesini azaltarak, balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonlar daha kolay atılır ve akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur. Yapısındaki reaktif sülfidril grubu ile kimyasal radikallere bağlanarak detoksifiye edici etki gösterir.

NAC glutatyon tükenmesini önleyerek, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), influenza ve idiyopatik pulmoner fibroz gibi hastalıklarda ortaya çıkan enflamasyonu iyileştirir. NAC antioksidan etkisine ek olarak vazodilatör rolü olan NO üretimini ve aktivitesini artırarak da bir rol oynar. Bu özellik; kontrast nefropatisi profilaksisinde ve nitrat kaynaklı vazodilatasyon kuvvetlenmesinde önemli bir mekanizmadır.

Oral NAC'ın KOAH'lı hastalarda kısa süreli olarak etkisini hem oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeylerinde azalmaya neden olarak hem de FEV1 ve kan gazı parametreleri üzerine olan artırıcı etkisi gözlemlenmiştir. KOAH'ta NAC'ın gerek mukolitik gerekse antioksidan olarak faydalı etkileri araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

NAC, asetaminofen kaynaklı karaciğer yetmezliğinde köklü bir role sahiptir ve bu hastalarda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Enfeksiyon, ilaç ve toksinlere bağlı karaciğer yetmezliğinde de fayda sağladığı bildirilmiştir.

NAC; klasik olarak parasetamol zehirlenmesinde amanitine maruz kalan hepatositlerde glutatyon içeriğini arttırmak suretiyle etkili olabileceği gösterilmiştir ve hepatosit koruyucu olarak kullanılması önerilmektedir (1). Ancak yapılan bir çalışmada parasetamol dışı akut karaciğer yetmezliğinde NAC uygulamasının faydasız olduğu bildirilmiştir (2).

Mantar zehirlenmesi tedavisinde NAC kullanımı ile çelişkili sonuçlar alınsa da akut karaciğer yetmezliği ile prezente olabilen bu tabloda NAC kullanımı hala çalışmalarda ve klinik pratikte yer almaktadır(3, 4).

NAC'ın yan etkisinin az olması ve olası olumlu etkisi nedeniyle mantar zehirlenmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır(5).

NAC , antioksidan ve vazodilatör olması nedeniyle kontrast nefropatide üzerinde çok çalışılmış bir ajandır. Mevcut çalışmalarda yine sonuçlar çok çelişkili ve heterojen olsa da, düşük yan etki olasılığı, düşük maliyet ve olası koruma potansiyeli nedeniyle NAC 'ın sıklıkla işlemden bir gün önce 600 mg, 2 kez/gün oral başlanması ve işlem günü devam edilmesi önerilir. Çok yüksek riskli hastalarda ise 1200 mg x 2/gün daha faydalı bulunmuştur(6, 7).

KONUŞMA METİNLERİ

Farmakokinetik Özellikler

Efervesan tablet- granül- saşe- ampul formları vardır. Damar içi, ağız veya buharla inhalasyon yoluyla alınabilir. Oral alımdan sonra hızlı bir şekilde emilir. Tok veya aç karnına alınabilir. Yiyecek ve içeceklerle beraber kullanılmasında bilinen bir sakınca yoktur. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılması önerilir.

Yapılan çalışmalarda parasetamol zehirlenmesi sonrası ilk saatlerde NAC tedavisi başlanan hastalarda oral ve IV tedavi arasında fark bulunamamıştır (7).

Ancak her iki tedavinin de olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Oral NAC tedavisinin anaflaksi gibi ciddi yan etkilerinin görülmemesi, evde de uygulanabilirliği bir avantaj iken, etkin kan konsantrasyonuna daha geç ulaşması, bilinç kapalı hastada aspirasyon oluşturabilmesi ve en önemlisi; ciddi bulantı kusma gibi kısıtlayıcı yönleri de vardır. İnt-ravenöz NAC tedavisinin kısa zamanda yüksek kan konsantrasyonuna ulaşması, hasta uyumunun daha iyi olması, bilinç kapalı hastada uygulanabilmesi olumlu yönleri iken, ürtikeryal reaksiyon, ciddi anaflaksi ve buna bağlı ölüm nadiren de olsa görülebilmektedir.

Etki Başlangıcı

5-10 dakikada olur. Doruk serum konsantrasyonuna 0,5- 1-saatte ulaşır. Etki süresi 2 saat (1-3,5 saat arası) kadardır. %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 uğrayarak böbrek, karaciğer ve akciğerler yolu ile atılır ve 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 faydalanılmalıdır.
- 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, nitrogiliserin (gliseril trinitrat) , çeşitli penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, aminoglikozitler, makrolidler ve amfoterisin B ile kullanımda etkileşim oluşabilir. Birlikte kullanılması gereken durumlarda, iki ilacın arasında 2 saat olacak şekilde kullanımı önerilir.

Yan etkiler

NAC kullanımında hafif yan etkiler görülebilir. Nadiren taşikardi, hipotansiyon veya bazen hipertansiyon, bulantı,

KONUŞMA METİNLERİ

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.

Doz aşımı ve tedavisi Doz aşımı durumunda destek ve semptomatik tedavi uygulanır. Bilinen bir antidotu yoktur.

Referanslar

1. Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—an overview. *Toxicol.* 2003;42(4):339-49.
2. Sklar GE, Subramaniam M. Acetylcysteine treatment for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Annals of Pharmacotherapy.* 2004;38(3):498-501.
3. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, IŻYKOWSKA I, Nowak M, SZELĄG A, et al. Failure of benzylpenicillin, N-acetylcysteine and silibinin to reduce α -amanitin hepatotoxicity. *in vivo.* 2009;23(3):393-9.
4. Magdalan J, Piotrowska A, Gomułkiewicz A, Sozański T, Szelağ A, Dziegieł P. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with α -amanitin. *Human & experimental toxicology.* 2011;30(1):38-43.
5. Ward J, Kapadia K, Brush E, Salhanick SD. Amatoxin poisoning: case reports and review of current therapies. *The Journal of emergency medicine.* 2013;44(1):116-21.
6. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004;15(3):761-9.
7. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;40(2):298-303.

KONUŞMA METİNLERİ

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE SUBKUTAN ANTİREZORPTİF İLAÇ TEDAVİSİ

SAADET KOÇ OKUDUR

MANİSA ŞEHİR HASTANESİ, GERİATRİ VE PALYATİF BAKIM ÜNİTESİ, SAADETKOC7@HOTMAIL.COM

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artış ile kendini gösteren progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. National Osteoporosis Foundation Amerika'da 9,9 milyondan fazla bireyde osteoporoz ve 43,1 milyondan fazla bireyde de düşük kemik mineral yoğunluğu olduğunu öngörmektedir (1). Kalça kırığı sıklığı tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. 2012 yılında yayımlanan FRACTURK çalışması bulgularına göre 50 yaş civarında, kalan yaşam süresinde kalça kırığı görülme olasılığının erkeklerde %3,5, kadınlarda %14,6 olduğu tahmin edilmektedir (2). Yaşlılarda sıklıkla karşılaşılan primer osteoporoz, özellikle kadınlarda menopoza sonrasında düşen estradiol seviyeleri ile oluşmaktadır. Ayrıca artan yaş ile birlikte düşük vücut kilosu, fiziksel inaktivite, sigara ve alkol tüketimi kemik kaybını artırır. Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır. Fragilite kırığı, normal olarak kırık oluşturmayacak düzeydeki düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan fraktürdür. Risk faktörlerinden bağımsız olarak 65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkeklere yıllık kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile tarama önerilir. Osteoporoz ve kırıkların önlenmesi için fiziksel aktivite teşvik edilmeli, düşmeler engellenmeli ve Serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması hedeflenmeli, diyet yoluyla kalsiyum alımı 700-800 mg civarında teşvik edilmelidir (3).

Osteoporoz tedavisi kılavuzlar eşliğinde hastaya göre bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı önerilerine göre, postmenopozal kadın ve erkek hastada kalça veya vertebra kırık öyküsü olması, KMY'de osteoporoz saptanması (T skoru \leq -2.5), T skoru -1 ve -2,5 arasında ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kırık riski hesaplama programı kullanılarak hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı olasılığı %3 ve üzerinde olması veya 10 yıllık herhangi bir majör osteoporotik (kalça, vertebra, önkol veya humerus) kırık olasılığı %20 ve üzerinde olması tedavi gerektirmektedir (4). Osteoporotik kırıkların önlenmesinde kemik yıkımını azaltan (antirezorptif) ve kemik yapımını artıran (anabolik) ajanlar olmak üzere iki temel ilaç grubu bulunmaktadır. Bisfosfonatlar, selektif estrogen reseptör modulatorleri ve kalsitonin antirezorptif, teriparatid osteoanabolik ilaçlardır. Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşımda; kırık riskini azaltmak için ilk seçenek antirezorptif ilaçlardır (4).

Osteoporoz tedavisinde subkutan antirezorptif tedavide kullanılan denosumab, RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. 2013'te FDA tarafından yüksek kırık riskine sahip (osteoporotik kırık hikayesi olan, ya da multipl risk faktörü olan) hastalar için onaylanmış tamamen insan monoklonal (IgG2) antikorudur. Endojen osteoproteogerine benzer etkisi vardır. RANKL miktarını azaltmaktadır. Kemik mikroçevresinde öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyon ve yaşam sürelerini azaltmaktadır (5). Denosumabın, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebra, kalça, vertebra dışı kırık riskini azalttığı ve vertebra, kalça ve ön kol kemik mineral yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (6). Yine prostat kanseri olan ve androjen deprivasyon tedavisi alan erkek hastalarda vertebra kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

Denosumab, her altı ayda bir 60 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı insidansını azalttığı gösterilmiştir (7). Denosumabın'ın 60-90 yaşları arasında 7808 osteoporozlu kadında vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskinin azaldığı, 36. ay sonunda denosumab ile vertebral kırık riskinin %68, nonvertebral kırık riskini %20 azaldığı saptanmıştır. FREEDOM uzatma çalışmasında ise üç yıl denosumab alan grup üç yıl daha tedaviye devam etmiş, üç yıl plasebo alan gruptaki hastalar da çapraz geçiş ile üçüncü yıl sonunda denosumab tedavisine başlamıştır. Altı yıl denosumab alan grupta KMY değerlendirilmiş lomber vertebrada %15,2, total kalçada %7,5 artmış, plasebo grubundan çapraz geçiş yaparak,

KONUŞMA METİNLERİ

üç yıl denosumab alan grupta ise lomber vertebrada %9,4, total kalçada %4.8 artış bulunmuştur. Sonuç olarak her iki grupta da tüm vücut KMY değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (8, 9). Denosumab tedavisi kesildiğinde KMY kaybı hızla gerçekleşir ve eğer kırık riski azalmasının devamı isteniyorsa, başka bir ilaçla tedaviye devam etmek gerekir (10).

Denosumab tedavisi, hipokalsemi olan veya formülasyonun herhangi bir yapısına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Kırık sonrası erken dönemde verilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda öncelikli tercih olabilir. İleri evre böbrek hastalarında, diyaliz hastalarında, ilaç hipersensitivitesi olanlarda önerilmez. Çok nadiren atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu gösterilmiştir. Tedavi alırken dental girişim gerekirse, tedavi kesilmez. İnvaziv bir girişim yapılacaksa denosumab uygulamasından dört hafta sonra yapılması uygun olur. Bir sonraki denosumab uygulamasından ise en az altı hafta önce yapılması uygun olduğu bilinmektedir (11, 12). 10 yıl süreyle denosumab kullanımının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (13). Yapılan sistematik literatür analizine göre; denosumabın yaşlı, önceden kemik kırık öyküsü olan, daha düşük KMY T skorları ve daha fazla osteoporoz risk faktörü olan hastalarda daha uygun maliyetli olduğu sonucuna varılmıştır (14).

Sonuç olarak, denosumab osteoporoz tedavisinde sık kullanılan, ileri yaşta, daha çok ilaç kullanan ve renal yeterliliği olan hastalarda tercih edilen subkutan uygulanan bir antirezorptif ilaçtır.

Referanslar

1. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *Journal of bone and mineral research*, 2014;29(11), 2520-2526.
2. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis international* 2012;23(3):949-955.
3. Zeliha Hekimsoy. Osteoporoz: Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(2).
4. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
5. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43:222- 29.
6. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16 (Suppl 3):1- 37.
7. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018 Nov; 10(11): 209-23.
8. Doğanyığıt Kuzam N, Dilek Keskin E. Drugs Used for Medical Treatment of Osteoporosis and Their Side Effects. *Bozok J Med* 2020;10(1):248-55.
9. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361:1914]. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765.
10. Brown JP, Bone HG, Chapurlat R, et al. Six Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results From the First Three Years of the FREEDOM Extension. 2011 ACR Annual Meeting. Presentation L8.
11. Kirazlı Y. Osteoporozda Farmakolojik Tedavi. *Ege Journal of Medicine* 2019; 58: Ek Sayı / Supplement 58-63.
12. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* 2018 Sep 16;2018:2684924.
13. Baone 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- 23.

14. Wan Y, Zeng F, Tan H, Lu Y, Zhang Y, Zhao L, You R. Cost-effectiveness analyses of denosumab for osteoporosis: a systematic review. Osteoporosis International, 2022;1-37.

KONUŞMA METİNLERİ

TİROİD İLAÇLARI PRATİK ÖNERİLER

ZEYNEP ŞAHİNER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, GERİATRİ BD

Tiroid hastalıkları klinik pratikte sıkça karşılaşılan endokrin problemlerdir. Tiroid disfonksiyonuna neden olan durumlar, genel olarak tiroid bezinin yetersiz çalışmasına (açık ve subklinik hipotiroidizm) veya aşırı aktiviteye (tirotoksikoz) neden olan durumlara ayrılabilir(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(2).Subklinik hipotiroidizm (SKH), serbest tiroid hormonunun (genellikle tiroksin/T4) aksine referans aralığında yükselmiş Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri ile karakterize edilir(3). SKH'nin önde gelen nedeni, erkeklerden daha fazla kadını etkileyen kronik bir otoimmün bozukluk olan Hashimoto tiroiditidir Prevalans dünya çapında değişiklik gösterir ancak %4 ila %9 arasında olduğu ve 60 yaşın üzerindeki kadınlarda yaşla birlikte %20'nin üzerine çıktığı tahmin edilmektedir . Bu geniş aralık aynı zamanda ırk, diyetle iyot alımı ve SKH için tanısız eşiklerdeki farklılıklarla da açıklanabilir . Hastalar genellikle, varsa da çok az semptom gösterirler, bu nedenle SKH'nin rutin bir kan testi panelinde tesadüfen saptanması yaygındır (4).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 (2-4).Hipotiroidi tedavisinde standart tedavi levotiroksin (LT4) replasmanıdır. LT4'ün günlük doz gereksinimi hastanın yaşına, kilosuna, cinsiyetine, gebelik durumuna, ko-morbiditelerine göre değişiklik göstermektedir.

Oral tabletler, kapsüller, solüsyon ve parenteral dozaj formları dahil olmak üzere levotiroksinin çoklu dozaj formları mevcuttur. Levotiroksini aç karnına (asitlik emilimi artırır), kahvaltıdan en az 30 ila 60 dakika önce veya akşam yemeğinden 3 ila 4 saat sonra uygulayın. Demir, kalsiyum, Sukralfat, safra asidi sekestranları ve raloksifen uygulanmasından sonraki 4 saat içinde ayrıca Levotiroksin antasitler veya proton pompa inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır(5). 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 (6). Kapsül: Ezilmeden bütün olarak yutulmalı,Tablet: 5 ila 10 mL suya ezilebilir ve hemen içilebilir.Solüsyon: Seyreltilmeden (doğrudan ağza sıkarak) veya sadece su ile seyreltilerek (içeriği suya sıkıp, karıştırılarak) kullanılır.İntravenöz levotiroksin, yalnızca hayati belirtilerin yakından izlenebileceği hastane ortamında kullanım içindir.Hasta ağız yoluyla hiçbir şeye tahammül edemiyorsa, levotiroksin kapsülleri fitil olarak kullanılır ve iyi emilir(7). Minimal endojen tiroid fonksiyonuna sahip hipotiroid hastalarda, gerçek vücut ağırlığına göre ortalama 1,6-1,8 µg/kg LT4 dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır.Hipotiroidi tedavisi için (oral): Sağlıklı olan ve birkaç aydır hipotiroidi teşhisi konan yetişkinlere, gerektiğinde her 6 ila 8 haftada bir 12.5 ila 25 mcg/gün doz ayarlaması ile 1.6 mcg/kg/gün başlangıç dozu verilmelidir.Kalp hastalığı olan veya 65 yaş üstü yaşlılar ve hipotiroidizmi olan yetişkinler, gerektiğinde her 4 ila 6 haftada bir 12.5 ila 25 mcg doz ayarlaması ile 25 mcg/gün başlangıç dozu almalıdır(8).Yeni teşhis edilen hipotiroidizmi olan hamile hastalar, başlangıç tedavisini 1.8 mcg/kg/gün dozunda almalıdır. Dozu gerektiği gibi dört haftada bir ayarlayın. Bir hastanın hamilelikten önce hipotiroidi teşhisi varsa levotiroksin dozunu gerektiği gibi ayarlayın. Hamilelikten sonra levotiroksin dozu 1,6 mcg/kg/gün'e düşürülmelidir(9).Miksödem Koma (IV) veya Şiddetli Hipotiroidizm durumunda ise;200 ila 400 mcg başlangıç IV yükleme dozunu, kalp hastalığı, aritmi öyküsü veya daha yaşlı hastalarda daha düşük dozlar kullanılması düşünülerek günlük 1.2 mcg/kg/gün dozu takip eder. Semptomlar düzeldiğinde oral tedaviye (8 mcg/kg/gün) geçin. İntravenöz ila oral levotiroksin arasındaki eşdeğerlik 0.75 ila 1'dir (örneğin, 200 mcg IV levotiroksin, 266 mcg oral levotiroksine eşittir)(10).Liotironin (LT3), metabolik olarak aktif tiroid hormonunun sentetik formudur ve 1950'lerde

KONUŞMA METİNLERİ

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 tirotoksikoz gibi yan etkilerin görülmesi nedeniyle klavuzlarda da kullanımı önerilmemektedir (11). Genel olarak, yanlış dozlamadan (aşırı dozlama) kaynaklanan advers olaylar sıklıkla hipertiroidi benzeri bir tablo veya levotiroksin tabletlerinin ekspiyanına karşı alerjik bir reaksiyon oluşturur. Levotiroksin 50 mcg tabletler alerjik ekspiyanlar içermez, bu nedenle bağışıklık reaksiyonları riski azalır(12). Yan etkileri arasında;anjina pektoris,taşikardi,çarpıntı,Miyokard enfarktüsü,Atriyal fibrilasyon(13),uykusuzluk (hastaya sabahları levotiroksin almasını önerin), kilo kaybı,tükenmişlik,ishal,kusma, deri döküntüsü,alopesi,terleme, guatr,menstrüel düzensizlikler,ısı intoleransı,azalmış kemik mineral yoğunluğu (TSH baskılanmasının bir sonucu)(14), artmış karaciğer enzimleri (hepatoselüler veya karışık patern),İmmünoalerjik hepatit (eozinofili ile)(15).

Levotiroksin ile tedavi edilen yaşlı kişiler arasında, günde 75 mcg'den fazla dozlarda levotiroksin, artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir(16). 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. Aşık hipotiroidi ve tedavisi Genel popülasyonda yılda 100.000 kişi başına 33 yeni aşık 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 aşık hipotiroidi insidansına sahiptirler(17) Bu yaş gurubunda, yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyo kontrast maddeler nedeniyle de tirotoksikoz gelişebilir. Bu nedenle amiodaron başlanan hastalarda başlangıçta ve ilaç başlandıktan 3 ay sonra tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir (18).

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. Genc 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 \leq 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 guatrdır. 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 peroksidozi 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 (19). 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 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 (20). 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 agranülositoz, ANCA pozitif vaskülit ve fulminan toksik hepatit gibi majör yan etkiler vardır. Ayrıca kaşıntı, artralji, deri döküntüsü gibi minor yan etkiler de gözlenebilir (2, 20). Antitiroid tedaviye başlanmadan önce hastalardan tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmeli, nötrofil sayısı 1000/mm³ 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 doktora 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'inde her iki ilaca benzer bir reaksiyon gösterir (21) . 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 has-

KONUŞMA METİNLERİ

taliğine bağlı ölüm, diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler durumlar, osteoporotik kırık ve kognitif bozukluk ile ilişkili bulunmuştur [22]. 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 de olsa iyot kısıtlanarak takip seçeneği kullanılabilir.tedavide b bloker ,antitiroid ilaçlar,radyoiyot tedvaisei veya cerrahi tedavi uygulanabilir.gebeler hariicindeki tüm kalıcı subklinik hipertiroidi hastalarında iyot kısıtlanması yapılmalıdır[2].

Referanslar:

1. Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S, Boelaert K. Thyroid disease assessment and management: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2020;368.
2. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU, 2020
3. Bauer BS, Azcoaga-Lorenzo A, Agrawal U, Fagbamigbe AF, McCowan C. The impact of the management strategies for patients with subclinical hypothyroidism on long-term clinical outcomes: An umbrella review. *PLoS One*. 2022 May 19;17(5):e0268070. doi: 10.1371/journal.pone.0268070. PMID: 35587500; PMCID: PMC9119548.
4. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273398.
5. Eghtedari B, Correa R. Levothyroxine. 2022 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30969630.
6. Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1289-301.
7. 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.
8. Kashiwagura Y, Uchida S, Tanaka S, Watanabe H, Masuzawa M, Sasaki T, Namiki N. Clinical efficacy and pharmacokinetics of levothyroxine suppository in patients with hypothyroidism. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(4):666-70. doi: 10.1248/bpb.b13-00998. PMID: 24694613.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA., American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
10. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004 Jul 15;351(3):241-9.
11. 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.
12. Choi YH, Choi WY, Kang HC, Koh YI, Bae EH, Kim SW. Drug rash induced by levothyroxine tablets. *Thyroid*. 2012 Oct;22(10):1090.
13. Mustafa C, Ozgöl U, Zehra GC, Hülya C. Transient ST-segment elevation due to iatrogenic hyperthyroidism in a patient with normal coronary arteries. *Intern Med*. 2011;50(15):1595-7.
14. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM., American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751.
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Apr 15, 2019. Thyroid Hormone.
16. Gong IY, Atzema CL, Lega IC, Austin PC, Na Y, Rochon PA, Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J*. 2021 Feb;232:47-56

KONUŞMA METİNLERİ

17. 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.
18. . Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I 2010 Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 6:34-41.
19. 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.
20. Murat Faik Erdoğan Alptekin Gürsoy. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. 2015.
21. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65.
22. Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2411-9.

KONUŞMA METİNLERİ

BETA BLOKERLER VE HİPERTANSİYON

SİBEL AKBAŞ

Hipertansiyon ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan ve neden olduğu komplikasyonlar sebebiyle toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli bir hastalıktır. 60 yaşından sonra % 60'ın üzerinde bir sıklıkla görülmetedir ve dünyada 1,13 milyar hipertansiyon hastası olduğu düşünülmektedir^{1,2}.

Hipertansiyonun 65 yaş üzerinde en sık nedenleri aterosklerotik renovasküler hastalık, renal parankimal hastalık ve tiroid hastalıkları olarak bilinmektedir.

Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişikliği önerileri mutlaka uygulanmalıdır . Vücut ağırlığı (Vücut kitle indeksi :20-25) normal olmalı, tuz kısıtlaması (5 gr dan az), sigaranın bırakılması ve alkol kısıtlaması ve düzenli egzersiz önerilmelidir.

Tedavide hipertansiyon hedefleri şu şekilde özetlenebilir:

JNC-8 ; Yaş ≥ 60 $\geq 150/\geq 90$ mm Hg hedef $<150/<90$ mm Hg, Dm / kbh varsa hedef $<140/<90$ mm Hg

ESC/ESH 2018³; 65-79 yaş SBP >140 mm hg hedef: 130-139 /70-79 mm hg, 80 yaş SBP >160 mm hg hedef 130-139 /70-79 mm hg

AHA/ACC 2017⁴; Bakıma muhtaç olmayan 65 yaş ve üzeri hastalarda sbp >130 mm hg hedefi <130 mm hg, Yaşam beklentisi kısıtlı yaşlılarda klinik karar fayda/risk analizine göre hedef belirlenir.

Beta blokerler: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan beta blokerler, selektif olanlar, yani sadece beta 1 adrenerjik reseptörleri bloke edenler (atenolol, metoprolol, bisoprolol, acebutolol) ve nonselektif olanlar, yani hem beta1 hem de beta 2 adrenerjik reseptörleri bloke edenler (propranolol, oksprenolol, pindolol, penbutolol, timolol) ve kısmi alfa adrenerjik blokaj yaparak (labetalol, carvedilol) veya endotelial nitrik oksit salınımı sağlayarak (nebivolol) vasodilatör etki gösterenler olarak 3 grupta incelenebilir⁵.

Ayrıca, bazı beta blokerler semptomimetik aktivite gösterir (pindolol, oksprenolol, acebutolol, labetalol).

Beta blokerler a) sempatik çıkışı engelleyen santral sinir sistemi etkileri, b) kalp debisini azaltma, c) renin ve angiotensin II salınımı azaltma, ve d) presinaptik etki ile katekolamin salınımının inhibisyonu şeklinde etki ederler. Kan basıncındaki düşüşe, genellikle doza bağımlı olarak azalan kalp hızı da eşlik eder.

Beta blokerler, sadece anginası, geçirilmiş myokard infarktüsü veya taşı-aritmisi olan hipertansiyonlu hastalarda ilk tercih olmalıdır⁶.

Yan etkiler arasında halsizlik, korkulu rüyalar görme, ekstremitelerde soğukluk, seksüel disfonksiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve kısmen de yeni başlayan diyabet bulunur.

Beta blokerler astımlı ve 2.- 3. derece A-V bloklu hastalarda kontrendikedir. Periferik damar hastalığı olanlarda, metabolik sendromlularda, glukoz intoleransı olanlarda ve yeni başlayan diyabetlilerde, kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda ve feokromositomada dikkatli olunmalıdır.

Referanslar

1. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. The Lancet 2017; 389(10064): 37-55.
2. Bermúdez VJ, Rojas J, Añez R, et al. Prevalence, awareness, management of hypertension and association

KONUŞMA METİNLERİ

with metabolic abnormalities: the Maracaibo city metabolic syndrome prevalence study. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2012; 7(4): 71-9.

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* 2018; 39(33): 3021-104.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(2): 252-89.
5. Poirier L, Lacourcière Y. The evolving role of β -adrenergic receptor blockers in managing hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28(3): 334-40.
6. Aronow WS. Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium antagonists in treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2000; 11(4): 331-8.

KONUŞMA METİNLERİ

DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ 2022

OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI A.B.D. GENEL DAHİLİYE

Tüm dünya üzerinde ölümlerin en sık nedenlerini kalp ve damar hastalıkları (Kardiyovasküler Hastalıklar, KVH) oluşturmaktadır. Koroner Arter Hastalığı (Akut koroner Sendrom; Myokard **İnfarktüs** veya unstabil anjina, stabil anjina), İnme ve Geçici İskemik Atak (TIA; transient ischemic attack) ve periferik arter hastalığı (PAH) tanımlanmış KVH'lardır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kan kolesterol düzeylerinin artması ile birlikte KVH nedenli ölümlerin de arttığını göstermiştir. Kan kolesterol yüksekliğinin kalp ve damar hastalıklarına neden olmasının temel patofizyolojisi ise ateroskleroza neden olmasıdır. Son yıllarda yapılan mendeliyen randomizasyon çalışmaları, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar kan kolesterolünün, özellikle de düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein; LDL) olan LDL'nin endotel fonksiyonunu bozarak aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en önemli etkenlerden biri olduğunu göstermiştir. Güncel literatürde, LDL-kolesterol (LDL-K) ile kardiyovasküler risk arasında güçlü, tutarlı ve doğrusal bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Geçirgenliği artmış endotelden subendotelyal bölgeye geçen LDL-K burada proteoglikanlar tarafından yakalanıp depolanmaya başlar. Depolanan LDL-K inflamatuvar bir yanıtı tetikleyerek o bölgede aterom plağının büyümesine yol açar. Giderek büyüyen inflamasyondan zengin plak zamanla rupture olunca KVH ile sonuçlanır. Bugünkü bilgilerimiz yıllar içinde biriken LDL-K'ün kümülatif etkisinin kardiyovasküler riski belirlediğini ve belirli bir kümülatif LDL-K yüküne ulaşıncaya kardiyovasküler olayların meydana geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte LDL-K'ün düşürülmesi ile birlikte KVH olaylarının azaldığı görülmüş ve hatta LDL-K ne kadar düşürülürse kardiyovasküler riskin de o kadar azaldığı saptanmıştır. Kardiyovasküler olaylardaki mutlak azalmanın belirleyicilerinin hastanın başlangıçtaki KVH riski ve LDL-K'deki mutlak azalma seviyesi olduğunun görülmesi güncel hiperlipidemi tedavisini KVH riskine göre LDL-K düzeylerinin düşürülmesi olarak şekillendirmiştir.

KVH riskinin belirlenmesi amacıyla farklı ülkeler ve cemiyetler tarafından yapılmış bir çok risk belirleme cetveli kullanılmaktadır. Bir risk faktörü, belirli bir hastalığın gelişiminde kendisi ile nedensel ilişki kurulabilen ve değiştirilebildiği taktirde yarar sağlanabilen faktördür. Risk hesaplama sistemlerinin çoğu yaş, cinsiyet gibi değiştirilemeyen ve sigara kullanımı, kan lipitleri, kan basıncı gibi değiştirilebilen faktörlere dayanır. Yakın zamanlarda aile öyküsü, etnik köken, antihipertansif ilaç kullanımı, sosyal yoksunluk gibi özellikler ve C-reaktif protein, HDL-kolesterol, HbA1c gibi ölçütlerin de risk hesaplanmasında kullanılması ile ilgili görüşler bildirilmektedir. Bu risk cetvelleri hastaların belirli bir süre içerisinde (genellikle 10 yıl) kalp ve damar hastalığı nedeniyle ölüm risklerini hesaplamakta ve buna göre hastaları "düşük, orta, yüksek ve çok yüksek" şeklinde sınıflandırarak tedavi hedeflerini belirlemektedir.

Ülkemizde bulunduğu coğrafi bölge ve popülasyonun özellikleri de göz önüne alınarak Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından hazırlanan SCORE risk cetveli kullanılmaktadır. SCORE risk cetveli ülkemizde yaşayan toplumunun özellikleri göz önüne alınarak kalibre edilmiş ve SCORE Türkiye olarak kullanıma sunulmuştur. Önceleri risk hesaplama sistemleri yalnızca koroner kalp hastalığı riskini öngörmekteyken, yeni sistemlerde aterosklerozun vasküler yataktaki yaygınlığı göz önüne alınarak toplam inme ve periferik damar hastalığını da içeren kardiyovasküler risk hesaplanmaktadır. Bu nedenle yakın bir zamanda SCORE risk cetveli güncellenmiş ve SCORE-2 olarak kullanıma sunulmuştur. SCORE-2 de hastanın yaşı, cinsiyeti, kan basıncı, sigara kullanım öyküsü ve non-HDL kolesterol değerleri kullanılarak kişinin 10 yıl içerisinde geçireceği ilk kardiyovasküler hastalık riski hesaplanmaktadır. SCORE-2 ölümcül ve ölümcül olmayan KVH olaylarının toplam sonucu için risk tahminleri sağlar.

Hastalara risk grubuna göre (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek) LDL-K için hedef değerler belirlenir ve eğer LDL-K değeri hedef değerlerde değilse yaşam tarzı değişikliği (beslenme, egzersiz, risk faktörlerinden kaçınma) önerileri ile birlikte LDL-K'ü düşürücü tedavi başlanılır. Yüksek risk grubundaki hastalar için yoğun medikal tedavi

KONUŞMA METİNLERİ

önerilmektedir. Orta riske sahip hastalar için yaşam tarzı değişiklikleri önemliyken, bazı hastalarda ilaç tedavisi de gerekmektedir. Düşük riske sahip hastaların ise bu düşük riski korumaları ön plana çıkmaktadır.

Dokümente aterosklerotik KVH olanlar harici tüm bireylerin dislipidemi tedavisi birincil korumaya girmektedir ve birincil koruma hastaları çok yüksek risk grubundan, düşük risk grubuna kadar geniş bir yelpaze göstermektedir. Hedef organ hasarı olan diyabet hastaları, kronik böbrek hastalığı olanlar (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²), aterosklerotik KVH olmayan fakat majör risk faktörü olan ailesel hiperkolesterolemi hastaları ve SCORE-2 ile hesaplanmış ölümcül KVH riski \geq %10 olan bireyler çok yüksek riskli grupta yer almalarına rağmen birincil koruma amaçlı dislipidemi tedavisi alan grubu oluşturmaktadır. Yüksek KVH riski olanlarda birincil koruma için LDL-K'nin bazal değerine göre \geq %50 düşürülmesi ve <70 mg/dL olması önerilirken, orta KVH riski olanlarda <100 mg/dL hedefi, düşük risklilerde ise <116 mg/dL hedefi planlanmalıdır. Düşük riskli bireylerde dahi, LDL-K>190 mg/dL olduğunda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte hemen ilaç başlanması önerilmektedir.

Dökümente aterosklerotik KVH olan hastalarda dislipidemi tedavisi ikincil koruma olarak yapılmaktadır. Bu kişilerde risk belirleme sistemlerine gerek yoktur ve çok yüksek riskli olarak kabul edilirler. Çok yüksek riskli hastalarda hem birincil hem de ikincil korumada tedavi yaklaşımı olarak yine LDL-K'ün başlangıç seviyesine göre en az %50 azalma ve LDL-K değeri olarak <55 mg/dL olması hedeflenmektedir.

Örneğin LDL kolesterol değeri 110 mg/dl olan bir hasta SCORE-2 risk cetveline göre KVH riski "yüksek" risk grubunda ise bu hastanın hedef LDL kolesterol değeri 70 mg/dL'dir. Bu hastaya yaşam tarzı değişikliği ile birlikte LDL-kolesterol düşürücü tedavi başlanması önerilmektedir. Eğer bu kişi "orta" KVH risk skoruna sahip olsaydı hastaya ilk olarak yaşam tarzı değişiklikleri, LDL değerleri kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir.

Lipit düşürücü tedavide ilk seçilecek ajanlar statinlerdir. Güncel kılavuzlar, hem birincil hemde ikincil korumada LDL-K düzeylerini hedef değerlerin altına ulaştıracak şekilde tolere edilebilen en yüksek dozda yüksek yoğunluklu statin tedavisini önermektedir. Kullanılacak statinin tipinden ziyade hedefe ulaştıracak dozda kullanılması önemlidir. LDL-K hedefine maksimum tolere edilebilen statin dozu ile ulaşılamayan hastalarda ise tedaviye ezetimib eklenmesi önerilmektedir. Yine maksimal tolere edilebilen dozda statin ve ezetimib kombinasyonu ile de LDL-kolesterol hedefine ulaşılamayan durumlarda tedaviye proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin eklenmesi önerilmektedir. Birincil koruma hastalarında kombinasyon tedavisine PCSK9 inhibitörlerinin eklenmesinin kanıt düzeyi sekonder koruma tedavisinden farklı olarak düşüktür. Son yıllarda klinik çalışmaları yapılmaya başlanan bempedoik asit'in tedavide etkin bir ajan olarak kullanılacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak dislipidemi KVH açısından ön önemli risk faktörlerinden biridir. Güncel dislipidemi tedavisi hastaların kan kolesterol değerlerinin yanında kardiyovasküler risk durumu da göz önüne alınarak yapılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med. 1988 Jan;148(1):36-69. PMID: 3422148.
2. Raygor, V., Khera, A. New Recommendations and Revised Concepts in Recent Guidelines on the Management of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease: the 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS Guidelines. Curr Cardiol Rep 22, 87 (2020).
3. Mach, Francois, et al. "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk." Atherosclerosis 290 (2019): 140-205.
4. Grundy, Scott M., 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." Journal of the American College of Cardiology 73.24 (2019): e285-e350.
5. Visseren, Frank LJ, et al. "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)." European heart journal 42.34 (2021): 3227-3337.

KONUŞMA METİNLERİ

SGLT VE KALP

MEHMET ÖZGEYİK

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ,
ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

SGLT ETKİ MEKANİZMALARI

SGLT inhibitörleri (SGLT-i), fizyolojik olarak glukozüri ve natriürezilerle 2 tane temel etki mekanizmasına sahiptir. Glukozüri ile HbA1c, glukotoksisite, insulin direnci ve vücut ağırlığı azalması ve B-hücre fonksiyon artışı ile etki göstermektedir. Natriürezilerle de plazma hacmi, kan basıncı ve glomerüler hiperfiltrasyon azalması sağlamaktadır (1-3). Bu mekanizmalar renal sistem üzerine glomerüler basıncı azaltma, nörohormonal iyileşme sağlama, inflamasyon/fibrozite azalma ve hipoksi/renal iş yükü azalma ile etki etmektedir (1,3-5). GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) stabilizasyonu, kan basıncı azalması, azalmış tübüler/glomerüler hasar, azalmış albüminüri, azalmış renal iskemik hasar ve artmış hemoglobin/hematokrit da renal etkilerin klinik yansımasıdır (1,3). Kardiyak açıdan da ön/art yük azalma, iyileşmiş miyokard enerjisi ve kardiyak remodeling baskılanması ile karşımıza çıkmaktadır (1,3,6,7). Klinik kardiyak etkiler de kan basıncı azalması, iyileşmiş kardiyak kontraktilete, azalmış sol ventrikül (LV) kütlesi ve artmış diastolik fonksiyonlardır (1,3,6,7).

SGLT İnhibisyonunun Mekanizmal Renal Etkileri

Glomerüler Basıncı Azaltma (Artmış afferent vazokonstriksiyon ve azalmış glomerüler hiperfiltrasyon)

Diyabetli hastalarda, SGLT yoluyla proksimal tübülde artan glukoz ve Na⁺ geri Emilimi, makula densaya Na⁺ iletimini azaltır ve bu da afferent arteriyolar vazodilatasyon ve hiperfiltrasyona neden olur (1,8). SGLT-i, proksimal tübüldeki Na⁺ geri Emilimini azaltır ve makula densaya distal iletimini artırır (natriürez) (1). Bu durum, tübüloglomerüler geri bildirim yeniden sağlar, afferent arteriyolar vazokonstriksiyona yol açar ve intraglomerüler basıncı/hiperfiltrasyonu azaltır (1,2). Bu etkiler, klinik olarak eGFR'de akut azalmalar, ardından daha uzun dönemde eGFR'de stabilizasyon olarak kendini gösterir. SGLT-i, efferent renal arteriyollerin vazodilatasyonunu indükleyerek intraglomerüler basıncı ve hiperfiltrasyonu azaltan ACE inhibitörlerinin tamamlayıcısıdır.

Nöro-hormonal İyileşme (Azalmış böbrek içi renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivitesi ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi)

SSS'nin kronik aktivasyonu tip 2 diabetes mellitus (T2D), kalp yetmezliği (KY) ve böbrek hastalığı dâhil birçok hastalıkta tanımlanmıştır (5). Aşırı sempatik aktivite, hipertansiyon gelişimini tetikler, arteriyel sertliği artırır, endotelial disfonksiyona neden olur ve renal sodyum ve su homeostazını değiştirir; böylece sıvı tutulumu ve ödeme artış meydana gelir (5). Aşırı renal glukoz geri Emilimi, böbrek stresine katkıda bulunabilir; beyindeki sempatik merkezi uyarır ve tüm vücuda sempatik çıkışı artırır. SGLT'nin inhibisyonu, renal afferent sinir aktivitesini azaltarak ve merkezi refleks mekanizmalarını baskılayarak koruyucu bir etkiye sahip olabilir (1,5). Ayrıca, RAAS'nin uygun- sız aktivasyonu kardiyovasküler ve renal hastalıkların patogeneğinde kritiktir (9). Kanıtlar, böbrek içi RAAS'nin kemirgen diyabet modellerinde olduğu gibi SGLT-i tarafından aktive edilmediğini göstermektedir; SGLT-i tedavisi, ikisi de RAAS aktivitesinin düzenleyicileri olan anjiyotensin II ve anjiyotensinojen idrar düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (4,9)

İnflamasyon/Fibrozitede Azalmalar (Azalmış inflamasyon ve fibrotik belirteçler)

Diyabet ve/veya kronik böbrek hastalığı (KBH) hastalarında tübüler bazal membranda kalınlaşma, tübüler atrofi, interstisyel fibröz ve kronik inflamasyon görülebilir (10,11). Kronik hiperglisemi sırasında, proksimal tübül hücreleri yoluyla glukoz akışında meydana gelen artış ve ayrıca inflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin salgılanmasının artması inflamasyon ve fibröze katkıda bulunabilir (10). Klinik çalışmalarda, SGLT-i'nin fibröz (FN1, MMP7) ve inflamasyon (IL-6, TNFR1) belirteçlerinin plazma konsantrasyonlarındaki azalmalar ile kanıtlandığı üzere, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (10-12).

KONUŞMA METİNLERİ

Azalan Renal İş Yüğü ve Hipoksi (Azalmış çözünen madde taşınması ve oksijen ihtiyacı)

Proksimal tübüldeki çözünen maddelerin geri emilimi önemli miktarda enerji gerektirir ve böbrekteki oksijen tüketiminin en büyük kısmından sorumludur (13). Artan glukoz ve sodyum, tübüler hücrelerin oksijen ihtiyacını artırır ve bu hücreleri hipoksiye duyarlı hale getirir (13). SGLT inhibisyonu sodyum ve glukoz geri emilimini azaltır, böylece proksimal tübüler hücreler için iş yükünü azaltır ve hipoksinin neden olduğu proksimal tübüler hasarlara karşı korur (14). Çalışmalar, kemirgen diyabet modellerinde SGLT inhibisyonunun, renal korteksteki oksijen konsantrasyonlarını iyileştirdiğini, bunun da tübüler hücre bütünlüğünü iyileştirmeye ve albüminüri riskini azaltmaya yardımcı olduğunu göstermiştir (14,15).

SGLT İnhibisyonunun Klinik Renal Etkileri

eGFR Stabilizasyonu

Diyabet, progresif böbrek hasarı ve albüminüriye katkıda bulunabilecek yüksek intraglomerüler basınç ve renal hiperfiltrasyon ile ilişkilidir (1). Büyük sonuç çalışmalarında SGLT-i ile uzun süreli tedavinin, albüminüri progresyonunda azalma, böbrek fonksiyonunda daha yavaş azalma ve son dönem böbrek hasarı (SDBH) riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,17). SGLT-i aracılı eGFR yararları, progresif böbrek hastalığı riskini azaltmakla kalmaz, böbrek hastalığının artan KY ve mortalite riski ile ilişkisi göz önüne alındığında, aynı zamanda dolaylı olarak morbidite ve mortaliteyi iyileştirebilir (18). DECLARE-TIMI 58 klinik çalışma verilerinin böbrek analizinde, SGLT-i tedavisi, eGFR'nin en az %40 azalarak kalıcı olarak 60 mL/dak/1.73m²'nin altına düşmesinde %46 azalma sağlamıştır (HR=0.54; %95 GA, 0.43-0.67; P<0.0001) (19).

Azalmış Kan Basıncı

Hipertansiyon ve T2D, kardiyovasküler olaylar için ana risk faktörleridir ve hastalarda sıklıkla birlikte bulunur (20). Yakın zamanlı iki meta analize göre, SGLT-i tedavisi, T2D hastalarında sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla 1 mmHg-5 mmHg ve 1 mmHg-2 mmHg kalıcı düşüş ile ilişkilendirilmiştir (20,21). SGLT inhibisyonuna yanıt olarak kan basıncındaki düşüşün, genel böbrek fonksiyonunu iyileştirerek lokal ve sistemik kan basıncının daha iyi düzenlenmesini sağlayan, eşzamanlı ozmotik diürezin ve natriürezin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (22). Plazma hacminin azalması üzerindeki hızlı etkinin, SGLT-i ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarının düşük olmasına aracılık eden önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (1). SGLT-i'nin anti-hipertansif etkisi eGFR'den bağımsız olduğundan serum ürik asit, arteriyel sertlik, vücut ağırlığı ve inflamasyon/oksidatif strese görülen azalmalar ve daha düşük sempatik tonus dahil olmak üzere hacim depleasyonu dışındaki faktörler de katkıda bulunur (22).

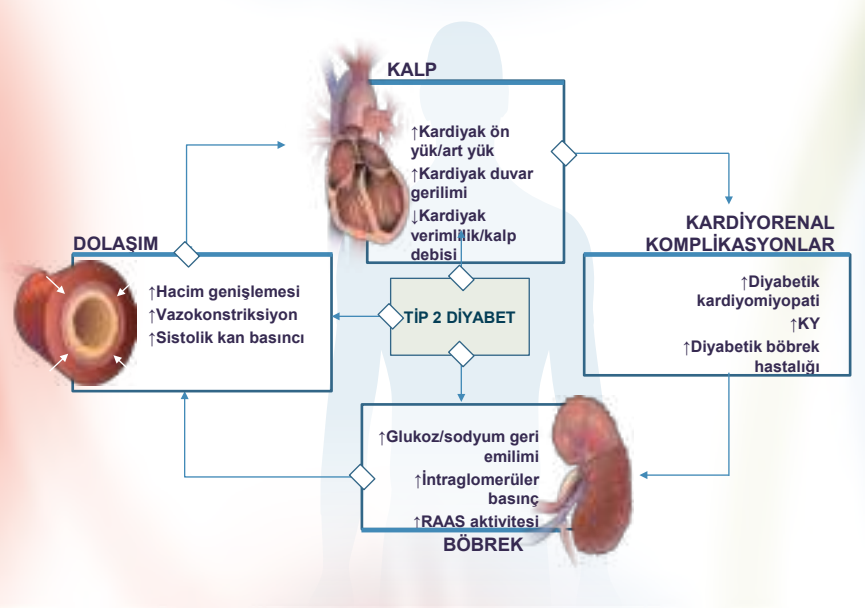
Azalmış Tübüler/Glomerüler Hasar (Azalmış albüminüri)

İlk çalışmalarda, SGLT-i'nin insan proksimal tübüler hücrelerinde yüksek glikoz düzeyleri ile indüklenen inflamatuvar ve fibrotik belirteçlerin üretimini azaltabileceği ve böylece böbrek hasarına karşı koruyabileceği bildirilmiştir. Dapagliflozin tedavisinin, T2D'li hastalarda böbrek hasarı biyobelirteçlerini (KIM-1) ve albüminüriyi azalttığı birkaç küçük klinik çalışmada gösterilmiştir (14).

Azalmış Renal İskemik Hasar (Artmış hemoglobin ve hematokrit)

Eritropoetin sentezine aracılık eden yükselen hipoksiyle indüklenen faktör (HIF-1) ekspresyonu, hipoksik koşullar altında renal tübül hücrelerin korunmasında önemli bir rol oynayabilir (23). Yakın zamanlı *in vitro* çalışmalarda, dapagliflozinin mürin iskemik böbrek dokusu ve kültürlenmiş insan iskemik renal tübüler hücrelerde HIF-1'i indüklediği, böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği (23) ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı (Bax/Bcl2 oranı) bildirilmiştir (24). SGLT-i tedavisini takiben hematokrit ve eritropoetin düzeylerinin de arttığı ve bu şekilde SGLT-i'nin tübüler oksijenasyonun iyileştirilmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir (25).

KONUŞMA METİNLERİ



SGLT İnhibisyonunun Mekanizmal Kardiyak Etkileri

Ön/Art yükü Azaltma (Azalmış plazma hacmi ve vasküler direnç)

Natriürez ve ozmotik diürez, ön yükü (LV dolumu) ve buna bağlı olarak oluşan LV duvar gerilimini azaltır (26). Bu durum, intravasküler hacim değişikliklerine daha duyarlı diyastolik disfonksiyon bulunan hastalarda önemlidir (27). T2D hastaların %46'sında LV diyastolik disfonksiyonu vardır (28). SGLT-i'nin arteriyel sertliği ve kan basıncını azalttığı gösterilmiştir, bu da art yüke katkıda bulunmaktadır.

İyileşmiş Miyokard Enerjetliği (Azalmış yağ asitlerine bağımlılık ve kardiyak NHE1, artmış keton cisimciği oluşumu)

Sürekli kontraktilitenin yüksek metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla, kalp bir dizi substratı katabolize etmek için metabolik esneklik kullanır (29). T2D ve/veya kalp yetmezliğinde metabolik esneklik azalır ve yağ asidi oksidasyonuna aşırı bağımlılık kardiyak verimliliği azaltır (29,30). SGLT inhibisyonu, enerjetik ve oksijen açısından yağ asitlerine göre daha verimli bir yakıt olan keton cisimciklerinin üretimini artırır (3,31,32). SGLT-i, keton cisimciklerinin metabolizmasının artması yoluyla kalp verimliliğini ve kontraktil fonksiyonu artırarak KY riskini azaltabilir (33). Klinik öncesi modellerde, SGLT-i tedavisi genel kardiyak ATP üretimini yaklaşık %30 artırmıştır (31).

Kardiyak Remodelling (Azalmış inflamasyon/fibrozite ve kardiyak duvar gerilimi)

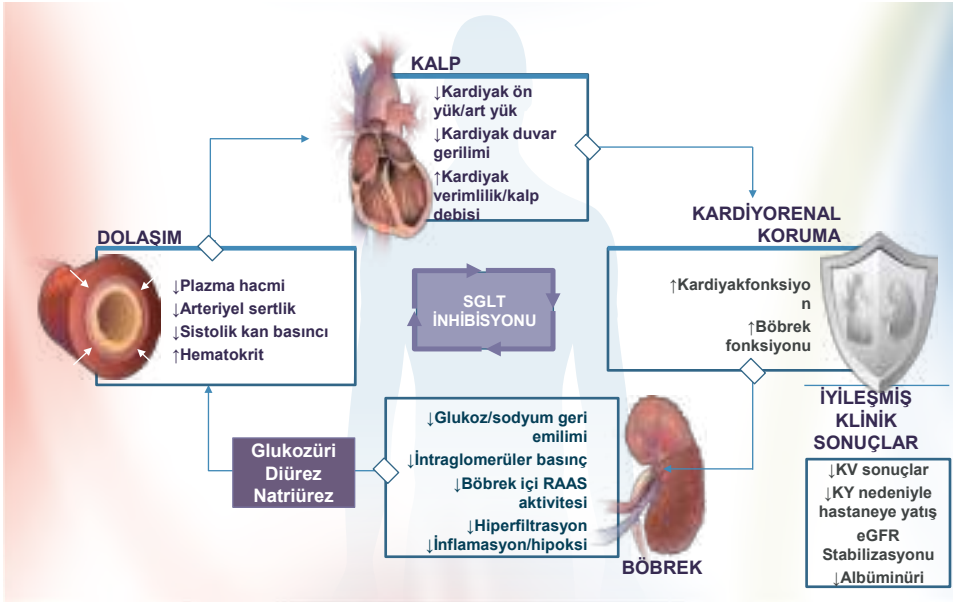
Kardiyak fibröz yapılar, ventriküler uyumu engelleyerek KY gelişimine önemli bir katkıda bulunur (26). Ayrıca diyabette rol oynayan ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) kardiyomiyosit sertliğine ve miyokard kolajen birikimine yol açar (34). Nörohormonal aktivasyonla uyumlu olarak kardiyak fibroblastlar tarafından kolajen birikimi, nihayetinde yüksek duvar gerilimi, odacık genişlemesi, kontraktil fonksiyon bozukluğu ve KY'ye neden olur (35). Kemirgen modellerinde ve *ex vivo* insan çalışmalarında SGLT inhibisyonunun fibroblast aktivasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ederek anti fibrotik etkiler sergilediği gösterilmiştir (36).

SGLT İnhibisyonunun Klinik Kardiyak Etkileri

Kan Basıncı Azalması

Kısmen benzersiz natriüretik ve ozmotik diüretik etki ile ilişkili hacim değişikliklerinden dolayı meydana gelen SGLT-i kaynaklı kan basıncı azalmasının, kardiyoprotektif etkiye önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir (33). SGLT-i tedavisi ile gözlenen hacimdeki azalma, hemodinamik olarak sol ventrikülün yükünü azaltarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını, ventriküler duvar gerilimini ve dolum basınçlarını azaltır (33). SGLT inhibisyonu ile ilişkili ozmotik diüretik etki, intravasküler hacimde minimal değişikliklerle interstisyel hacmi büyük ölçüde azalttığından, konvansiyonel diüretiklerle gözlenenden farklıdır (29). SGLT-i ile gözlenen interstisyel sıvıda bilinçli azalma, konvansiyonel diüretiklerle ilişkili refleksif sempatik aktivasyonu sınırlayabilir (37).

KONUŞMA METİNLERİ



İyileşmiş Kardiyak Kontraktilite (Azalmış LV kütlesi ve artmış diyastolik fonksiyon)

İlk klinik kanıtlar, T2D ve bilinen kardiyovasküler (KV) hastalık bulunan hastalarda kısa süreli SGLT-i tedavisinin, LV kütle indeksinde anlamlı bir azalma ve iyileşmiş diyastolik fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6). Yakın zamanlı veriler, SGLT-i'nin ejeksiyon fraksiyonu normal olan stabil koroner arter hastalıklı (KAH) ve T2D'li hastalarda ters kardiyak yeniden yapılanmayı (yani LV kütleinde azalma) destekleyebileceğini doğrulamıştır (7). SGLT-i'nin LV kütleini azaltmasına ilişkin mekanizmaların daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Hayvan modelleri ve *ex vivo* insan çalışmalarından elde edilen ilave kanıtlar, SGLT-i'nin diyastolik fonksiyon üzerindeki yararlı etkilerinin kısmen azalmış kardiyak miyo-filament sertliğinden kaynaklandığını göstermektedir (38).

KILAVUZLAR

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzunun Önerileri (39)

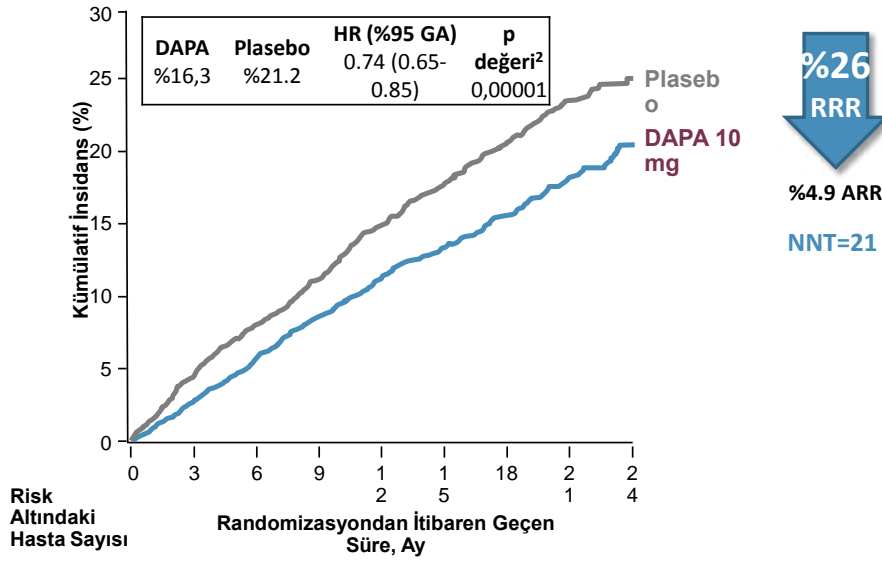
Öneri	Sınıf	Seviye
KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, ACEi tedavisi önerilmektedir.	I	A
Stabil DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, beta bloker tedavisi önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, MRA tedavisi önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, dapagliflozin veya empagliflozin önerilmektedir.	I	A
DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, sacubitril/valsartan kullanımı önerilmektedir.	I	B

Öneri	Sınıf	Seviye
KV olay riski taşıyan T2D hastalarında, KY'ye bağlı hastaneye yatış, majör KV olay, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölümü azaltmak için, SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) önerilmektedir.	I	A
T2D ve DEF-KY hastalarında, KY'ye bağlı hastaneye yatış ve KV ölümü azaltmak için, SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) önerilmektedir.	I	A

KONUŞMA METİNLERİ

COR	LOE	Recommendation
1	A	1. In patients with symptomatic chronic HFrEF, SGLT2i are recommended to reduce hospitalization for HF and cardiovascular mortality, irrespective of the presence of type 2 diabetes. ^{1,2}
Value Statement: Intermediate Value (A)		2. In patients with symptomatic chronic HFrEF, SGLT2i therapy provides intermediate economic value. ^{3,4}

Amerika Kalp Cemiyeti 2022 Kalp Yetmezliği Kılavuzu Önerileri (40)



SGLT ve KARDİYAK ETKİLER ÜZERİNE BÜYÜK ÇALIŞMALAR

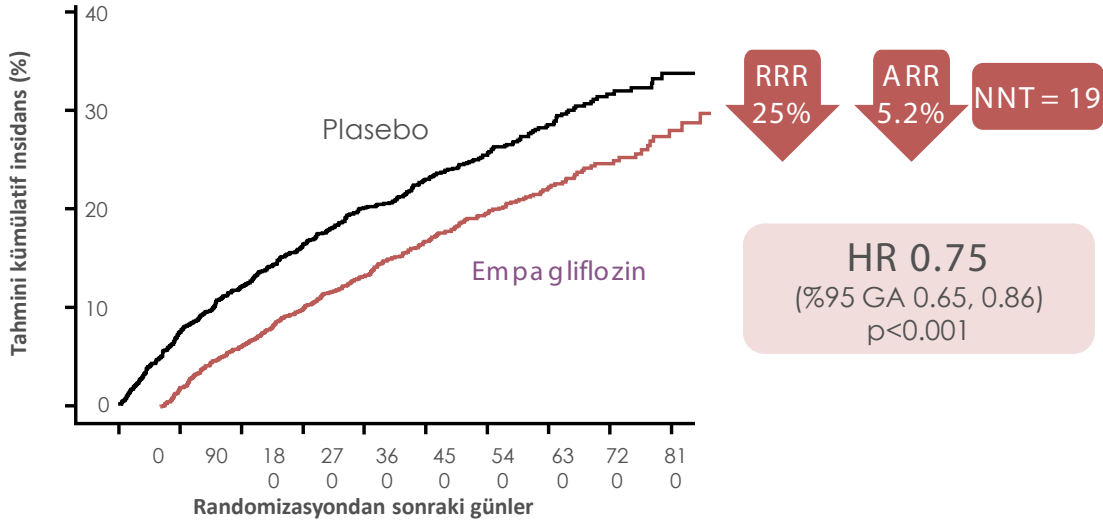
DAPA-HF (41)

DAPA-HF çalışması, T2D bulunan veya bulunmayan hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY) için standart tedaviye ek olarak bir SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ile elde edilen bulguların bildirildiği ilk çalışmadır. 18 yaş ve üstü, T2D tanısı olan veya olmayan, ≥ 2 ay süreyle semptomatik defky tanısı (NYHA sınıf II-IV), son 12 ay içinde LVEF ≤ 40 , yüksek NT-proBNP, eGFR ≥ 30 mL/dak/1.73 m² ve standart defky tedavisi alan 4744 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bir gruba dapagliflozin 10 mg ve diğer gruba plasebo verilmiştir. Hastalar median 18,2 ay takip edilmiştir. Standart tedaviye ek olarak dapagliflozin, KV ölüm veya KY kötüleşmesiyle ilgili rölatif riskini %26 düzeyinde anlamlı ölçüde azaltmıştır.

EMPEROR-Reduced (42)

EMPEROR-Reduced çalışması azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında, kılavuzların önerdiği tedaviye ek olarak empagliflozin kullanımının plaseboya kıyasla güvenliliği ve etkililiğini göstermek için planlanmıştır. 18 yaş ve üstü (Japonya > 20 yaş), semptomatik defky tanısı (NYHA sınıf II-IV), LVEF ≤ 40 , yüksek NT-proBNP ve standart defky tedavisi alan 3730 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bir gruba empagliflozin 10 mg ve diğer gruba plasebo verilmiştir. Hastalar median 16 ay takip edilmiştir. Standart tedaviye ek olarak empagliflozin, birincil sonlanım açısından ilk onaylı KV ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışın **rölatif riskini %25 düzeyinde anlamlı ölçüde azaltmıştır. Önemli ikincil sonlanım açısından**, kalp yetersizliğine bağlı toplam hastaneye yatışı (ilk ve tekrarlayan) ise rölatif risk olarak %30 olarak anlamlı şekilde azaltmıştır.

KONUŞMA METİNLERİ



KAYNAKLAR

1. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027. Epub 2018 May 5. PMID: 29735306.
2. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1543-1556. doi: 10.2337/dc18-0588. Erratum in: *Diabetes Care.* 2019 Oct;42(10):2015. PMID: 30030256.
3. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol.* 2019 Apr;14(1):23-32. doi: 10.15420/ecr.2018.34.2. Erratum in: *Eur Cardiol.* 2019 Dec 18;14(3):201. PMID: 31131034; PMCID: PMC6523047.
4. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703. PMID: 27802313; PMCID: PMC5089752.
5. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018 May;71(5):471-476. doi: 10.1016/j.jcc.2017.12.004. Epub 2018 Feb 4. PMID: 29415819.
6. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, Teoh H, Mazer CD, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):e212-e213. doi: 10.2337/dc16-1312. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27679584.
7. Verma S. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Nov. 10-12, 2018; Chicago.
8. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2098-2107. doi: 10.1007/s00125-018-4669-0. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132034.
9. Ansary, T. M., Nakano, D., & Nishiyama, A. (2019). Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 629.
10. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care.* 2016 Aug;39 Suppl 2:S165-71. doi: 10.2337/dcS15-3006. PMID: 27440829.
11. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;21(2):212-22. doi: 10.1681/ASN.2008121226. Epub 2009 Dec 17. PMID: 20019167; PMCID: PMC4554339.
12. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, Eguchi J, Horiguchi CS, Nishii N, Ya-

KONUŞMA METİNLERİ

- mada H, Takei K, Makino H. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777. PMID: 24960177; PMCID: PMC4069074.
13. Gilbert RE. Proximal Tubulopathy: Prime Mover and Key Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2017 Apr;66(4):791-800. doi: 10.2337/db16-0796. PMID: 28325740.
 14. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1988-1993. doi: 10.1111/dom.13301. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29573529; PMCID: PMC6055757.
 15. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franzén S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O2 tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Aug 1;309(3):F227-34. doi: 10.1152/ajprenal.00689.2014. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26041448.
 16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
 17. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jun;18(6):590-7. doi: 10.1111/dom.12654. PMID: 26936519; PMCID: PMC4850750.
 18. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, Kasiske BL, Deswal A, deFilippi CR, Cleland JGF, Anker SD, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, McCullough PA; Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019 Jun;95(6):1304-1317. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31053387.
 19. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20. PMID: 31196815.
 20. Mazidi, M., Rezaie, P., Gao, H. K., & Kengne, A. P. (2017). Effect of sodium glucose cotransport 2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), e004007.
 21. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13. PMID: 27059700.
 22. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):700-710. doi: 10.2215/CJN.06080616. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28254770; PMCID: PMC5383382.
 23. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017 Jul 1;120(1S):S59-S67. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.012. Epub 2017 May 30. PMID: 28606346.
 24. Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, Choi DE. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158810. doi: 10.1371/journal.pone.0158810. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(7):e0160478. PMID: 27391020; PMCID: PMC4938401.
 25. Sano M, Takei M, Shiraiishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-847. doi: 10.14740/jocmr2760w. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27829948; PMCID: PMC5087622.

KONUŞMA METİNLERİ

26. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132036.
27. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):939-940. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1891. PMID: 28636701.
28. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):939-940. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1891. PMID: 28636701.
29. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. Response to Comment on Ferrannini et al. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-1114. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):e226. doi: 10.2337/dci16-0033. PMID: 27879364.
30. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017 Jun;2(3):297-310. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.11.009. PMID: 28944310; PMCID: PMC5609457.
31. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, Dyck JE, Uddin GM, Oudit GY, Mayoux E, Lehrke M, Marx N, Lopaschuk GD. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Aug 26;3(5):575-587. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.006. PMID: 30456329; PMCID: PMC6234616.
32. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Apr;15(4):275-285. doi: 10.1080/17425255.2019.1588886. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30822172.
33. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan 1;114(1):12-18. doi: 10.1093/cvr/cvx149. PMID: 29016751.
34. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6S):S40-S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010. PMID: 28526183.
35. Wilson AJ, Gill EK, Abudalo RA, Edgar KS, Watson CJ, Grieve DJ. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart*. 2018 Feb;104(4):293-299. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311448. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28954833.
36. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar;104:298-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28132924.
37. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, Woerle HJ, von Eynatten M, Broedl UC. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan 29;13:28. doi: 10.1186/1475-2840-13-28. PMID: 24475922; PMCID: PMC3915232.
38. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, Tirilomis P, Mustroph J, Renner A, Gummert J, Fischer T, Van Linthout S, Tschöpe C, Streckfuss-Bömeke K, Hasenfuss G, Maier LS, Hamdani N, Sossalla S. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Dec;20(12):1690-1700. doi: 10.1002/ejhf.1328. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30328645.
39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Gui-

KONUŞMA METİNLERİ

deline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. PMID: 35363499.

41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
42. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.

KONUŞMA METİNLERİ

ASTIM İLAÇLARINDA AKILCI KULLANIM

BÜLENT BOZKURT

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GÖĞÜS HASTALIKLARI, İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI

Giriş

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de ciddi bir sorun olan etkisiz, yanlış ve gereksiz ilaç kullanımının giderek artması akılcı ilaç kullanımını gerektirmektedir.

Akılcı ilaç kullanımı; Dünya sağlık örgütüne göre hastanın klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozajda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmesidir. Bir başka deyişle, ilacın üretilmesi, reçete edilmesi, kullanıcıya ulaştırılması, ilaçla ilgili düzenlemelerin yapılması, ilacın kullanılması aşamalarında akılcılığın ve toplum çıkarlarının öne çıktığı yaklaşımların sergilenmesidir.

Gerek dünyada gerek ülkemizde hasta başvuruları ve sağlık harcamaları yıllar içinde artış göstermektedir. Ülkemizde bu artışın nedenleri; nüfus artışı, sağlık Hizmetlerine erişimin kolaylaşması, kronik hastalıklar konusunda farkındalığın yükselmesi, performans dayalı Döner Sermaye uygulaması ile muayene ve reçete sayılarının artması ile birlikte GSS kapsamının düzenli olarak artması yer almaktadır.

Solunum hastalıkları ele alındığında gerek sağlık harcamaları gerekse ilaç kullanım sayılarında artış dikkati çekmektedir. Göğüs hastalıkları klinikleri açısından olması gereken; İlaçların güncel rehberlere uygun reçetelenmesi, doğru tanı konması, buna uygun reçete yazılması, kullanılan ilaçların raporlanması, hastanın ilacını doğru ve düzenli kullanabilmesi için eğitim verilmesi, tedavinin izlenip değerlendirilebilmesidir. Standartlara ulaşabilmek için Dünya Sağlık Örgütü önerileri arasında mezuniyet öncesi eğitim müfredatında Farmakoterapi ve reçeteleme eğitimi ve mezuniyet sonrası sürekli tıp eğitimlerinin düzenlenmesi, tanı ve tedavi kılavuzlarının hazırlanması, ilk seçenek tedaviler için temel ilaçlar listesi oluşturulması, hastanelerde ilaç ve tedavi komiteleri oluşturulması, kurumsal izleme denetim ve geri bildirim yapılandırması, kamuoyunun ilaçlar hakkında bilgilendirilmesi ve ilaç kullanımı politikalarını koordine edecek kurum oluşturulması bulunmaktadır.

Astım; genetik ve çevresel birtakım etkenlerle havayollarında mast hücre ve eozinofillerin oluşturduğu, tekrarlayıcı inflamasyonu ile karakterize, dispne, öksürük, wheezing ve göğüste sıkışma şikayetlerinin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Klinik ve spirometrik yöntemlerle tanı konan bu hastalığın tedavisinde başlıca inhaler ilaçlar olmak üzere kişiye özgü kontrol bazlı basamak tedavileri uygulanıp, kontrollerde hasta izlemi yapıp hastalık değerlendirilerek tedavide modifikasyonlar yapılır.

Astım tedavisinde akılcı olmayan birtakım örnekler karşımıza çıkabilir. Bunlar; gereğinden fazla çoklu ilaç kullanılması, reçetesiz ilaç kullanımı, kanıta dayanmayan tedaviler, yeni çıkan ilaçlara eğilim, tedavi doz ve süresine hastanın kendisinin karar vermesi, bilinçsiz gıda takviyeleri ve alternatif ürünlerin kullanılması, ilaç etkileşimlerinin göz ardı edilmesi, yan etkiler konusunda bilgi eksikliğidir.

Astım hastalarında akılcı ilaç kullanımında sorunlar aşağıda sıralanmaktadır.

1. Sağlık hizmetlerinin sunumunda gereksiz ve yanlış reçete yazma oranlarının çok fazla olması;

En önemli neden yanlış tanıdır. Bunda en önemli etken hastaya ayrılan sürenin yeterli olmamasıdır. Bir diğer neden kanıta dayanmayan objektif olmayan tanıdır. Bilindiği gibi astım tanısında en önemli tanı yöntemi spirometridir.

Spirometri standardizasyonu ve ulaşılabilirliğinin artırılması ve Solunum Fonksiyon Testlerinin (SFT) doğru uygulanması astımın kesin tanı şansını arttıracaktır.

KONUŞMA METİNLERİ

Bunun için; Solunum fonksiyon testlerini (SFT) doğru uygulayabilen merkezlerin sayısının artırılması, SFT tekniği sertifikasyon programları düzenlenmesi ve SFT uygulayan merkezlerin akreditasyonu için mevzuat oluşturulması gerekir. Ayrıca, SFT yapabilen ve yorumlayabilen hekimlerin kabul edilebilir ve değerlendirilebilir SFT yapabilme becerilerini geliştirme ve bu konunun önemini vurgulamaya dönük eğitimi şarttır.

2. Hasta eğitiminin önemi, hastaya eğitimi verilen ürün ve cihazların sunulmasının tedavi başarısı konusundaki vazgeçilmezliği;

Uygulanan tedavinin başarısızlığı kontrolsüz astım, sık acil başvurusu ve sık hastane yatışlarına neden olmaktadır

Bu sorunun çözümü için hasta eğitimi ve yazılı eylem planı (risklerden uzaklaşma, non farmakolojik tedaviler), yardımcı sağlık personelinin eğitimi, doktorun eğitimi ve kombine ilaçların lüzumu halinde kullanılması gerekir.

3. Eczaneler genelinde gereksiz ilaç kullanımını ve israfını teşvik ettiği düşünülen "mal fazlası" uygulamasının bulunması, reçetesiz ilaç satılması:

Rehbere uygun olmayan önerilerle veya endikasyon haricinde farklı tanılarda önerilen reçetesiz ilaçların satılması ciddi bir durumdur. Bunun çözümü; Denetim mekanizmasının işletilmesi veya gereğinden fazla kullanıldığı belgelenen bazı ilaçların katkı paylarının artırılması ile sağlanabilir.

4. Akılcı ilaç kullanımı eğitimlerinin gerek mezuniyet öncesi gerekse mezuniyet sonrası yeterli düzeyde olması:

Her düzeyde eğitim şarttır. Mezuniyet öncesi; hangi ilacın neden nasıl seçildiğinin yöntemi ve pratiğinin öğretilmesi gerekir. Mezuniyet sonrası dönemde; klinisyenin karşılaştığı taklit, alışkanlıklar, hasta baskısı, zaman ve personel azlığı, sektör baskısı, yasal birtakım sorunlar mevcut olup bunların aşılmasında Akılcı ilaç kullanımı konu başlığını içeren bilimsel etkinliklerin kongre ve sempozyumlarda yer alması (yılda en az 3 kez) sağlanmalıdır

5. Koşulsuz ilaç yazımı ve raporlanması;

Bunun en önemli nedeni; tanı ve tedavi rehberlerinde tavsiye edilen tedavi protokollerini uygulamada bir zorunluluğun bulunmamasıdır. Bunun için ilaç reçete ve raporlarında hasta ve hekimi zorlamayacak koşulların getirilmesi, özellikle ilaçlarda belirli uzmanlık gruplarına reçete ve rapor hakkı verilmesi, hastalara göre rapor süresinin belirlenmesidir. Yine astım tanısı haricinde bazı durumlarda inhaler steroid verilmesi gerekmektedir. Bu tür durumlarda ilaç raporu verilmesi zorunlu olmamakla birlikte verilecekse bile rapor süresi 3-6 ay süreyle sınırlandırılabilir. Pediatrik astım hastalarında ölçülü doz inhaler (MDI) kullanımında aracı volüm genişletici (spacer) kullanımı gerekmektedir. Bunlar rapor ve reçete edildiğinde eczaneler tarafından ihtiyacı karşılamayacak standartlara uymayan araçlar verilmekte olup, bu durum hastalığın kontrol edilememesine neden olmaktadır.

Özet olarak;

MEDULA istatistiklerinden akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgilerin düzenli paylaşımı, sistemde yapılacak değişiklikler öncesi ilgili uzmanlık derneklerinden görüş alınması faydalı olabilir.

İlaç geri ödemelerinde spirometrik ölçümlere dayanan standartların getirilmesi gerekir.

Kombine inhaler gibi hasta seçimi açısından özellik taşıyan ürünlerin ve tanıya dayalı ilaç kullanım raporlarının mutlaka ilgili uzmanlarınca düzenlenmesi sağlanmalıdır

Gereğinden fazla reçetelenen ilaç katkı paylarının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Inhaler tedavi verilen hastaların, hekim tarafından eğitimi verilen ve reçete edilen cihazlarının, eczanede, hem cihaz hem etken madde açısından birebir eşdeğer olanların dışındaki ürünlerle değiştirilmesini önleyici hükümlere SUT 'da mutlaka yer verilmesi sağlanmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

Sağlık Bakanlığından beklentiler;

Çok merkezli prevalans çalışmaları için gerekli alt yapı ve destek sağlanması,

Risk faktörlerinin (Biomass, ev içi hava kirliliği, çocuklukta alt solunum yolu enfeksiyonları geçirilmesi gibi) azaltılması konusunda gerekli önlemler alınması,

İlaç ruhsatlandırma sürecinde, eşdeğer ilaçların etken maddenin yanı sıra cihazın da eşdeğerliği konusunun dikkate alınması,

İnhaler tedavi uyumu için hastaya ayrılan sürenin yeterli olması için, performans değerlendirme sisteminde nicelik yanında nitelik yönünden de puanlama olması,

İnhaler kullanımında aracı cihazların (spacer) ruhsatlandırması için bilimsel standartların geliştirilmesi, şeklinde sıralanabilir.

Uzmanlık derneklerinden beklentiler;

Dünya Astım Günü, Dünya Spirometri Günü gibi farkındalık günlerinin etkilerini belirlemeyi amaçlayan çalışmaların yapılması,

Astım tanı ve tedavi rehberlerinin sürekli güncellenmesi,

Standardize hizmet içi farmakoterapi eğitimlerin yapılması,

Reçete yazma oranlarındaki farkların nedenlerini araştırmak amacıyla çok merkezli çalışmaların yapılması,

SFT teknisyenleri için sertifikasyon eğitimleri, SFT standardizasyonu için merkezlerin akreditasyonu çalışmaları, İnhaler tedaviler konusunda hasta eğitimleri için hekim ve hemşirelerin eğitimi,

Kongre, sempozyum benzeri bilimsel etkinliklerde akılcı ilaç kullanımı konulu oturumlara yer verilmesi,

ilaç raporlamalarına ve geri ödemelerine dayanak oluşturacak kriterler için ortak görüş raporu oluşturması şeklinde sıralanabilir.

Kaynaklar

1. Akılcı ilaç kullanımı oturumları için örnek sunum. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Daire Başkanlığı.
2. WHO Policy Perspectives on Medicines; September 2002
3. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi-Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).
4. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD)
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı Haber Bülteni, 2021.
6. IMS verileri. 2022.

KONUŞMA METİNLERİ

2021'DEN 2022'YE 2.VE 3.BASAMAK COVID KLİNİKLERİNDE ÇALIŞAN DOKTORLARIN SAĞALTIM SEÇENEKLERİNE BAKIŞI. 1 YILDA NELER DEĞİŞTİ?

MEHMET BURAK AKTUĞLU

İSTANBUL HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir.

Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır.

SARS-CoV, 21. yüzyılın ilk uluslararası sağlık acil durumu olarak 2003 yılında, daha önceden bilinmeyen bir virüs halinde ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra koronavirüs ailesinden, daha önce insan ya da hayvanlarda varlığı gösterilmemiş olan MERS-CoV, Eylül 2012'de ilk defa insanlarda Suudi Arabistan'da tanımlanmış; ancak daha sonra aslında ilk vakaların Nisan 2012'de Ürdün Zarqa'daki bir hastanede görüldüğü ortaya çıkmıştır.

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır.

Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınına 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır.

Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelere göre 11 Mart'ta görülmüştür.

Klinik Özellikler;

Pandemi sürecinde yapılan çalışmaların sonucunda COVID-19'un doğal seyrine ilişkin bilgilere yenileri eklenmektedir. Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir. Fatalite hızı SARS salgınında %11, MERS-CoV'da %35-50 arasında iken, DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 raporuna göre fatalite hızı %3,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 02 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla bu hız %2,6'dır. Asemptomatik enfeksiyon: Literatürde, toplumda yapılan taramalarda asemptomatik kişilerde de kantitatif RT-PCR (nazofaringeal sürüntü örnekleri) test pozitifliği bildirilmiştir. Asemptomatik olguların büyük bir kısmında enfeksiyonun daha sonraki aşamasında bazı semptomlar gelişmiştir, ancak klinik izlem süresi boyunca asemptomatik olan olgular da mevcuttur.

Sağaltım seçenekleri;

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin ola-

KONUŞMA METİNLERİ

rak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır.

hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir.

Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan "remdesivir" ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüştür.

Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.

Pandeminin erken dönemlerinde glukokortikoidlerden mümkün olduğunca kaçınılması ve ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda prednizolon eşdeğeri dozda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde ESICM kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmekte idi.

Bugün için randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir.

COVID-19 ilişkili MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınamadığında, gerekli formlar doldurularak yapılacak endikasyon dışı ilaç talebi ile tosilizumab ya da anakinra tedavilerinin kullanılması mümkün olabilir.

Tosilizumab Açık çalışma ve retrospektif hasta verilerine dayansa da, tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkililiği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır.

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir.

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu MAS bulguları varlığında Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) genel olarak erişkin hastalarda 20 gr/gün 5 gün olmak üzere önerilmekle birlikte, klinik gereklilik hallerinde toplam doz 2 g/ kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0.4 g/kg/gün) verilebilir. 2gr/kg/gün dozu ciddi yüklenme bulgularına neden olabilmektedir.

COVID-19 SEYRİNDE KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ;

COVID-19 hastalığının seyrinde çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboembolik olay gelişimi gözlenmiştir.

Profilakside önerilen tedavi: DMAH (enoksaparin) Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilerek önerilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek injeksiyon gerektirir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1). Profilakside oral antikoagulan rutin önerilmemektedir. Çünkü ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlev kusuru ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet, ve etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddelerin her hastanede bulunmaması gerekçe olarak gösterilmektedir.

DIPRIDAMOL in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu azaltmasını gösteren çalışmalar olduğundan antiviral yük azaltma ve antiagregan antiinflamatuvar etki amaçlı 2x75mg tablet formu hastalığın erken döneminde /inflamasyon döneminde kullanılabilir. Klinik çalışmalarda ilk 14 gün kullanılmıştır, hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

ASPİRİN: COVID-19 hastalarında 100mg verilmesinin hastalığın akciğer hasarı yapıcı etkisini azalttığını ileri süren kontrol grubu olmayan çalışmalar mevcut ancak bunların doğrulanması gerekmektedir.

Favipiravir 200 mg Tablet

Oseltamivir 30 MG/45 MG/75 MG sert kapsül.

Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet. Gibi seçenekler de uygulanmış ancak istenen düzeyde yanıtlar alınamamıştır.

Çalışmamızda yukarıda özetlediğimiz COVID sağaltım seçeneklerine, ulaşabildiğimiz 2. Ve 3. Basamak hastanelerin COVID servislerinde çalışan doktorların bakış açısını ve sağaltım seçeneklerinin etkinliklerine güven düzeylerini 1 yıl ara ile (2021 ve 2022) değerlendirmek istedik.

SONUÇLARIN YORUMLARI:

Çalışmamıza 2021 de 107(69 kadın, 38 erkek) doktor, 2022 de 114(71 kadın, 43 erkek) doktor katıldı.

Her 2 yılda da tüm doktorlar COVID kliniklerinde çalışıyordu ya da çalışmıştı.

Sağaltım seçeneklerine bakış açısından değerlendirdiğimizde ise ilk yıl hidrosiklorokine güven belirli bir düzeyde iken 2022 de yeterli etkinliğinin olmaması ve yan etkileri nedeniyle tedavi protokollerinden de çıkarılmıştır.

Favipiravir etken maddesi için de 2021 de orantısız olarak belli bir güven var iken, 2022 de yine hızlı ve ciddi bir güvensizlik gelişmiştir doktorlarda.

Tosilizumab etken maddesini hastalara uygulayan doktorlar da her 2 yılda da güven oldukça yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Anakinra uygulayan doktorların her 2 yılda da etkinliğe güveni oldukça yüksek bulunmuştur.

Sağaltımda deksametazon (dekort) uygulayan doktorlarda etkinlik ve ilaca güven 2022 de 2021 e göre yükselmiştir.

Prednizolon (prednol) iv nin standart tedaviye ek olarak 60 ve 80 mg olarak kullanılmasında da 2021 e göre 2022 de daha fazla bir güven saptanmıştır.

Aynı şekilde 250 mg ve üstü prednizolon iv uygulanmasına duyulan güven her 2 yılda da oldukça yüksek bulunmuştur.

Asetil salisilik asit in standart sağaltımda uygulanmaktadır. Ancak 2021 e göre 2022 de güven göstergelerinde bir miktar düşme saptanmıştır.

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (özellikle enoksaparin) in COVID sağaltımında kullanılmasına 2022 de 2021 e göre daha fazla güven saptanmıştır.

Son olarak, anketimize katılan doktorların ezici bir kısmı Pfizer Biontech aşısını hem kendilerine hem de ailelerine uygulanmasını diğer aşılara göre daha uygun bulmuşlardır.

Yurt dışındaki doktor yönelimleriyle karşılaştırıldığında ülkemizde COVID sağaltımında hidrosiklorokin, favipiravir kullanımı önceden uygun bulunmuşsa da daha sonra elde edilen sonuçlar ve çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde kullanımından uzaklaşmıştır.

Örneğin favipiravir için hasta onayı ile başlanması önerilmektedir.

Günümüzde ülkemizde, evde dinlenen 55 yaş üstü, orta ve hafif COVID enfeksiyonlu hastalara Molnupiravir öneriliyor. Ancak bizim çalışmamız yapılırken bu ilaç henüz sisteme dahil olmamıştı.

Sonuç olarak genel bir değerlendirme yaparsak ulaşabildiğimiz 2.ve 3. Basamak hastanelerin COVID servislerinde

KONUŞMA METİNLERİ

çalışan doktorlarımızın sağaltım seçeneklerine bakışı küresel bilgi dağarcığımızda ki ve kendi kliniğimizde kazandırdığımız klinik deneyimler ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda da gördük ki, 2021 den 2022 ye kadar geçen bir yılda DMAH, ASA, Steroid in sağaltımda etkinliğini net bir şekilde gözlemlenmiş olduğu ortaya çıktı.

Ayrıca anti viral drogların etkinliğine hala çekincelerimiz olduğu görüldü.

Anakinra ve Tosilizumab in sağaltımda zorlandığımız hastalarda kullanım deneyiminin net bir şekilde arttığı ve bu ilaçlara güvenin yükseldiği de gözlemlendi.

Kaynaklar

1. COVID- 19. SARS- CoV- 2 Enfeksiyonu. Genel Bilgiler ,Epidemiyoloji ve Tanı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması.7.12.2020
2. COVID- 19. SARS- CoV- 2 Enfeksiyonu. Erişkin Hasta Tedavisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması.12. 04. 2022
3. COVID- 19. SARS- CoV- 2 Enfeksiyonu. Güncel Dönemde COVID- 19 İlişkili izolasyon ve karantina uygulamaları. . T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması.14. 01. 2022
4. COVID- 19. SARS- CoV- 2 Enfeksiyonu. Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 27. 05. 2021
5. COVID- 19. SARS- CoV- 2 Enfeksiyonu. Antisitokin- Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 07. 11. 2020
6. Yılmaz R., Turgay TM. İmmün Temelli Tedaviler: COVID- 19 Hastalığı Tedavisinde İnterferon ve Kortikosteroidin Yeri.. Brengel S., Balık İ. Editörler. COVID- 19 Tedavi Uygulamaları. 1.Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2021. P= 20- 6
7. Tulunay Kaya C. Antitrombotik Tedaviler: Enoksaparin , Aspirin, Dipridamol. Brengel S., Balık İ.Editörler.COVID- 19 Tedavi Uygulamaları. Kanıt Değerleri. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri, 2021 .p= 41- 6.
8. Şen S.İ Karahan E., COVID- 19 ve RAAS İnhibitörleri ve Antikoagülan İlaçlar. Üresin AY. Editör. Farmakoloji ve COVID- 19. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri, 2021. P= 56- 60.
9. Gürel N., Arslan R. COVID- 19 ve Virüsü Hedefleyen Tedaviler. Üresin AY. Editör. Farmakoloji ve COVID- 19. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2021. P= 40- 6.
10. Keleşoğlu Dinçer AB, Ateş A. İmmün Temelli Tedaviler: Antitoksinler (İnterlökin-1 İnhibitörleri: Anakinra .İnterlökin- 6 İnhibitörleri; Tosilizumab, Sarilizumab, Siltuximab, Kinaz İnhibitörleri). Brengel S., Balık İ. 1.Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2021. P= 27- 34
11. Atak Yücel A, Bayrakal V., Baskın H. Sitokin Fırtınası ve COVID- 19. Atak Yücel A. Editör. İmmünoloji ve COVID- 19.1.Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2020. P= 15- 21

Tedavi Yöntemleri Değerlendirme Araştırması

Covid Tedavileri Değerlendirme Araştırması

Yanıt İstatistikleri				
Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Tamamlayan	100,00%	107	100,00%	114
Kismen	0,00%	0	0,00%	0
İptal	0,00%	0	0,00%	0
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

2.Cinsiyetiniz?				
Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Kadın	64,50%	69	62,30%	71
Erkek	35,50%	38	37,70%	43
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

3.Servisinizde COVID hastası bakıyor musunuz?				
Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Evet, bakıyorum	100,00%	107	100,00%	114
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

KONUŞMA METİNLERİ

4.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, hastalara uygulanan hidrosoklorokin tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi her bir seçenek için işaretler misiniz?

	Çok güveniyorum				Güveniyorum				Ne güveniyorum ne güvenmiyorum				Güvenmiyorum				Hiç güvenmiyorum			
	DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Evde tekli tedavide	1	0,9%	0	0,00%	7	6,5%	1	0,90%	35	32,7%	13	11,40%	42	39,3%	51	44,70%	22	20,6%	49	43,00%
Klinikte tekli tedavide	0	%	0	0,00%	3	2,8%	0	0,00%	37	34,6%	13	11,40%	47	43,9%	47	41,20%	20	18,7%	54	47,40%
Klinikte steroid ile kombine tedavide	1	0,9%	0	0,00%	28	26,2%	15	13,20%	35	32,7%	30	26,30%	31	29,0%	35	30,70%	12	11,2%	34	29,80%

5.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, hastalara uygulanan favipiravir tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi her bir seçenek için işaretler misiniz?

	Çok güveniyorum				Güveniyorum				Ne güveniyorum ne güvenmiyorum				Güvenmiyorum				Hiç güvenmiyorum			
	DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Klinikte steroid ile kombine tedavide	9	8,4%	4	3,50%	77	72,0%	23	20,20%	17	15,9%	42	36,80%	4	3,7%	31	27,20%	0	%	14	12,30%
Klinikte tekli tedavide	6	5,6%	1	0,90%	63	58,9%	16	14,00%	30	28,0%	35	30,70%	7	6,5%	42	36,80%	1	0,9%	20	17,50%
Evde tekli tedavide	6	5,6%	0	0,00%	64	59,8%	18	15,80%	26	24,3%	34	29,80%	9	8,4%	42	36,80%	2	1,9%	20	17,50%

6.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, rutin tedaviye yanıt vermeyen ve/veya genel durumu bozulan hastalara uygulanan tosilizumab tedavisi uyguladınız mı?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Evet, uyguladım	52,30%	56	58,80%	67
Hayır, uygulamadım	35,50%	38	32,50%	37
Bilmiyorum / Fikrim yok	12,10%	13	8,80%	10
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

7.Sizce tosilizumab tedavisi etkin bir tedavi yöntemi midir?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Evet	80,40%	45	89,70%	61
Hayır	8,90%	5	5,90%	4
Bilmiyorum / Fikrim yok	10,70%	6	4,40%	3
Toplam	100,00%	56	100,00%	68

8.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, rutin tedaviye yanıt vermeyen ve/veya genel durumu bozulan hastalara uygulanan anakinra tedavisi uyguladınız mı?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Evet, uyguladım	29,90%	32	54,40%	62
Hayır, uygulamadım	58,90%	63	37,70%	43
Bilmiyorum / Fikrim yok	11,20%	12	7,90%	9
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

9.Sizce anakinra tedavisi etkin bir tedavi yöntemi midir?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Evet	81,30%	26	82,50%	52
Hayır	6,30%	2	11,10%	7
Bilmiyorum / Fikrim yok	12,50%	4	6,30%	4
Toplam	100,00%	32	100,00%	63

10.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, hastalara uygulanan deksametazon (dekort) tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi belirtir misiniz?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Çok güveniyorum	24,30%	26	29,80%	34
Güveniyorum	64,50%	69	60,50%	69
Ne güveniyorum ne güvenmiyorum	11,20%	12	7,00%	8
Güvenmiyorum	0,00%	0	0,90%	1
Hiç güvenmiyorum	0,00%	0	1,80%	2
Total	100,00%	107	100,00%	114

11.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, gereğinde hastalara uygulanan metil prednizolon (prednol) tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi belirtir misiniz?

	Çok güveniyorum				Güveniyorum				Ne güveniyorum ne güvenmiyorum				Güvenmiyorum				Hiç güvenmiyorum			
	DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2		DÖNEM 1		DÖNEM 2	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
60 mg IV	21	19,6%	35	30,70%	67	62,6%	62	54,40%	17	15,9%	15	13,20%	0	1,9%	0	0,00%	0	%	2	1,80%
80 mg IV	22	20,6%	34	29,80%	70	65,4%	62	54,40%	11	10,3%	16	14,00%	4	3,7%	0	0,00%	0	%	2	1,80%

12.Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, gereğinde hastalara uygulanan pulse steroid tedavisinin (250 mg ve üstü) etkinliğine ne derece güvendiğinizi belirtir misiniz?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Çok güveniyorum	30,80%	33	31,60%	36
Güveniyorum	43,90%	47	43,00%	49
Ne güveniyorum ne güvenmiyorum	19,60%	21	19,30%	22
Güvenmiyorum	5,60%	6	4,40%	5
	0,00%	0	1,80%	2
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

KONUŞMA METİNLERİ

13. Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, hastalara uygulanan asetil salisilik asit tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi belirtir misiniz?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Çok güveniyorum	12,10%	13	10,50%	12
Güveniyorum	48,60%	52	46,50%	53
Ne güveniyorum ne güvenmiyorum	29,90%	32	30,70%	35
Güvenmiyorum	7,50%	8	8,80%	10
Hic güvenmiyorum	1,90%	2	3,50%	4
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

14. Covid kliniğindeki deneyimlerinize dayanarak, hastalara uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğine ne derece güvendiğinizi belirtir misiniz?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Çok güveniyorum	46,70%	50	39,50%	45
Güveniyorum	43,90%	47	54,40%	62
Ne güveniyorum ne güvenmiyorum	8,40%	9	4,40%	5
Güvenmiyorum	0,90%	1	0,00%	0
Hic güvenmiyorum	0,00%	0	1,80%	2
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

15. Şu ana kadar geliştirilen ve uygulamaya başlanan Covid aşılardan hangisini kendinize ve yakınlarınıza uygulattırsınız?

Değer	DÖNEM1		DÖNEM2	
	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı
Sinovac aşısı	62,60%	67	11,40%	13
Pfizer Bionthec aşısı	37,40%	40	81,60%	93
Astra Zeneca aşısı	0,00%	0	0,90%	1
Moderna aşısı	0,00%	0	2,60%	3
Turkovac	0,00%	0	3,50%	4
Toplam	100,00%	107	100,00%	114

KONUŞMA METİNLERİ

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI İLAÇLARI

OLGA METİN

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH); Gastrointestinal sistem mukozasını etkileyen relaps ve remisyonlarla seyreden kontrolsüz inflamasyon sonucunda oluşan kronik ve ilerleyici hastalıklardır (1). Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki klinik başlık altında tanımlanır. CH en sık olarak distal ince barsak ve kolonu tutmakla beraber ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde görülebilir. ÜK ise genellikle rektumdan başlayıp kolon ile sınırlıdır. ÜK' ki inflamatuvar cevap genellikle mukoza ve submukozaya sınırlıdır ancak CH' daki inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır ve bu durum sıklıkla darlıklar ve penetran komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır. Bu hastalıklar göz, deri ve eklemlerin etkilendiği ekstraintestinal bulgular ile de ortaya çıkabilir (2-3)

Her iki hastalık da batı toplumlarında ve sanayileşmiş bölgelerde daha sık rastlanmaktadır (4-5). Ülkemizdeki yıllık insidansları ÜK 4.4/10 ve CH 2.2/10 olarak bildirilmiştir (6). İBH' da yaş dağılımı bimodal olup, en sık adolesan ve genç erişkinde görülürken ikinci pik 5.-6. dekatta görülür (6). ÜK daha çok erkeklerde görülürken, CH ise daha çok kadınlarda görülmektedir (7).

İBH' nın etiyolojisi bilinmemekle birlikte, son araştırmalar genetik duyarlılığı olan bir bireyde, çevre, bağırsak mikrobiyal florası ve immun sistem yanıtının İBH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (3). İBH' da temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, IFN-gama, TxA2) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir (8).

Bu hastalıklar remisyon ve relapslar ile seyreder. ÜK' da kanlı ishal, karın ağrısı ve tenesmus gibi şikayetler mevcuttur. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir (9). CH' da ise tutulan gastrointestinal segmente bağlı olmakla beraber ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş, perianal akıntı (fistülizan hastalık), abse gelişimi görülebilir(3).

Laboratuvarında anemi, sedim yüksekliği, CRP artışı gibi inflamasyona ait bulgular ile hastalığın şiddeti ile uyumlu olarak elektrolit bozukluğu ve malnütrisyon bulgularının içerir.

Tanı; Anamnez, fizik muayene, laboratuvar, radyoloji, endoskopik görünüm, ve histopatolojik bulguların hepsinin değerlendirilmesi ile konur.

İBH' nın tedavisi ömür boyu sürer, tedavinin amacı, indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamak ve komplikasyonları önlemektir. Barsaklarda yapısal iyileşme ve korunma, mukozal iyileşme, fistül iyileşmesi, steroidlerin kesilmesi, yaşam kalitesinde düzelme, klinik yanıt ve remisyonun sürdürülmesi, semptomların kontrolü, , hastaneye yatış ve cerrahinin azaltılması amaçlanır.

Tedavi ÜK' da hastalık tutulum bölgesi (proktit, distal kolit, pankolit gibi) klinik, laboratuvar, endoskopik bulgular ile birleştirilerek hafif, orta, şiddetli aktiviteli olarak belirlenir ve tedavi planlanır.

CH' da ise hastalık tipi, (nonpenetran, skatrizan, fistülizan..), laboratuvar, endoskopik bulgular birleştirilerek hastalık aktivitesine göre hafif-orta, orta-ağır, şiddetli hastalık olarak belirlenip tedavi planlanır. Her iki hastalık içinde çeşitli aktivite indeksleri tanımlanmıştır.

Konvansiyonel tedavide 5- aminosalisilatlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. İBH' nın patogenezinde immunitenin önemli yeri vardır. Bu nedenle tedavide immunsupresif ilaçların yeri önemlidir. Tedaviye yanıtız hastalar için kullanılan immunsupresif ve biyolojik ajanlar, günümüzde, İBH' nın doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır (10). Monoklonal antikorlar, remisyonun sağlanması ve idame ettirilmesinde çok etkilidirler (11).

KONUŞMA METİNLERİ

5-Aminosalisilatlar

5-Aminosalisilat grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazid şeklinde sıralanabilir. Ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin bulunmaktadır. 5-ASA antiinflamatuvar ve immüsupresan etkileri olan bir moleküldür. Lenfosit DNA sentezini inhibe ettiği, T hücre proliferasyonu, aktivasyonunu ve diferansiasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. ÜK' nın remisyona indüksiyonu ve idame tedavisinde kullanılır. Ancak CH' nın remisyona indüksiyonu için kullanımın çok faydalı değildir. Crohn kolitinde ve cerrahi sonrası relapsı önlemede diğer immüsupresif ajanlar ile beraber kullanılabilir (12). Mesalazin' in tablet ve granüstiks şeklinde oral formları, supozotuar ve lavman şeklinde topikal formları mevcuttur. ÜK' da remisyona indüksiyonunda mesalazin oral formlarının dozu 4- 4.8 gr/gün, lavman 4 gr/gün, supozotuar 1 gr/gün olarak ayarlanır. Proktit' de mesalazin topikal formları ilk tercihtir. Ancak lavman kullanmak istemeyen hastalarda oral formlarda verilebilir. Pankolit' te ise mesalazin' in oral formları ilk tercih olarak kullanılır. Pankolit ve sol tutulumlu kolitte oral form ile lavman formunun kombinasyonu daha hızlı ve başarılı bir şekilde etki eder(13). Mesalazin kullanan hastalarda seyrek olarak Akut Pankreatit gelişebilir, bunun yanı sıra diyare, baş ağrısı, bulantı, döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Mesalazin kullanan hastalarda seyrek olarak renal hasar oluşabilir, bu sebep ile mesalazin kullanan hastalarda 3-6 ayda bir renal fonksiyon testlerine bakılması uygundur.

Sülfasalazin hafif ve orta şiddette hastalık için indüksiyon tedavisi ve tedavinin idamesinde kullanılır. Mesalazin kullanıma girdikten sonra ve yan etkileri nedeniyle kullanımı azalmıştır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateştir. Kemik iliği süpresyonu meydana gelebilir(12). Romatolojik ekstraintestinal manifestasyonları olan hastalarda tercih sebebi olabilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler inflamasyonun baskılanması için kullanılır. Hem ÜK hem de CH' da orta-ağır, şiddetli aktif hastalık varlığında remisyona indüksiyonunda tedavinin temel taşıdır. Etkisi hızlı olarak başlar. Uzun dönem yan etkileri fazla olduğu için remisyona idamesinde kullanılmaz. 3-4 aydan uzun süre devamlı kullanılmaları önerilmez. Yan etkileri arasında; DM, HT, katarakt, tromboembolik olaylar, osteoporoz, Cushingoid görünüm vs. sayılabilir. Prednizolon 40-60 mg/gün, metil prednizolon 32-48 mg/gün başlanır. Ciddi klinik düzelme sağlanınca (ortalama 4-6 hafta sonra) doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltılması toplam günlük doz 20 mg' a düşünceye kadar haftalık 5-10 mg şeklinde yapılır. Bu dozdan itibaren ise haftalık azaltma 2,5 mg olarak yapılır (14).

ÜK' da kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenir. Hafif orta derecede aktif sol kolit ve proktitin tedavisinde steroidler, genellikle topikal ve oral mesalazin ile düzelmeyen hastalarda kullanılır. Hafif orta derecede aktif ekstensif kolitin tedavisinde de benzer şekilde ilk tedavi seçeneği olan 5-ASA tedavisine yanıt yoksa kullanılması düşünülür. Steroidler septik komplikasyonlar varlığında kullanılmamalıdır, perioperatif kullanımları önerilmemektedir ve fistülizan CH' da kullanılmamalıdır.

Budesonid

Glukokortikoid reseptörlerine karşı yüksek affinitesi olan steroid çeşididir. Düşük sistemik biyoyararlanım, düşük adrenokortikal süpresyon yapsa da yine de yan etkiler görülebilmektedir. Hafif-orta aktiviteli, terminal ileum ve çıkan kolon tutulumlu CH' da kullanılabilir. Orta ve şiddetli CH' da kullanımı önerilmez. Başlangıç tedavisi 9 gr' dır. İlk 3 aydan sonra 6 gr' a inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir. Budesonid' in lokal formu da mevcut olup enema şeklinde kullanılabilir. Sol kolon tutulumlu ÜK ve CH' da geçici bir süre sistemik tedaviye ek olarak lokal ve oral mesalazine yanıt vermeyen hastalarda uygulanmalıdır (15-16). CH' nın remisyona idamesinde ve post-op nöksleri önlemede yetersiz kalmıştır (17).

İMMUNMODÜLATÖR İLAÇLAR

Pürin Analogları

Azatioprin ve 6-merkaptopürin (6-MP) steroid bağımlı İBH' nın tedavisinde sıklıkla kullanılan pürin analoglarıdır. Azatioprin (2-2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopürin (1-1.5 mg/kg/gün) kortikosteroidlerden kurtarıcı ajanlar olarak ÜK hastalarının üçte ikisinde ve daha önce kortikosteroid kesilememiş olan CH' da başarıyla kullanılmaktadır.

KONUŞMA METİNLERİ

Etkilerini ortalama 2-3 ayda gösterirler, bu nedenle remisyon indüksiyon tedavisinde yerleri yoktur. Bu immün modülatör ilaçların ÜK ve CH' nin idame tedavisindeki ve CH' da görülen aktif perianal hastalık ve fistüllerin iyileştirilmesinde kullanılırlar (18,19). Ayrıca 6-MP ve Azatiopirin CH' nin postoperatif profilaksisinde de etkilidir. Total kolektomili refrakter poşitli hastalarda da kullanılır.

Azathioprin ve 6-Merkaptopürin kullanımında yan etki olarak, gastrointestinal intolerans (bulantı, kusma, ateş vb) doza bağımlı olarak kemik iliği supresyonu, pankreatit ve hepatotoksisite görülebilir. Pankreatit tablosu ise hastaların %4' ünde meydana gelmektedir. Tipik olarak tedavinin ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkar ve ilacın kesilmesi ile tamamen düzelir. Akut pankreatit geçiren hastalara tekrar tiopurin verilmesi önerilmemektedir. Azathioprin ve 6-Merkaptopürin ile birlikte mesalazin kullanılıyorsa toksisite daha sık izlenebilir. Bu ilaçların kullanımı sırasında lenfoma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatosplenik T hücreli lenfoma (HTCL) tiopurin kullanan hastalarda nadir de olsa görülebilen fatal bir lenfoma türü olup sıklıkla 10-35 yaşları arasında ve erkek cinsiyette görülmektedir (20). Azathioprin ve 6-Merkaptopürin kullanımı ile birlikte non-melanoma cilt kanserleri gelişimi ve viral enfeksiyonlar (zona v.b) artabilir. Hastalar cilt kanseri gelişimi açısından taranmalıdır.

Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini kesintiye uğratıp adenozin miktarını arttırarak ve interlökin-1'i inhibe edip T hücre fonksiyonunu baskılayarak etki eder. MTX parenteral kullanımının, refrakter, steroid bağımlı CH' nin hem indüksiyon hem de idame tedavisinde kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (21). Aktif CH' da intramusküler veya subkutan MTX (25 mg/hafta) remisyonu sağlama ve kortikosteroid dozunu azaltmada ve haftada 15 mg dozunda ise remisyonun idamesinde etkilidir. ÜK' da kullanımının yararlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (13). Lökopeni, hepatotoksisite, hepatik fibrozis hipersensitivite pnömonisi ve fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülen yan etkileridir. MTX teratojeniktir, gebelerde kullanılamaz(22).

Siklosporin

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olup pro-inflamatuar lenfokinlerin sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Dirençli ÜK' da remisyon indüksiyonunda etkilidir. Refrakter şiddetli ÜK' da 2- 4 mg/kg/gün verildiğinde etkilidir ve hastaların %82'sinde yanıt alınır. Ancak standart dozlarda CH' da etkin bulunmamıştır (23). Klinik uygulamalarda, steroid dirençli ÜK' da tiopurin ile idame tedaviye geçişte köprü tedavi olarak kullanılır. Siklosporin, remisyonun başlatılması haricinde, kolektomiye geciktirme veya engel olmak için de kullanılabilir (24). Tek başına oral siklosporin aktif hastalıkta ancak yüksek dozlarda (7.5 mg/kg/gün) etkilidir fakat 6MP/Azathioprin olmadan remisyonun sürdürülmesinde etkisizdir. Anafaksi, nöbet, Pneumocystis carinii pnömonisi ve kalıcı nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Terapötik ve toksik düzeyleri birbirine çok yakın olup bu ilacın kan düzeyinin yakından takip edilmek zorunluluğu vardır (24).

BİYOLOJİK AJANLAR

Otoimmün veya otoinflamatuar bir sistemik hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmese de, immün patogenezi net olarak anlaşılabilmiş ise, patogeneze önemli olan bazı proteinlerin veya hücrelerin bloke edilerek sistemik inflamasyonun dolayısıyla hastalığın baskılanması mümkündür. Bu prensiple genetik mühendislik ve benzeri yüksek teknolojilerin kullanımı ile geliştirilen moleküllerin kullanıldığı tedaviye "biyolojik tedavi" denir (25-26).

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF- α bir çok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakaridler, IL-2 gibi uyarılarla büyük ölçüde makrofajlarca üretilir. TNF- α çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup, immün yanıtta önemli roller üstlenir. TNF- α ' nın etkileri: adezyon moleküllerinin sunumu (E-selektin ve ICAM-1 gibi) , diğer proinflamatuvar sitoklerin sentezi (IL-1, IL-6, GM-CSF), kemokinlerin sentezi (RANTES, IL-8, MIP-1 gibi) , T hücresi, B hücresi ve makrofajların uyarılması , regülatuar T hücrelerinin inhibisyonu , matriks metaloproteinaz enzim indüksiyonu , RANK ligand (RANK-L) sunumun artması, apoptoz indüksiyonu , anti-viral ve anti-tümör etki gibi (28). TNF- α Th1 aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynar (29). İBH' da kullanılan anti TNF- α ajanları ile hem solubl, hem de hücreye bağlanmış TNF- α bloke edilir (30-31).

İBH' da biyolojik ajan tedaviler başlangıçta sadece Fistülizan CH' da kullanılmışken, günümüzde refrakter luminal

KONUŞMA METİNLERİ

CH' da, ÜK olgularında, tedaviye dirençli poşitlerde ve ekstraintestinal manifestasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. (32-33)

İBH'da biyolojik ajan kullanım endikasyonları (35)

- Refrakter luminal CH (üst gastrointestinal CH'da dahil)
- Steroid bağımlı CH
- Refrakter fistülizan CH
- Kronik refrakter ÜK
- Akut ağır aktiviteli ÜK
- İBH'nin sistemik manifestasyonlar (Ankilozan spondilit ve sakroileitis,

Pyoderma gangrenosum, Kronik üveit)

- Postoperatif profilaksi
- İndetermine kolit
- Refrakter poşit

Biyolojik ajan tedavilerinin kontrendike olduğu durumlar (32, 35)

- Bu ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Daha önce kontrol edilemeyen infüzyon reaksiyonu varlığı
- Aktif enfeksiyon, abse
- Tüberküloz (kuşkulu aktif TBC, tedavisiz latent TBC)
- Demiyelinizan bir hastalık varlığı (multipl skleroz, optik nöritis vb.)
- Klas III/IV konjestif kalp yetersizliği
- Malignite varlığı/öyküsü
- İntestinal obstrüksiyon
- İndüksiyon tedavisine yanıtızlık, idamede yanıtın azalması ve tedavinin devamının ekonomik olmaması

ANTİ TNF- α AJANLAR

İnfliksimab

İBH tedavisinde ilk kullanılan anti TNF- α blokeri infliksimab olmuştur. İnfliksimab kimerik bir monoklonal antikor (%75 insan, %25 fare) olup, TNF- α 'ya bağlanarak etki gösterir (36). Yarı ömrü 7.7-9.5 gündür, İntravenöz (IV) infüzyon yolu ile 5 mg/kg dozuyla verilir. 0., 2., 6. haftalarda bir yükleme yapıldıktan sonra, 8 hafta ara ile infüzyon tekrar edilir.

İlk kez 1998 yılında, steroid refrakter hastalarda remisyonu sağladığı gösterildikten sonra, orta-şiddetli veya fistülü olan CH için kullanılmaya başlanmıştır (36). Yapılan çalışmalarda, steroid dirençli CH' da remisyon sağladığı ve 1 yıl boyunca kullanımda %58 oranında remisyon devamlılığı olduğu görülmüştür (37). Başka bir çalışmada da tedavinin üçüncü ayında hem abdominal veya perianal fistüllerin kapanmasında etkili bulunmuş hem de kapanan fistüllerin remisyonunun 54 haftalık takipte önemli derecede devam etmesini sağlamıştır (38).

İnfliksimabın ÜK' da da, özellikle konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda etkin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda orta-şiddetli, konvansiyonel tedavilere dirençli ÜK hastalarında, plasebo grubuna göre, 54. haftada klinik yanıt daha iyi olup, kolektomiye gidiş oranı da daha düşük bulunmuştur (37). Bu gün konvansiyonel tedaviye dirençli ve steroid bağımlı ÜK' da kullanılmaktadır. Tedavinin seyrinde İnfliksimaba karşı antikorlar gelişebilir.

Adalimumab

Adalimumab tam humanize, rekombinant teknoloji ile üretilmiş bir anti TNF- α antikorudur. Adalimumab subkutan (SC) olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160 mg olup, 2 hafta sonra 80 ve sonra 40 mg ile 2 haftada bir uygulanan idame tedavisine geçilmektedir (39). Adalimumab tedavisi, CH'da hem İnfliksimab naif orta-şiddetli hastalarda, hem İnfliksimaba yanıtı kaybolmuş hastalarda hem de fistülü olan CH' da remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde

KONUŞMA METİNLERİ

etkili bulunmuştur (40). Adalimumab kullanımında antikor oluşumu, İnfliksimaba göre daha düşüktür (40). Ancak İnfliksimabın fistül iyileştirici etkisi Adalimumaba göre daha güçlüdür. Adalimumab, orta ve şiddetli ÜK' da steroidler, immünmodülatörler gibi konvansiyonel ve diğer anti-TNF' lere refrakter hastalıkta remisyonun başlatılması ve devamında etkili bulunmuş olsa da etkinlik daha önce anti TNF-a kullanılmış hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol TNF- α 'ya bağlanan pegile humanize Fab'dır. Diğer monoklonal antikorlarda olan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye neden olmaz. Pegile edilmiş bir molekül olması nedeni ile uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. Uygulama şekli SC olup 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg şeklindedir. Orta-şiddetli aktiviteli CH' da remisyon indüksiyon ve sürdürülmesi amacıyla kullanılır (41). Sertolizumabın Fc parçası olmaması nedeniyle gebelerde plasentadan aktif olarak transportu olmaz.

Golimumab

TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, genetik mühendisliği kullanılarak insan IgG1 şeklinde üretilmiş ve sonuçta tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan "germline" IgG1 ile uyumludur. İnsan TNF- α için afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir (28). Refrakter ve orta-ağır ÜK vakalarında remisyon indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılması önerilmektedir(13). Başlangıç dozu olarak 200 mg, ardından 2. haftada 100 mg ve daha sonra 4 haftada bir 50 mg şeklinde verilir.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

Vedolizumab

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alpha-4- beta-7 integrini seçici hedefleyip bağırsağa lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Vedolizumab, IV olarak, 0., 2.ve 6. haftalarda 300 mg doz ile yükleme, sonrasında 8 haftada bir 300 mg doz IV infüzyon ile idame olarak uygulanır (42).

Vedolizumab konvansiyonel tedaviye dirençli ya da tolere edemeyen orta-ağır ÜK' lı olgularda remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanılması önerilir. CH' da ise konvansiyonel tedavilere cevapsız yada önceki Anti TNF ye cevapsız hastalarda remisyon indüksiyonu ve idamesinde kullanılması önerilir. (43) Luminal hastalık için kullanılması önerilmektedir. Şimdilik perianal fistül hastalığında yapılan çalışmalarda güçlü kanıt yetersizliğinden dolayı ilk tercih olarak önerilmemektedir(17-44). Ancak daha önceki anti TNF almış ve cevap vermemiş ya da anti TNF kontrendike olan hastalarda başka tedavi seçeneği olmadığından klinisyenin kararına göre verilebilir (17).

Natalizumab

Natalizumab (NZA) selektif bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. NZA selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4-integrinlere karşı bir humanize monoklonal immünglobulin (Ig) G4 antikorunu olup konvansiyonel tedavilere refrakter olan orta-şiddetli CH' ın tedavisinde kullanılmıştır. Bununla birlikte JC virüsünün oluşturduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini arttırdığından sadece ABD'de kısıtlı olarak kullanıma sunulmuştu (45). Artık kullanılmamaktadır.

Ustekinumab

Ustekinumab tam insan IgG monoklonal antikorunu olup CH' da önemli bir inflamatuvar yolak olan interlökin (IL)-12 ve IL-23 aktivitesini bloke ederek etki gösterir (17). Konvansiyonel tedaviye dirençli ya da tolere edemeyen orta-ağır ÜK' lı olgularda remisyon indüksiyonunda ve idamesinde kullanılması önerilir. CH' da ise konvansiyonel tedavilere cevapsız ya da önceki Anti TNF- α ' ya cevapsız hastalarda remisyon indüksiyonu ve idamesinde kullanılması önerilir (46). Perinanal fistül tedavisinde henüz etkinliği verilerin yetersizliği ilk tercih olarak önerilmez (47). Ancak bu uzun soluklu tedavi gerektiren ve zaman içinde tedavilere cevabın kaybolduğu kronik hastalıkta diğer tedaviler yetersiz veya kontrendike ise başka tedavi seçeneği olmadığı için verilebilir.(17)

Doz ayarı kiloya (≤ 55 kg :260 mg, $>55-85$ kg: 390 mg, >85 kg: 520 mg) göre yapılan bir IV yüklemeden sonra 8. haftada 90 mg SC enjeksiyon yapılır ve 12 haftada 1 defa şeklinde devam edilir. 12 haftalık aralıklarda yanıt kaybı olursa tekrar 8 haftalık enjeksiyon sıklığına inilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tofacitinib

Tofacitinib JAKs inhibe eder. CH' da yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili olduğu için çalışma durdurulmuş ve onay henüz alamamıştır. Ancak refrakter orta-ağır ÜK' de önerilmektedir (48).

ANTI TNF TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

Anti TNF- α ve monoklonal antikorlara karşı gelişen immunreaksiyonlar sonucunda çeşitli klinik tablolar ortaya çıkar (49,50).

Bunlar infliksimab uygulaması ile meydana gelen reaksiyonlar akut veya geç reaksiyon şeklinde olabilir. Akut reaksiyon infüzyon başlamasından dakikalar sonra meydana gelir, gecikmiş reaksiyon 1-14 gün arasında görülebilir. Akut reaksiyonlarda wheezing ve deri reaksiyonları meydana gelebilir. Geç reaksiyonlarda miyalji, ateş, yorgunluk, artralji görülebilir. Bu reaksiyonlar serum hastalığı benzeri tip 3 alerjik reaksiyonlardır (51).

Enfeksiyonlar 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- α tedavi ile daha çok mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriosis, nokardiosis, invaziv aspergillozis gibi fırsatçı enfeksiyonlara rastlanır. İBH tedavisinde steroid, immünmodulator ve anti TNF- α ilaçların her biri tek başına ya da birlikte kullanımı bu riski arttırmaktadır. Aktif enfeksiyonu olan, intraabdominal absesi olan olgularda anti TNF- α tedavilerin kullanımı kontrendikedir. Abse drenajından sonra ve enfeksiyon düzeldikten sonra anti TNF- α tedavi uygulanabilir.

Anti TNF- α tedavi esnasında tüberküloz (TBC) riski, özellikle ülkemiz gibi TBC prevalansının yüksek olduğu topluluklarda büyük önem kazanmaktadır. TNF- α granülom oluşumunu kolaylaştırıp, mikobakteriyel enfeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Bu nedenle anti TNF- α tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, TBC reaktivasyonuna yol açacaktır (51). TBC öyküsü, TBC' li bireyle temas anamnezi araştırılmalıdır. PA akciğer grafisi çekilmelidir. Quantiferon testi yapılmalıdır. PPD cilt testi mümkünse immunsupresif ilaç uygulaması öncesi yapılmalıdır. Bu mümkün değilse değerlendirme dikkatle yapılmalıdır. Daha önce TBC öyküsü, temas olasılığı, pozitif cilt testi, PA akciğer grafisinde bulguları olan olgular Göğüs Hastalıkları hekimi görüşürülmeli ve profilaktik izoniazid tedavisi antiTNF tedavisinin 15-30 gün öncesi başlamalı ve 6-9 ay süre ile devam edilmelidir.

Klinisyen anti TNF- α tedavisi esnasında ekstrapulmoner TBC olasılığı konusunda uyanık olmalıdır. Aktif TBC enfeksiyonu saptanan olgularda anti TNF- α tedavi hemen kesilmeli ve antiTBC tedaviye başlanmalıdır.

Anti TNF- α alan hastalarda otoimmün hastalıkların tetiklenebilir. Lupus benzeri sendrom, vaskülitik sendromlar ve psoriasis benzeri cilt lezyonları gelişebilir (51).

Multiple skleroz hastalarında ve demyelinizasyon bulgu ya da semptomu ortaya çıktığında kullanılması kesinlikle kontrendikedir (52).

Anti TNF- α tedavisi kardiyak yetersizliği kötüleştirir. İnfliksimab kalp yetmezliği olanlarda 5mg/kg'dan yüksek dozda kullanılmamalıdır. İleri düzeyde kalp yetmezliği olan kişilerde kullanılması kontrendikedir (53).

Karaciğer toksisitesi nadir olarak bildirilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği hepatit ve kolestaz meydana gelmiş vakalar rapor edilmiştir.

Anti TNF- α kullanan hastaların %19' unda nötropeni epizodu geliştiği, nötropeni gelişenlerin %6'sında ciddi enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir (54).

Gebelikte anti TNF- α ve monoklonal antikor 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 bu ilaçların bebeğe geçtiği bilinmektedir, hatta anne 3. Trimester boyunca anti TNF- α almasa bile doğumda bebeklerin anti TNF- α kan düzeyleri anneninkinden çok daha yüksek bulunmaktadır (55).

KONUŞMA METİNLERİ

Ancak remisyonun devamı gebeliği sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi için gerekli olduğu için tüm anti TNF-a lar ve monoklonal antikolar gebelik kategorileri B olmakla beraber kullanılabilirler.(56)

Anti TNF-a tedavi esnasında en çok kaygılanılan konulardan birisi de malignite gelişimidir. Anti TNF-a tedavi ile solid organ malignitesi (karsinoma) sıklığında artış bildirilmemiştir. TREAT çalışmasında infliksimab tedavisi esnasında malignite rölatif riski 1.1 bulunmuştur. Ancak infliksimab kullanan romatoid artrit olgularında topluma göre lenfoma riskinde 2-4 kat artış bildirilmektedir. Bu olgular izlendiğinde anti TNF-a ajanlarla birlikte immün-modülatör ilaçların birliktelik, yüksek doz ve uzun süreli (3 yılın üzerinde) kullanım saptanmıştır. Son yıllarda infliksimab ve immünmodülatör kullanan genç erişkinlerde hepatosplenik T hücreli lenfoma olguları bildirilmiştir (57). Tüm bu nedenlerle öyküsünde malignite olan olgularda anti TNF-a tedavi bir onkolog ile konsülte edilmeden başlanmamalıdır. Yaş ve cinse uygun malignite taramaları mutlaka yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Tursi A, Elisei W, Picchio M. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting. *European J of Int Med.* 2013;24:852-6.
2. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(5):72-82.
3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases.* 2006;12(suppl_1):S3-S9.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-94. e4.
6. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology.* 2009;43(1):51-7.
7. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2002;31(1):1-20.
8. Williams J, Hughes L, Hallett MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1990;31(2):187-93.
9. Rao SSC, Read N, Davison P, Bannister J, Holdsworth C. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1987;93(6):1270-5.
10. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2007;25(1):3-12. 71.
11. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews.* 2014;13(1):24- 30.
12. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein G. Clinical Pharmacology of 5 Asa Compounds In Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 102(7):512-21.
13. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2022, 2-17
14. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940-87.
15. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2011;106(4):644-59.
16. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM. Budesonide For Induktion of Remission In Crohn's Disease. *Cochrane Database Sydt Rev.*2008;12:182- 91.
17. Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2020, 4-22
18. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for

KONUŞMA METİNLERİ

- inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(4):630-42.
19. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(18):981-7.
 20. Kandel A, Fraser A, Korelitz B, Brensinger C, Lewis J. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5.
 21. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2004;33(2):407-20, xi.
 22. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A Comparison of Methotrexat With Placebo for The Maintenance of Remission In Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2000;28:432-7.
 23. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, Muckadell OSd, Williams N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(13):845-50.
 24. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1587-92.
 25. Epstein AA, Kremer JM, Siegel E. Applying biologic therapies to the management of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:577.
 26. Siegel J. Biosimilars in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015: 522-9.
 27. Keystone E, O'air MA. Interleukin-6 inhibition. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:485-91.
 28. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492-510.
 29. Kozuch PL, Hanauer SB. General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2006;35(4):757-73.
 30. Danase S. Mechanisms of Action of Infliximab In Inflammatory Bowel Disease: An Anti-Inflammatory Multitasker. *Dig Liv Dis* 2008; 40:225- 8.
 31. Watts TH. TNF/TNFR Family Members In Costimulation of T Cell Responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 68-74.
 32. Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007;133(1):312-39.
 33. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPCotACo. Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(2):465-83.
 34. Travis S, Stange E, Lémann M, Øresland T, Bemelman W, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008;2(1):24-62.
 35. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1182-97
 36. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129-35.
 37. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
 38. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):876- 85.
 39. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for mainte-

KONUŞMA METİNLERİ

- nance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232- 9.
40. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
 41. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease-subgroup results from a placebo controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(2):185-93.
 42. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1593-601. e2.
 43. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
 44. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis* 2018;12:621-6.
 45. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368
 46. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-60.
 47. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2017;152:S185.
 48. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;377:496-7.
 49. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics In The Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-29.
 50. Desai S, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Prac&Res Cli Rheu* 2006; 20: 757-90.
 51. 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.
 52. Mohan N, Edward's ET, Cupps TR, et al. Demyelination Occuring During Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy For Inflammatory Artritides. *Arthritis Rheum*.2001;44:2862-9.
 53. Gabriel SE, Oliverio PJ, Sandberg G et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition: A Part Of The Solution Or A Part of The Problem of Heart Failure In Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;4:153-61.
 54. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia In Patients Receiving AntiTumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis care res(hoboken)*. 2010;62:764-9.
 55. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental Transfer of AntiTumor Necrosis Factor Agents In Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92
 56. Sherman Picardo, Cynthia H. Seow. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 44-45 (2020)
 57. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High Incidence of Inflammatory Bowel Disease In Australia: A Prospective Population Bsed Ustralian Incidence Study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550-6.

KONUŞMA METİNLERİ

KOAH ALEVLENME SEBEPLERİ VE TEDAVİSİ

CENGİZ BURNİK

KONYA ŞEHİR HASTANESİ, GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlaması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

KOAH; dinamik, yaşam boyu süren ve birikerek artan çeşitli gen-çevre etkileşimlerinin sonunda oluşan, hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok kompleks, hastadan hastaya ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösterebilen heterojen bir hastalıktır.

Bu hastalıkta en sık görülen semptomlar dispne, öksürük ve balgamdır.

KOAH genellikle orta-ileri yaş grubunda ortaya çıkar ve yavaş bir ilerleme gösterir.

KOAH genellikle komorbiditelerle birlikte (kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri).

KOAH alevlenme tanımı:

Hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek belirgin, akut olaylar olarak tanımlanabilir.

Hafif atak: Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta

Orta atak: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta

Ağır atak: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta

KOAH alevlenme sebepleri

KOAH alevlenmeleri esas olarak solunum yolu viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar, hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörlerde alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini artırabilir. Viral enfeksiyonlar içerisinde en sık izole edilen virüsün rinovirüs olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha fazla sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hava kirliliğinin alevlenmelerdeki önemine binaen ince taneciklere (PM 2.5) kısa süreli maruziyetin de akut alevlenmelere neden olduğu bildirilmiştir.

KOAH alevlenmelerinde tedavi yaklaşımı

KOAH alevlenmesinin tedavisinde en fazla bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerden oluşan farmakolojik tedavi uygulanmaktadır. Bazı durumlarda tedaviye rağmen hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir.

Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve pürülan balgam semptomları varsa antibiyotik tedavisi başlanması önerilir.

KOAH alevlenmesini azaltan tedaviler:

- Bronkodilatörler (LABA, LAMA, LABA+LAMA)
- Kortikosteroid içeren tedaviler (LABA+İKS, LABA+LAMA+İKS)
- Antienflamatuvarlar (steroid olmayan) (Roflumilast)
- Antienfektifler (aşılar, uzun dönem makrolidler)
- Mukoregülatörler (N-asetilsistein, karbosistein)
- Diğerleri (sigaranın bırakılması, rehabilitasyon, D vitamini, akciğer volum azaltılması)

KONUŞMA METİNLERİ

Hastaneye yatış için olan değerlendirmede potansiyel endikasyonlar

- İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum hızı, azalmış oksijen satürasyonu, konfüzyon, uykuya meyilli olma
- Akut solunum yetmezliği
- Yeni fizik bulguların ortaya çıkması (siyanoz, periferik ödem)
- Alevlenmelerin başlangıçta uygulanan medikal tedaviye cevap vermemesi
- Ciddi komorbiditelerin bulunması (kalp yetmezliği, yeni oluşan aritmiler)
- Yetersiz ev desteği

KAYNAKLAR:

1. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A ve ark. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.
2. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Access: 25.NOV.2020].
3. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E ve ark. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med. 2004;98(2):99-107.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.
5. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı, 2021. Web sitesi: <https://toraks.org.tr/site/community/news/10329> (Erişim tarihi: 26.05.2021).

KONUŞMA METİNLERİ

ASTIM TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLAR

ENGİN AYNACI

İSTANBUL BEYKENT ÜNİVERSİTESİ

Giriş

Astım; ana patolojik özellikleri, değişken hava akımı sınırlamasından ve bronş aşırı duyarlılığından sorumlu olan hava yolu inflamasyonu ve remodelingini içeren çok yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır (1,2).

Şu anda dünya çapında 300 milyondan fazla insan astım hastasıdır. Bu sayının önümüzdeki yıllarda daha da artması muhtemeldir (3,4). Astımı olan çoğu hastada, standart inhale tedaviler kullanılarak iyi bir hastalık kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte astımlı bireylerden oluşan küresel popülasyona dahil edilen hastaların yaklaşık %5-10'u kontsüz ve tedavisi zor astımın çeşitli alt tiplerini deneyimlemektedir (5).

T2 Astım

Tip 2 inflamasyon hava yolu eozinofilisi ile ilişkili olup astım hastalarının yaklaşık olarak yarısında tanımlanmıştır (6,7). T2 astım tabiri hem alerjik (atopik) eozinofilik hem de nonalerjik eozinofilik astımı içerir (8).

TH2 hücreleri ve innate lenfoid hücreler, tip 2 sitokin üretimini kontrol eden GATA3 transkripsiyon faktörünü eksprese ederek tip 2 inflamasyonda rol oynar. IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinler; eozinofil, bazofil, mast hücrelerini aktive eder. Sonuçta ise hava yollarında mukus üretimi artışı, yapısal değişiklikler ve bronş duyarlanması gelişir (9,10).

Alerjik astımda alerjenlere karşı IgE bağımlı duyarlanma söz konusudur. B hücrelerinden salınan IgE, mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanarak bu hücreleri aktive eder ve bu patogenez alerjen spesifiktir (10). Alerjik astımda aile öyküsü olağan olup daha çok çocukluk çağında başlar. Nonalerjik eozinofilik astım ise genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen; atopi olmaksızın kronik rinosinüzit, nazal polip eşlik edebilen tiptir. T2 sitokinler burada da önemli rol oynar (7,10).

Non-T2 Astım

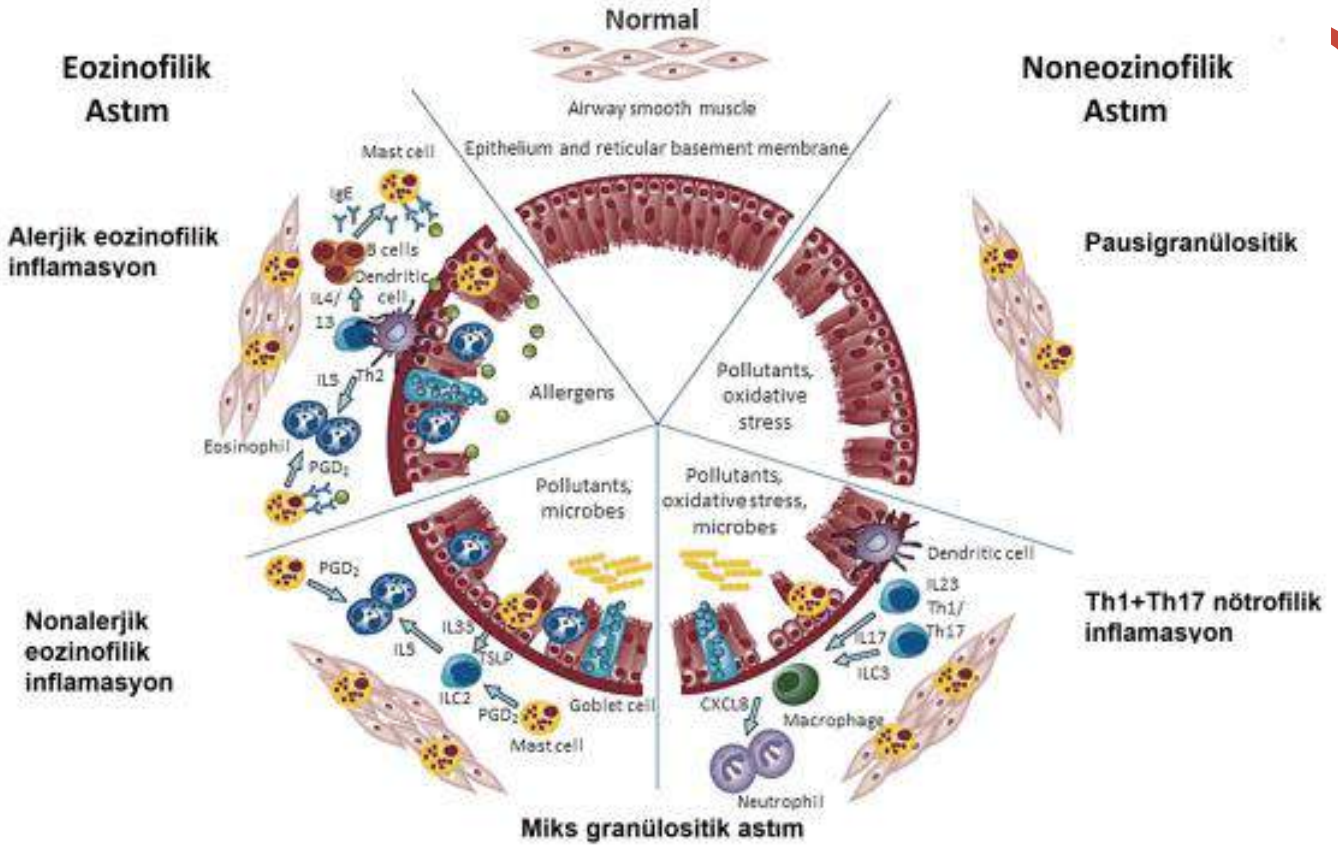
Patogenezinde havayolu eozinofilisi sınırlı olup sıklıkla nötrofil hakimiyetiyle karakterize astım fenotipidir. Daha çok ağır hastalık formlarından muzdarip hastalar bu gruptadır (11). Non-T2 astım hava yollarında Nötrofilik, miks ya da paucigranülositik inflamasyonu kapsar. Bu inflamasyon T1 ve Th17 hücrelerin aktivasyonu ile oluşsa da altta yatan mekanizmalar net şekilde anlaşılamamıştır.

Hastalık grubu heterojendir. Obesite, solunum yolu infeksiyonları, sigara ve iritanların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalar inhale kortikosteroidlere daha az yanıt verirler. Daha az alerjiktirler ve ileri yaşta tanı alırlar (7).

Ne zaman biyolojik tedaviler düşünülmeli?

T2 astım fenotipinde yüksek doz inhale kortikosteroid ile birlikte uzun etkili beta agonist tedavisi altındaki hastalarda; tedavi uyumunun ve inhale tekniğinin doğruluğuna, komorbid durumların (uyku apnesi, reflü gibi) tedavi edilmesine ve çevresel faktörlerin (sigara, mesleki maruziyetler, ortam kirliliği vs.) ortadan kalkmasına rağmen kontrol altına alınamayan ya da bu tedaviler altında takipte inhale kortikosteroid dozu düşürülemeyen- kontrolü bozulan astımda biyolojik ajanlar düşünülmelidir. İnhaler teknik ve hastanın uyumu düzeldiğinde belirgin iyileşme gösteren olgular tedavisi zor astım tanımına girer ve ağır astım olarak olarak sınıflandırılmamalıdır (12,13).

KONUSMA METİNLERİ



Şekil 1. immünotopatolojik özellikler (Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet 2018; 391: 783e800)

T2 hedefli tedaviler

Omalizumab

Omalizumab, humanize Anti-IgE antikordur ve astımda ilk onaylanan biyolojik ajandır. Serbest IgE'ye bağlanarak etkinlik gösterir (14).

Omalizumab, GINA basamak 4/5 tedavisi altında, kalıcı bir alerjene karşı belgelenmiş duyarlılığa rağmen kontrol edilemeyen, IgE kaynaklı orta ya da şiddetli alerjik astımı olan yetişkinlerde onaylanmıştır (13). Omalizumab'a iyi astım yanıtının potansiyel belirleyicileri değerlendirildiğinde (13):

- Temel IgE seviyesi, yanıt olasılığını tahmin etmemektedir.
- Kan eozinofilleri 260/µl veya FeNO \geq 20 ppb olduğunda alevlenmelerde daha büyük bir azalma gözlemlenmektedir.
- Çocuklukta başlayan astım veya alerjen kaynaklı semptomları düşündüren klinik öykü tedaviye yanıt açısından diğer potansiyel durumlardır.

Şiddetli alerjik astımı olan hastalarda gözlemsel çalışmaların bir meta analizinde, alevlenme oranında %59 azalma, idame sistemik steroid alan hastaların oranında %41 azalma ve semptom kontrolünde önemli bir iyileşme olmuştur (15). Nazal polipozisli hastalarda da omalizumab subjektif ve objektif sonuçları iyileştirmiştir (16). Gebelikte de omalizumabın kayıt çalışması, konjenital malformasyon riskinde artış olmadığını saptamıştır (17).

Potansiyel yan etkileri enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ~%0.2 hastada anafilaksidir. Önerilen başlangıç denemesi ise en az 4 aydır (13). Omalizumabın gerçek hayattaki terapötik etkinliği, uzun vadeli çok iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile bir arada bulunur (18).

Mepolizumab

İnterlekin 5 (IL-5), temelde Th2 lenfosit ve innate lenfoid hücreler (ILC)-2 tarafından üretilir. Eozinofillerin aktivas-

KONUŞMA METİNLERİ

yonu, üretimi ve yaşam döngüsünde görev alan başlıca sitokindir. Anti-IL-5 ajanlar eozinofilik hava yolu inflamasyonunu IL-5 yolağı üzerinden baskırlar (19,20). Mepolizumab, 2015 yılında FDA tarafından şiddetli astım tedavisi için onaylanan ilk anti-IL-5 antikordur. Basamak 4/5 tedavisine rağmen kontrolsüz eozinofilik astımı olan ve kan eozinofil sayısı ilk uygulama sırasında ≥ 150 hücre/ μL ya da önceki yılda ≥ 300 hücre/ μL ve son bir yılda sistemik steroid gerektiren en az 2 astım alevlenmesi olan hastalarda endikedir. Mepolizumab, 28 günde bir 100 mg sabit dozda deri altı enjeksiyonla uygulanır (21,22). Kontrolsüz eozinofilik astım için mepolizumabı değerlendiren çalışmalarda; alevlenmelerin sayısı, sistemik kortikosteroid kullanımı, acil servis başvurusu ve hastaneye yatışlar açısından belirgin bir azalma ve astım kontrolleri ile solunum fonksiyon parametrelerinde de iyileşme gösterilmiştir (23,24).

Araştırmalarda mepolizumaba yanıt tahmininin en önemli belirteçlerinin önceki yıl alevlenme oranı ve başlangıç periferik kan eozinofil sayısı olduğunu vurgulanmaktadır. 4 aylık tedavi sonrası değerlendirme önerilir (23,24). Yan etki açısından güvenli bir profile sahip olsa da yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, yorgunluk, grip semptomları, idrar yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, kaşıntı, egzama ve kas spazmları yer alır (24,25).

Reslizumab

Reslizumab, IL-5'e yüksek afinite ile bağlanan, 2016 yılında onaylanmış monoklonal antikordur (26). Mepolizumaba benzer bir etki mekanizmasıyla reslizumab, dolaşımdaki kan eozinofil düzeylerini düşürür (27). Yüksek dozlarda inhale kortikosteroide ek başka bir inhaler bronkodilatör ile tedaviye rağmen kontrolsüz kalan ve şiddetli eozinofilik astımı olan 18 yaş üzerindeki hastalar için onaylanmıştır. >400 eozinofil/ μL olan ve önceki 12 ayda astım alevlenmesi öyküsü olan hastalarda endikedir (28). 3 mg/kg dozunda 28 günde bir intravenöz olarak uygulanır. Mepolizumaba benzer şekilde reslizumabı değerlendiren çalışmalar; yüksek kan eozinofil düzeyleri olan hastalarda astım alevlenmelerinin sayısında azalma, astım kontrolü ve akciğer fonksiyon parametrelerinde iyileşme göstermiştir (27). Reslizumabın güvenlik profili 24 aya kadar değerlendirilmiş olup herhangi bir parazitik ve fırsatçı enfeksiyon bildirimi olmaksızın minör yan etkileri ortaya çıkarmıştır. En sık görülen yan etkiler arasında öksürük, baş dönmesi, kaşıntı, deri döküntüsü ve yorgunluk yer alır (29). Bununla beraber kanıtlanmış klinik etkinliğine rağmen intravenöz formülasyon, mepolizumab/benralizumab ile karşılaştırıldığında uygulama kolaylığı açısından dezavantajdır (24).

Benralizumab

Mepolizumab ve reslizumabtan farklı olarak benralizumab, ikili bir etki mekanizması ile karakterize edilir. Eozinofiller ve bazofiller üzerinde ekspres edilen IL-5Ra'nın a-alt birimine daha yüksek afinite ile bağlanarak IL-5'e karşı rekabetçi bir inhibitör gibi davranır (30). ≥ 300 kan eozinofili/ μL olan 18 yaş üzerindeki hastalarda kontrolsüz şiddetli eozinofilik astım için ek tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır (31). 30 mg benralizumab dozu, ilk 3 uygulama için 28 günde bir ve daha sonra 56 günde bir subkutan olarak enjekte edilir. Benralizumabla ilgili yapılmış iki büyük çalışma olan SIROCCO ve CALIMA çalışmalarında eozinofil düzeyi $\geq 300/\mu\text{L}$ olan ağır astım hastalarında yıllık atak sayısını azalttığı FEV1 de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (12,32).

BORA çalışması, benralizumab kullanımının uzun vadeli güvenlik ve tolere edilebilirlik ile ilişkili olduğunu belgelemiştir. En sık bildirilen yan etki viral üst solunum yolu enfeksiyonları (%15) olmuştur (33).

Dupilumab

Tamamen insan IgG4 monoklonal antikordur. IL-4 ve IL-13'ün ikili reseptör antagonisti gibi davranır. IL-4 reseptörünün a alt birimini spesifik olarak tanır ve bağlanır. Böylece hem IL-4 hem de IL-13'ün biyolojik etkilerini inhibe eder (34,35).

2018 yılında onaylanmış bir monoklonal antikordur. Dupilumab, artan kan eozinofilleri ve/veya yükselmiş FeNO ile karakterize tip 2 inflamasyonlu astımlı hastalarda GINA basamak 4/5'te 12 yaş üzerinde ek idame tedavisi olarak ruhsatlandırılmıştır. Dupilumab; her biri 200 mg'lık iki enjeksiyonluk (toplam 400 mg) bir başlangıç dozunda, ardından 14 günde bir 200 mg'lık bir enjeksiyon veya 600 mg'lık bir başlangıç dozunda (14 gün arayla her biri 300 mg'lık iki enjeksiyon) subkutan olarak uygulanır. İkinci rejim sistemik steroid bağımlı olan veya atopik dermatiti olan astımlı denekler için önerilir. Dupilumab ayrıca orta ila şiddetli atopik dermatit ve nazal polipozis için endikedir (36,24).

LIBERTY ASTHMA QUEST çalışması, kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olan astımlı hastalarda dupilumabın astım

KONUŞMA METİNLERİ

alevenmelerini %65'ten fazla azaltabildiğini ve FEV1'i 200 mL'den fazla artırabildiğini göstermiştir (4, 37,4). Dupilumab oldukça güvenlidir ve bazı hastalarda bu biyolojik ilaç konjonktivit veya belirgin bir kan eozinofilisini indükleyebilirse bile çoğu durumda belirgin sonuçlar olmaksızın birkaç ay içinde kendiliğinden düzelme eğilimi gösterir (34). Dupilumab ayrıca atopik dermatit ve nazal polipozis gibi ilgili astım komorbiditelerinin tedavisinde de çok etkilidir (38).

Tezepelumab(Anti- TSLP)

Targeting thymic stromal lymphopoietin (TSLP) hava yolu epitelinde alerjenler ve proinflamatuvar tetikleyicilere bağlı olarak üretilmektedir (39).

Tezepelumab, astım patofizyolojisinde yer alan çoklu süreçlerde rol oynayan bronşiyal epitel hücresi kaynaklı bir alarmin olan dolaşımdaki TSLP'ye bağlanarak etki gösterir. Son 1 yılda sık alevlenme olan ağır astım hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olarak tedavide düşünülebilir. Ayrıca yüksek T2 belirteçleri olmayan hastalarda da anti-TSLP düşünülebilir. 12 yaş ve üzeri için 4 haftada bir subkutan enjeksiyonu 210 mg uygulanır (13).

Şiddetli alevlenmeleri olan şiddetli astım hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda: Tezepelumabın, alerjik durumdan bağımsız olarak şiddetli alevlenmelerde %30-70 oranında azalma ve beraberinde yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonu ve semptom kontrolünde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Daha yüksek bazal kan eozinofilleri veya FeNO ile daha iyi klinik sonuçlar arasında açık bir korelasyon saptanmıştır. Ancak idame sistemik steroid alan hastalarda anti-TSLP, plaseboya kıyasla sistemik steroid dozunun azalmasına yol açmamıştır. Henüz tezepelumabın ekstrapulmoner komorbiditeler üzerinde bir etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur (40,41).

Anti-TSLP'ye iyi astım yanıtının potansiyel belirleyicileri:

Daha yüksek kan eozinofilleri (güçlü öngörü) ve yüksek FeNO seviyeleridir (13).

Yan etkiler aktif kullanan ve plasebo grupları arasında benzer olup genellikle Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Anafilaksi nadirdir. Önerilen başlangıç deneme süresi en az 4 aydır (13).

Tablo 1. Ağır astımda (Tip 2 fenotip) tedavi onayı almış biyolojik ajanlar.

İlaç	Mekanizma	Endikasyon	Pozoloji
Omalizumab	Anti-IgE	> 6 yaş (ülkemizde: > 12 yaş), ağır alerjik astım Total IgE \geq 30 IU/mL ve Perennial alerjenlere karşı spesifik IgE veya deri testi pozitifliği	Kilo ve IgE düzeyine göre iki-dört haftada bir SC
Mepolizumab	Anti-IL-5	> 6 yaş, ağır eozinofilik astım (ülkemizde: > 18 yaş), Kan eozinofili \geq 150-300 hc/ μ L Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	100 mg dört haftada bir SC
Reslizumab	Anti-IL-5	> 18 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili \geq 400 hc/ μ L veya steroid bağımlı astım	3 mg/kg dört haftada bir IV
Benralizumab	Anti-IL-5R	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili \geq 300 hc/ μ L Son 1 yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	30 mg İlk üç doz dört haftada bir sonra Sekiz haftada bir SC
Dupilumab	Anti-IL-4R	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili > 150 hc/ μ L Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	300 mg iki haftada bir SC
Tezepelumab	Anti-TSLP	Son 1 yılda sık alevlenme olan ağır astım hastalarında ***Non T2 Fenotipte de düşünülebilir.	4 haftada bir SC 210 mg

Kaynaklar

KONUŞMA METİNLERİ

1. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* (2015) 1:15025. 10.1038/nrdp.2015.25
2. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, De Luca E, Giorgis V, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol* (2019) 46:101294. 10.1016/j.smim.2019.101294
3. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* (2012) 12:204. 10.1186/1471-2458-12-204
4. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol.* 2020;11:603312
5. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. SANI network. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2019) 7:1462–8. 10.1016/j.jaip.2018.10.016
6. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74: 1835-51
7. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16:45–56
8. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95
9. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65
10. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. MABs. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: Current status and future prospects. 2018;10: 34-45
11. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* (2017) 38:942–54. 10.1016/j.it.2017.07.003
12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA Study Investigators. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor a monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022
14. D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D'Amato M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2004; 3:227-9
15. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2702-2714
16. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595-605
17. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412
18. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med* (2017) 130:55–60 10.1016/j.rmed.2017.07.013
19. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019; 68: 158-66
20. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
21. European Medicines Agency. Nucala. EMEA/H/C/003860-N/0027.2015. Accessed 1 Jun 2021
22. US Food and Drug Administration. NUCALA (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use. 2015
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
24. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):12
25. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb

KONUŞMA METİNLERİ

study. Clin Ther. 2016;38(9):2058–2070

26. Egan R, Athwal D, Bodmer M, Carter J, Chapman R, Choua CC, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 2011;49:779–790.
27. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma. *Chest*. 2016;150(4):799–810
28. US Food and Drug Administration. CINQAIR (reslizumab) injection, for intravenous use. Reference-ID:3906489.2016.
29. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;5:1572–1581
30. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5Ra with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):113–118
31. US Food and Drug Administration. FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use. Reference-ID:4181236.2019
32. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO Study Investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–27
33. Busse ER, Bleecker JM, FitzGerald GT, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* (2019) 7:46–59. 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
34. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* (2020) 395:371–83. 10.1016/S0140-6736(19)33005-3
35. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* (2020) 50:5–14. 10.1111/cea.13491
36. European Medicines Agency. Dupinex: EMEA/H/C/004390. 2018. Accessed 4 Jun 2021
37. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe K, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* (2018) 378:2486–96. 10.1056/NEJMoa1804092
38. Seegraber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* (2018) 11:467–74. 10.1080/17512433.2018.1449642
39. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 179.
40. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936–946
41. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800–1809

KONUŞMA METİNLERİ

ARNİ PRATİK BİLGİLER

KÜRŞAT AKBUGA

TOBB ETU HASTANESİ KARDİYOLOJİ BÖLÜMÜ

Kalp yetmezliği yapısal veya işlevsel bir nedenden dolayı kardiyak ventrikülün kan doldurma veya fırlatma yeteneğini kaybetmesiyle karakterize klinik bir sendromdur (1,2)the burden of heart failure has increased to an estimated 23 million people, and approximately 50% of cases are HF with reduced ejection fraction (HFrEF. Kalp yetmezliği mekanizmasını incelediğimizde; Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistem (SSS) vazokonstriksiyon ve sıvı tutulumuna yol açarken, miyokard tarafından salınan natriüretik peptidler (NP) vazodilatasyonu ve diürezis artırır (3,4).

Son yıllarda artan ilgi ile yaklaşık kırk yıldır NP sisteminin kalp yetmezliğinin (KY) gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkileri araştırma konusuydu. Bu yolağı kullanan ilaçlar, RAAS ve SSS inhibisyonunu değil ama KY'de bozulan nörohumoral regülasyonun yeniden dengelenmesi üzerine etki ederek KY tedavisinde paradigma değişimine neden oldular (5).

Metabolize edilmeleri neprilisin adlı metalloproteinaz tarafından kontrol edilen NP'ler kardiyak seviyede diürez, natriürez ve azaltılmış kardiyak yeniden şekillenme etkileri vardır. Neprilisin NP, bradikinin ve adrenomedullin gibi endokjen vazokatif peptidleri yıkan bir endopeptidaz olarak bilinmektedir. Dolayısıyla neprilisin inhibisyonu ile KY'de vazokonstriksiyon, sodyum tutulumu ve diğer maldaptif mekanizmalardan sorumlu nörohumoral sistemin aşırı aktifleşmesi engellenmiş olmaktadır (6). On yıllar süren araştırmalar sonucunda ilk neprilisin inhibitörü olan sakubitril bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) – valsartan- ile KY tedavisinde yüksek etkinlik göstermiştir. Özet olarak sakubitril- valsartan (SAK-VAL) ile eskiden kabul gören sadece RAAS ve SSS blokajına ek olarak endojen NP artışı sağlanmıştır. KY'deki bu yeni tedavi paradigması nörohumoral modülasyon olarak adlandırılmıştır (7) a beta-blocker (BB).

SAK-VAL, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisinde onay almış ilk Angiyotensin Reseptör–Neprilisin inhibitörü (ARNİ)'dir. Enalapril ile kıyaslandığında SAK-VAL KY semptomlarında, kardiyovasküler ölüm veya KY nedenli hastane yatışlarında azalma ile birlikte artmış yaşam kalitesine neden olmuştur (8). Gerçek yaşam verileri incelendiğinde, SAK-VAL enalapril ile kıyaslandığında artmış hayatta kalma ve azalmış KY'ye bağlı hastaneye yatışla ilişkili bulunmuştur (9).

ÇALIŞMALARIN ÖZETLERİ

PARAMOUNT TRIAL

Randomize, paralel gruplu, çift-kör, çok merkezli faz 2 çalışmasıdır. Katılımcılar NYHA (Newyork Heart Association) sınıf 2-3, ejeksiyon fraksiyonu (EF) > %45, NT-proBNP > 400 pg/ mL olacak şekilde seçilmiştir. Tedavi grubuna ARNI 200 mg günde iki kez, kontrol grubuna valsartan 160 mg günde iki kez verilmiştir. Primer sonlanım noktası NT-proBNP'deki değişim ve başlangıçtan 12. haftaya kadar olan sol ventrikül duvar kitlesi değişimidir. Çalışma sonucuna göre ARNI kolunda daha düşük NT-proBNP seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca ilaç iyi tolere edilmiştir. En sık olumsuz yan etki ise ilaçla hipotansiyon gelişmesidir (10).

PARADIGM-HF TRIAL

Randomize çift-kör bu çalışmaya 8442 tane NYHA sınıf 2-3 veya 4, EF <%40 hasta dahil edilmiştir. Çalışma koluna ARNI 200 mg günde iki kez, kontrol koluna enalapril 10 mg günde iki kez verilmiştir. Birincil sonlanım noktası KY'ye bağlı hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenli ölümlerin birleşimidir. Çalışma sonucuna göre ARNI enalapril'e göre ölüm riskini azaltmada ve KY'ye bağlı hastaneye yatışları önlemede üstün bulunmuştur (11).

KONUŞMA METİNLERİ

TRANSITION TRIAL

Çalışma randomize, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmadır. Bu çalışma ile, akut kalp yetmezliği hastalarının hastanede stabilize edildikten sonra SAK-VAL tedavisine taburculuktan hemen önce veya hemen sonra başlanmasının uygulanabilir olduğu gösterilmiş, aynı zamanda hastaların yarısında hedef doza 10 hafta içinde ulaşılmıştır (12).

PIONEER- HF TRIAL

Hemodinamik stabilizasyon sağlandıkta sonra akut kalp yetmezliği hastalarında yapılan bu randomize çalışmada SAK-VAL ile enalapril karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil etkinlik sonlanım noktası zamana bağlı NT-proBNP'deki değişimin başlangıç, 4. ve 8. haftalarla karşılaştırılmasıdır. SAK-VAL grubunda NT-proBNP'deki azalış anlamlı olarak belirgin izlenmiştir. İstenmeyen etkiler her iki grupta da benzer bulunmuştur (13).

PARAGON- HF TRIAL

SAK-VAL'in korunmuş EF'li kalp yetmezliğindeki etkinliğinin incelendiği bir çalışmadır. Çalışmaya katılan hastaların EF'si > %45'tir. Yaklaşık beş bin hasta SAK-VAL ve sadece valsartan gruplarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası KY'ye bağlı hastaneye yatış ve kardiyovasküler nedenli ölümlerin birleşimidir. Çalışma sonucuna göre SAK-VAL korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında birincil sonlanım açısından üstün bulunmamıştır (14).

EVALUATE- HF TRIAL

Randomize, çift-kör bu çalışmada SAK-VAL ile enalapril kalbin hemodinamikleri ve yeniden şekillenme üzerine etkileri açısından incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası başlangıçtan 12. Haftaya kadar olan merkezi aort sertliğinin derecesidir. Sonuç olarak SAK-VAL ile enalapril karşılaştırıldığında merkezi aort sertliğinde değişim izlenmemiştir (15).

PROVE- HF TRIAL

Bu çalışmanın amacı SAK-VAL ile tedavi edilen düşük EF'li KY hastalarında NT-proBNP değişikliklerinin kardiyak hacim ve fonksiyon ölçümlerindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını belirlemektir. SAK-VAL ile tedavi edilen düşük EF'li KY hastalarında yapılan bu keşif çalışmasında, NT-proBNP konsantrasyonundaki azalma, 12 ayda kardiyak hacim ve fonksiyon belirteçlerindeki iyileşmelerle zayıf ancak önemli ölçüde ilişkiliydi. Gözlenen ters kardiyak yeniden şekillenme, düşük EF'li KY hastalarında sakubitril-valsartanın etkileri için mekanik bir açıklama sağlayabilir (16) treatment with sacubitril-valsartan reduces N-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-proBNP).

KLAVUZ ÖNERİLERİ

ARNİ Avrupa Kalp Cemiyeti 2021 klavuzundan sınıf I-B düzeyiyle düşük EF'li KY hastalarında önerilmektedir. Klavuz anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ADE-İ) halen sınıf I-A ile önermektedir (17). Amerikan Kalp Cemiyeti 2022 klavuzu ise ARNİ'yi sınıf I-A ile önermektedir ve ADE-İ'yi ise yine sınıf I-A ile fakat ikinci planda önermektedir(18). Kanada Kalp Yetmezliği klavuzu ise 2021 yılında ARNİ'nin ADE-İ'ye üstünlüğünden bahsetmiş olmakla birlikte bir tedaviyi diğerinin önüne geçirmemiştir(19).

Kaynaklar

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2020 Aug;324(5):488–504.
2. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365–71.
3. Cuthbert JJ, Pellicori P, Clark AL. Cardiovascular Outcomes with Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: Emerging Clinical Data. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:715–26.
4. Fu S, Chang Z, Luo L, Deng J. Therapeutic Progress and Knowledge Basis on the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. Curr Top Med Chem. 2019;19(20):1850–66.
5. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond). 2016 Jan;130(2):57–77.
6. Salazar J, Rojas-Quintero J, Cano C, Pérez JL, Ramírez P, Carrasquero R, et al. Nephilysin: A Potential Therapeutic Target of Arterial Hypertension? Curr Cardiol Rev. 2020;16(1):25–35.

KONUŞMA METİNLERİ

7. Silva-Cardoso J, Brás D, Canário-Almeida F, Andrade A, Oliveira L, Pádua F, et al. Neurohormonal modulation: The new paradigm of pharmacological treatment of heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2019 Mar;38(3):175–85.
8. Fabris E, Merlo M, Rapezzi C, Ferrari R, Metra M, Frigerio M, et al. Sacubitril/Valsartan: Updates and Clinical Evidence for a Disease-Modifying Approach. *Drugs*. 2019 Sep;79(14):1543–56.
9. Pathadka S, Yan VKC, Li X, Tse G, Wan EYF, Lau H, et al. Hospitalization and Mortality in Patients With Heart Failure Treated With Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril: A Real-World, Population-Based Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:602363.
10. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Oct;380(9851):1387–95.
11. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep;371(11):993–1004.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kopalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug;21(8):998–1007.
13. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(6):539–48.
14. Solomon SD, McMurray JJ V, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct;381(17):1609–20.
15. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep;322(11):1077–84.
16. Januzzi JLJ, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Sep;322(11):1085–95.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep;42(36):3599–726.
18. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May;145(18):e895–1032.
19. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021 Apr;37(4):531–46.

KONUŞMA METİNLERİ

RİVAROKSABAN ARTILAR EKŞİLER

GANBAR MAMMADOV

İEÜ MEDICAL POINT HASTANESİ

AF'nin oldukça yaygın olduğu kabul edilmektedir. 2016 yılında, dünya genelinde 43.6 milyon kişide yaygın AF/AFL görülmüştür. ATRIA çalışmasında ABD popülasyonundaki tahmini prevalansı yaklaşık %1 saptanmıştır. Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında AF prevalansının yaklaşık %1.25 olduğu saptanmıştır. AF görülme sıklığı yaşla artar. 60 yaş üzerinde %2-4 oranında görülürken, 75 yaş üzerinde görülme sıklığı %11'dir. 2050 yılı itibarıyla AF prevalansının yaklaşık 2.5 kat artması beklenmektedir. AF hastaları için koruma inmeyi önleme, böbrek fonksiyonlarını koruma, kanama riskini azaltma, kardiyovasküler ölümü azaltma anlamına geliyor. AF hastalarında inme riskini ön görmede CHA₂DS₂-VASc skora sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1) (1). CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 olması inme riskinin yüksek olduğunu ve antikoagülasyon gereksinimi olduğunu gösterir. Antikoagulan olarak VKA ve NOAK'lar kullanılmaktadır. Dar terapötik aralığın olması, diyetle ve diğer ilaçlara sık etkileşim olması ve düzenli koagülasyon takibi gereksinimi VKA'ların kullanımını kısıtlar. Klavuzlarda INR terapötik aralığında geçen sürenin düşük olduğu (örn. TTR <%70) VKA kullanan hastalarda NOAK'a geçiş önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda NOAK'ların varfarine kıyasla güvenilirlik ve etkililik açısından non-inferior olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1. CHA₂DS₂-VASc skora sistemi

Madde	Puan	CHA ₂ DS ₂ -VASc	1 yıllık inme riski oranı oranı
C - Konjestif kalp yetersizliği*	1	9	%23.64
H - Hipertansiyon	1	8	%22.38
A - Yaş ≥ 75	2	7	%21.50
D - Diabetes mellitus	1	6	%19.74
S - Önceki inme, GlA veya sistemik embolizm	2	5	%15.26
V - Vasküler hastalık	1	4	%9.27
A - Yaş 65-74	1	3	%5.92
Sc - Kadın cinsiyet	1	2	%3.71
		1	%2.01
		0	%0.78

AF nedenli antikoagulan kullanan hastalarda ise kanama riskini ön görmede **HAS-BLED** skora sistemi kullanılır (Tablo 2) (2). HAS-BLED ≥ 3 olması, kanama riskinin yüksek olduğunu gösterir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 2 . HAS-BLED skorum sistemi

Risk faktörleri ve tanımlamaları	Puan
H Kontrol edilemeyen hipertansiyon (SKB >160 mmHg)	1
A Bozulmuş böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu Diyaliz, transplant, serum kreatinin >200 µmol/L, sıroz, bilirubin > x normalin üst sınırının 2 katı, AST/ALT/ALP >333 x normalin üst sınırı	1 (herbiri için)
S İnme Geçirilmiş iskemik veya hemorajik İnme	1
B Kanama öyküsü veya predispozisyon Geçirilmiş majör hemoraji veya anemi veya ciddi trombositopeni	1
L Labil INR ^a VKA alan hastalarda TTR <%60	1
E Yaşlı hastalar 65 yaş üstü veya aşırı kırılğan hastalar	1
D İlaçlar veya aşırı alkol tüketimi Eşzamanlı antitrombotik veya NSAİİ kullanımı; ve/veya aşırı haftalık alkol tüketimi	1 (herbiri için)
Maksimum skor	9

Rivaroksabanın varfarinle kıyaslandığı ROCKET AF çalışmasında hastaların **CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED** skorları diğer NOAK çalışmalarındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen etkililik ve güvenlik bakımından varfarine kıyasla non-inferior olduğu gösterilmiş. HAS BLED skorunun yüksek olmasına rağmen kanama oranlarında belirgin artış izlenmemiştir. Rivaroksaban ≥75 yaş hastalarda da etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir. Çalışmaya alınan hastaların %44'ü ≥75 yaş üzeri hastalardan oluşmaktadır (3,4).

AF'den bağımsız olarak, Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) protrombotik ve prohemorajik bir hastalıktır. AF'li hastaların %40-50'sinde KBH bulunabilir. AF hastalarında böbrek fonksiyonu zamanla bozulabilir ve kötüleşen kreatin klirensi (KrKl), iskemik inme/sistemik embolizm ve kanama için kendi başına böbrek yetmezliğine kıyasla daha iyi bir bağımsız belirteçtir. KrKl >15 ml/dk olan hastalarda rivaroksaban güvenle kullanılabilir. KrKl 15-50 ml/dk olan hastalarda rivaroksaban doz azaltımı gereksinimi vardır. VKA'lar ile kıyasla NOAK'lar artmış GİS kanama riski ile ilişkili olsa da majör kanama oranları VKA'lara kıyasla daha düşüktür. Antikoagülasyon takip gereksinimi olmaması, ilaç ve diyet etkileşiminin çok daha az olması NOAK'ların öncelikli tercih edilir olmasına sebep olmuştur

Kaynakça

1. Olesen J B, Lip G Y H, Hansen M L, Hansen P R, Tolstrup J S, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study BMJ 2011; 342 :d124 doi:10.1136/bmj.d124
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
3. 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; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.

KONUŞMA METİNLERİ

4. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24455237; PMCID: PMC3885278.

KONUŞMA METİNLERİ

İLAÇ ALERJİSİNE GENEL YAKLAŞIM

ALİ SELÇUK

İMMÜNOLojİ VE ALERJİ HASTALIKLARI, MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Tanım

Dünya Sağlık Örgütü, istenmeyen ilaç reaksiyonlarını ilaçların normal dozlarda kullanılması sonucunda ortaya çıkan, amaçlanmamış ve zararlı etkileri olarak tanımlamıştır. Bu reaksiyonlar Tip A ve Tip B olarak iki gruba ayrılır: Tip A reaksiyonlar, öngörülebilir ve doza bağımlı olarak ortaya çıkar (%80). Tip B reaksiyonlar ise tahmin edilemez ve genellikle dozdan bağımsızdır (%20). Tip B reaksiyonlar aynı zamanda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da tanımlanır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları alerjik veya non-alerjik olarak iki gruba ayrılır. İlaç alerjisi; IgE ve non-IgE aracılı olarak ilacın kendisine veya metabolitlerine karşı "immün yanıt" sonucu ortaya çıkan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. İmmün olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır (1,2).

İlaç alerjilerinde gözlenen reaksiyonların önemli bir kısmı erken tip IgE aracılı veya T hücre aracılı geç tip reaksiyonlardır. Erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk bir saatte ortaya çıkar. Bu durum nadiren birkaç saate kadar (altı saati geçmeyecek şekilde) gecikebilir. Reaksiyon ne kadar erken ortaya çıkarsa o kadar ciddidir. Geç tip reaksiyonlar, genellikle ilacın kümülatif olarak birikmesiyle ortaya çıktıkları için genelde tedavinin 1.-3. gününden sonra çıkar. Nadir de olsa ilacın kullanımı sonrası saatler içinde ortaya çıkan geç tip reaksiyonlar da olabilir (1,2).

En sık ilaç alerjisine neden olan ajanlar beta-laktam antibiyotikler ve non-steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) ajanlardır (1-3). Ayrıca anestezi ilaçları ve epilepsi ilaçları da sıklıkla alerjiye neden olabilir. Son yıllarda kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlarla da ilaç alerjisi sıklığında artış gözlenmektedir (4,5).

Risk Faktörleri (1,6,7)

1. Hasta ile ilgili faktörler

- Yaş
- Cinsiyet
- Aile öyküsü
- Atopi
- Bireysel ilaç alerjisi öyküsü

2. İlaç ile ilgili faktörler

- Molekül yapısı
- Dozu
- Uygulama yolu
- Süre-sıklık

3. İmmünojenetik ve farmogenetik faktörler

4. Eşlik eden hastalıklar ve komorbiditeler

İlaç alerjisiyle başvuran hastaların değerlendirilmesinde asıl amaç başvuru nedeni olan reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını doğrulamak, kesin veya yüksek olasılıkta ilaç alerjisi tanısı konulursa hastaya benzer endikasyonlarda kullanılacak güvenli alternatif ilacı önermektir. Hastalar ilaç alerjisi nedeniyle iki şekilde doktora başvurabilir: Acil tedavi gerektiren akut bir reaksiyon nedeniyle veya geçirilmiş reaksiyondan sonra ayrıntılı inceleme nedeniyle. Başvuru şekli ne olursa olsun, ilaç alerjisinde iyi bir anamnez tanı aşamasında çok önemlidir (1,7,8). İlaç alerjisi için anamnez alınırken şu noktalar sorgulanmalıdır:

KONUŞMA METİNLERİ

1. Hastanın tanımladığı reaksiyon alerjik (veya non-alerjik) bir reaksiyon mudur?
2. Hastanın bu reaksiyonu, ilaç kullanımıyla ilişkili midir? Bunun için ilaç kullanımının hangi aşamasında reaksiyonun ortaya çıktığı sorulmalıdır. Reaksiyonun ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı önemlidir.
3. Duyarlanma gelişmesi için hastanın söz konusu ilaca daha önceden maruziyeti var mı? Bu süreç, ilaçlar için genellikle 7-10 gün ardışık kullanımdır. Daha potansiyel ilaçlar için (radyokontrast madde, genel anestezi gibi) daha kısa süreli ancak yoğun maruziyetler de duyarlanmaya neden olabilir. Non-immünolojik mekanizmalar için böyle bir duyarlanma sürecine gerek yoktur. Söz konusu ilacın herhangi bir dozunda reaksiyon ortaya çıkabilir.
4. Hastanın bu süreçte kullandığı ilaçlar hangileridir? Reaksiyon geliştiği dönemdeki tüm ilaçlar için sorgulanmalıdır.
5. Aynı etken maddeli ilacın daha önceki kullanımlarında reaksiyon olmuş mu?
6. İlacın kesilmesiyle reaksiyon düzelmiş mi? Reaksiyon nedeniyle doktor/acil servis başvurusu veya hastaneye yatış olmuş mu? Bu reaksiyon için hangi tedaviler verilmiş ve tedaviye yanıtı nasıl?
7. Reaksiyon sonrasında aynı ilaç veya aynı sınıftan ilaçlara tekrar maruz kalınmış mı ve maruz kalınmışsa herhangi bir reaksiyon olmuş mu?
8. Hastada ilaç alerjisi/aşırı duyarlılığı gelişimi için bir risk faktörü var mı?
 - Kronik ürtiker; NSAİİ duyarlılığı
 - Astım; NSAİİ duyarlılığı
 - Kronik karaciğer hastalığı; sitokrom p450 metabolizması yavaşlar
 - Kistik fibrozis ve AIDS; antibiyotik duyarlılığı
 - Eş zamanlı enfeksiyon varlığı

**** Birden fazla reaksiyon söz konusu ise her biriyle ilgili olarak yukarıdaki ayrıntılı sorular tek tek sorulmalıdır.

Fizik Muayene

Reaksiyon sonrası ilaç alerjisi değerlendirmesi için başvurularda muayene bulguları normaldir.

Akut reaksiyonla başvuran hastada muayenede bilinç kaybı, panik hali, terleme, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, hiperemi, rinore, ürtiker plakları, genel veya lokalize anjiyoödem, wheezing, ronküs gibi genellikle herhangi bir alerji reaksiyonunda karşılaşılabilecek bütün bulgular olabilir (1,7,8).

Laboratuvar

Aktif lezyonlu hastanın uygun medikal tedavisi sona erdikten sonra seçenekler:

- Tanıya yönelik testlerin yapılması,
- Hastanın kullanabileceği güvenilir bir alternatif ilaç bulunması,
- Desensitizasyondur.

İlaç alerjisi ile başvuran olgularda kontrendikasyon yoksa tanısal testlerin yapılması önerilmektedir. Tanısal testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü her ilaç grubu için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. İlaç alerjilerinin tanısında kullanılan testler; in vitro ve in vivo testlerdir.

İlaç alerjileri tanısında sınırlı bir yeri olmakla birlikte; IgE aracılı reaksiyonlar için spesifik IgE analizi, bazofil aktivasyon testi, alerjenle indüklenen mediyatör salınım testleri, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için ise lenfosit transformasyon testi, ELISpot ve akım sitometride T hücre aktivasyonu ölçümü kullanılır (1,7).

Hastada sorumlu ilaçlar ile uygulanan in vivo testler, deri testleri (prik, intradermal (İDT)) ve ilaç provokasyon testleridir (İPT). Genel olarak önce deri testleri yapılır, bu testler negatifse İPT yapılır. Hangi testin seçileceğine hastanın öyküsüne göre karar verilir. Önceki reaksiyon erken tip ise prik/İDT, geç tip ise yama testi ve İDT'nin geç okunması yapılır (9,10).

KONUŞMA METİNLERİ

İlaç provokasyon testleri genellikle ilaç alerjilerine yaklaşımda diğer basamaklar ile bir sonuç elde edilememişse yapılır. Bu testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir.

İn vivo testler öncesi hastaların yazılı onamları alınmalıdır. Bu testler alerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekip ile hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir.

Desensitizasyon ise hastanın alerjik olduğu ilacın mutlaka kullanılması gerekiyorsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse önerilir.

Sonuç olarak, ilaç alerjisi şüphesi olan her hasta sorgulanmalı, ayrıntılı bilgi kaydı yapılmalıdır. Pozitif ilaç öyküsü olan ilaçlardan ve benzer grup ilaçlardan kaçınılmalıdır. Akılcı ilaç kullanımına ve gereksiz ilaç reçete edilmemesine özen gösterilmelidir. Özellikle parenteral ilaç uygulamalarında tedavi sonrasında hastanın gözlem altında tutulmasına dikkat edilmelidir. Mutlaka kullanılması gereken ilaçlarda ise ileri değerlendirmeler (desensitizasyon gibi) için konsültasyon alınmalıdır.

Referanslar:

1. Çelik GE (Ed.), Dursun AB (Ed.) (2019). İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım: Ulusal rehber güncellemesi 2019. Ankara: Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:305-10.
4. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs*. 2009;20:1-6.
5. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
6. Gomes ER and Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017;4:239-57.
7. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-95.
8. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immuno*. 2010;105:259-73.
9. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
10. Werner Aberer, Birger Kranke. Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29:567-84.

KONUŞMA METİNLERİ

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK VE COVID-19

FEVZİ DEMİREL

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI UZMANI

GİRİŞ

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde 8 Aralık 2019'da bildirilen yeni bir insan patojeninin ölümcül pnömoni olgularına neden olduğu ve bu etkenin bir beta-koronavirüs olduğu belirlendi (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu virüsü ilk etapta '2019 yeni (novel) Koronavirüs (2019-n-CoV)', izleyen haftalarda ise SARS-Cov2 olarak adlandırdı. Oluşan hastalık tablosu ise 'COVID-19' olarak tanımlandı (2). Bu hastalık SARS-Cov-2 virüsünün yüksek bulaşıcılığa sahip olması ve özellikle komorbid hastalığı olan bireylerde ağır prognoz göstermesi sebebiyle 1918 yılında gözlenen İspanyol gribinden bu yana dünyanın yaşadığı en büyük ve ciddi pandemi olarak kabul edildi (3). İki buçuk yılı aşkın süreden beri devam eden bu pandemide resmi kayıtlara göre bugüne kadar 606,816,698 kişi COVID 19'a yakalanmış ve 6,490,632 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (4). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ölüm oranı (%2.15) daha önce salgın yapmış olan koronavirüs [SARS-CoV, Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV)] enfeksiyonlarına göre daha düşük olmakla birlikte (sırasıyla: %9.5, %34.4), diğerlerinden daha bulaşıcı olduğu ve morbidite ve mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (5).

SARS-COV-2'NİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine ait zarflı, tek sarmallı RNA virüsleridir. Koronavirüsler için yarasalar rezervuardır. İnsanlara direkt olarak yarasalardan geçmediği, bir aracı konak kullandıkları hipotezi üzerinde durulmaktadır (6). Virüs esas olarak insanlar arasında damlacık bulaşması yoluyla yayılır ve yaşamı tehdit eden yüksek enfeksiyon ve ölüm yüküne neden olur (7). COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2 daha önce 2002 ve 2012 yıllarında salgın yapmış olan koronavirüslerle (SARS-CoV, MERS-CoV) birlikte aynı koronavirüs ailesi (beta) içinde yer almaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda solunum sistemi dışında diğer sistemlerin de hastalıktan olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (5).

COVID-19 KLİNİĞİ

Enfeksiyonlar asemptomatikten, basit hafif seyirli soğuk algınlığına ve yaşamı tehdit eden akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve organ yetmezliğine kadar değişmektedir (8). Şiddetli SARS-CoV2 enfeksiyonu için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalıktır (9). SARS-Cov2 pandemisinin en yıkıcı özelliği semptomatik bireylerde ciddi morbidite ve mortalite yaratmasıdır. Hastalığın ağır seyrinde bileteral infiltrasyon ve hipoksi ile karakterize bir çeşit akut solunum yetmezliği tablosu (ARDS) ortaya çıkmaktadır (10). ARDS gelişen hastaların neredeyse tümü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır (11). Dokuyu oluşturan yapısal elemanlar (nonimmün) ile bağışıklık hücreleri (immün) arasındaki etkileşimler, patojene karşı gelişen immün yanıtın boyutunu ve klinik seyri belirleyen en önemli faktördür (5). SARS-Cov2, SARS Cov'a benzer şekilde gibi hücre içine girebilmek için anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2)'yi reseptör olarak kullanmaktadır (12). ACE-2, başlıca solunum yolu epitel hücreleri, alveolar epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve alveolar makrofajlar olmak üzere pek çok hücrenin yüzeyinde bulunmaktadır (3).

COVID-19 HASTALIĞINDA İMMÜNOPATOGENEZ

Koronavirüslerin neden olduğu doku ve organ hasarlarının, hem virüse hem de konağa ait faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıt, influenza ve diğer koronavirüslerden gelen bilgiler temelinde açıklanmaktadır (13,14). Ciddi COVID-19 olgularında gelişen akut akciğer hasarının nedeni doğal immün yanıtın abartılı aktivasyonudur. Doku makrofajlarının ARDS'de görülen epitelyal hasardan sorumlu olduğu bildirilmektedir (15,16). Aktive nötrofiller akciğer parankiminde lökotrien ve reaktif oksijen sekrete ederek epitel hasarına, dolayısıyla akut akciğer hasarına neden olmaktadır. COVID-19' lu hastalarda, dolaşımda IL-6 ve IL-18 sekrete eden monositlerin varlığı gösterilmiştir (17,18). COVID ilişkili akciğer hasarından sorumlu sitokin

KONUŞMA METİNLERİ

aracılı nötrofil mobilizasyonu, hastalarda görülen nötrofiliyi açıklamaktadır (19). Tip I ve Tip III IFN'lerin yetersiz aktivasyonu doğal immün yanıt başarısızlığına ve virüsün kontrol altına alınamamasına neden olmaktadır. T hücre aracılı kazanılmış immün yanıt bu dönemde etkin olan; CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin efektör rol oynayarak viral enfeksiyonun baskılanmasına neden olduğu kalıcı immün yanıtıdır (3). Birçok kronik viral enfeksiyon sürecinde olduğu gibi lenfosit apoptozu burada da lenfopeniye yol açmaktadır (20). COVID-19 enfeksiyonu boyunca görülen klinik tablo kazanılmış immün yanıtın hiperaktivasyonu mudur yoksa baskılanması mıdır, bu tam olarak bilinmemektedir. Aslında T hücre tükenmişliği ve lenfopeni COVID-19'un yarattığı immünsüpresyonun göstergesidir. Nitekim COVID-19 hastalarında lenfopeni; kötü prognoza işaret eden en önemli göstergedir (21).

COVID-19'da, hastalık ciddiyetinin immün yaşlanmaya (immünosenesens) bağlı gelişebilme hipotezi, hastalığın yaşlılarda neden daha ağır seyrettiğinin bir açıklamasıdır (3). Diğer yandan COVID-19 hastalığının çocuklarda erişkinlere göre çok daha hafif seyrettiği ve mortalite riskinin belirgin düşük olduğu bildirilmiştir (22). Çocuklarda COVID-19 hastalığının seyir ve şiddetinin hafif seyir göstermesinin neden(ler)i tam olarak bilinmemekle birlikte, temelde immün sistemin çocuklarda gösterdiği bazı fizyolojik farklılıklardır. Ayrıca çocuklarda immün sistem fizyolojik olarak immatürdür ve bu nedenle patojenlere yanıt erişkinlerden farklıdır. Ayrıca çocuklarda havayollarında ACE-2 reseptörü yapısal ve fonksiyonel olarak immatürdür (3). Abartılı şekilde ortaya çıkan inflamatuvar yanıt sitokin fırtınası olarak kendini gösterir ve ağır bir klinik tablo ortaya çıkarır. Hastaların kan ve solunum yolu numunelerinde ölçülen sitokinlerin miktarı ile enfeksiyonun şiddeti arasında tutarlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5).

SARS-COV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK OLUŞTURAN GENETİK KUSURLAR

Primer immün yetmezliklerde, ağır seyirli viral enfeksiyon riski yüksektir. Ancak genetik bir kusur nedeniyle yatkınlık da söz konusu olabilir. Nitekim daha önce çeşitli viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan monogenik kusurlar tanımlanmıştır (23). Bunlardan IRF7, IRF9 ve TLR3 eksiklikleri şiddetli influenza enfeksiyonuna yatkınlıkla ilişkilendirilen monogenik kusurlar olarak dikkat çekmekte olup, ilgili genlerin üretiminde veya fonksiyonlarında azalmaya yol açan mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (5). Yapılan bazı çalışmalarda tip-I IFN yolağında görev yapan moleküllerin üretilmesinden sorumlu genlerdeki kusurlar ya da bu yolağın işlevlerini bozan otoantikörler klinik olarak ağır seyreden COVID-19 hastalığının nedeni olabileceği öne sürülmüştür (5).

İMMÜN YETMEZLİKLERDE COVID-19 HASTALIĞI

İmmün yetmezlikler, Primer İmmün Yetmezlikler (PİY) ve sekonder İmmün Yetmezlikler (SİY) olarak iki ayrı başlık altında toplanmaktadır. PİY'ler doğuştan, yani kalıtsal olarak immün sistem elemanlarının eksikliği ve/veya fonksiyonlarının bozuk olmasıyla ve çoğunlukla erken çocukluk çağında görülmesiyle karakterize hastalıklardır. SİY'ler ise immün sistemin baskılanmasına neden olan başka bir hastalığa, duruma ya da tedaviye ikincil ortaya çıkan tablolardır. Diğer başka ciddi viral enfeksiyonlardan hareketle, COVID 19 hastalığının, PİY ve SİY'lerde hastalığın ciddiyeti ve immün sistemdeki eksikliğin boyutu ölçüsünde ağır seyir göstereği öngörülmektedir. CDC (Centre for Disease Control and Prevention)'in COVID-19 hastalığı için açıkladığı yüksek risk grubuna PİY ve SİY hastaları dahil etmiştir (24).

Sekonder İmmün Yetmezlikler ve COVID-19

SİY'ler immün sistemin ikincil bir nedene bağlı olarak baskılanmasıdır. Malnütrüsyon; yani açlık ve yetersiz/dengesiz beslenme, dünyada en yaygın görülen sekonder immün yetmezlik sebebidir. Ayrıca lösemi, lenfoma ve diğer malign hastalıklar, immünsüpresif veya kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi, böbrek yetmezliği, diabet gibi kronik ciddi hastalıklar ve HIV enfeksiyonu SİY'lere örnek teşkil etmektedir. SİY hastaları immün yetmezliğin derecesi ve süresi ile ilişkili olarak artmış COVID-19 hastalığı riskine sahiptirler. SARS-Cov2 ile enfekte AIDS hastaları Çin, İspanya, Almanya, İtalya ve ABD'de bildirilmiştir. Ancak AIDS'in SARS-Cov2 enfeksiyonunun şiddetinde ve seyrinde etkisinin ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (3).

Primer immün Yetmezlikler ve COVID-19

PİY immün sistemin farklı komponentlerinde sayı ve/veya fonksiyon eksikliği yaratan; klinik, immünolojik ve genetik olarak çeşitlilik gösteren kalıtsal bir grup hastalıktır. PİY'ler doğuştan gelen veya adaptif bağışıklığın en az bir

KONUŞMA METİNLERİ

bileşenini etkileyen ve belirli patojenlere karşı duyarlılığa neden olan 430'dan fazla tanımlanmış genetik kusurdan kaynaklanmaktadır (25). Çoğunluğu erken çocukluk çağında görülen enfeksiyonlar, otoimmün, otoinflamatuvar, alerjik hastalıklar ve malignitenin eşlik ettiği, otozomal dominant veya resesif veya X'e bağlı kalıtılan, 2019'da Dünya İmmünoloji Dernekleri Birliği'nin (IUIS) yayınladığı güncelleme raporunda 460 PİY tanımlanmıştır. Bu hastalıklar klinik ve laboratuvar bulgularına göre her biri kendi içinde alt grupları bulunan 10 grup altında toplanmıştır (23,26).

COVID-19 hastalığının özellikle T lenfosit sayı ve fonksiyon eksiklikleri ile karakterize kombine immün yetmezlikler ve immüendisregülasyon hastalıklarında ciddi, uzun ve ölümcül seyir gösterme ihtimali yüksektir. Doğal immünite defekti veya otoinflamatuvar hastalığı olan bireylerde de şiddetli klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilir. Fagositer sistem eksikliklerinde virüse ikincil bakteriyel enfeksiyonlar, antikor eksikliklerinde ise SARS-Cov2 ile re-enfeksiyonlar beklenebilir. PİY grubundan bağımsız olarak hastalarda organ hasarları ya da immünsüpresif tedavi söz konusu ise COVID-19 hastalığının klinik gidişatının sağlıklı bireylere kıyasla daha şiddetli ve sonucun daha ciddi olma olasılığı yüksektir (3).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Bir pandemi-den sorumlu bir virüsün teoride bu popülasyonu ciddi şekilde etkilemesi beklenmektedir, ancak primer immün yetmezlik (PİY) hastalarında COVID-19 enfeksiyonlarının sonuçlarını açıklayan sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır (27-40). COVID-19'a yakalanan erişkin primer immün yetmezliği hastalığı olan hastaların klinik sonuçlarını değerlendiren veriler sınırlı ve çelişkilidir. Bazı yayınlarda immün yetmezliği olan hastalarda COVID-19'a yakalandıktan sonra morbidite ve mortalite riski artmış olarak bahsedilmekte iken (27-29, 34-37, 40), bazı çalışmalarda immün yetmezliği olan hastalarda genel toplumla aynı oranda ciddiyet teşkil eden COVID-19 enfeksiyonunun riskinden bahsedilmektedir (30-33, 38, 39).

PİY hastalarında COVID-19'a ilişkin yayınlanan ilk makalelerde hastalığın çoğunlukla asemptomatik veya hafif/orta şiddette seyrettiği bildirilmiştir (38). Ancak pandemi ilerledikçe enfeksiyonun özellikle kombine immün yetmezliklerde ve primer immün regülasyon kusuru olan hastalıklarda ağır ve ölümcül seyrettiği görülmüş, immün yetmezlik zemininde gelişmiş olan doku ve organ hasarının buna neden olduğu ileri sürülmüştür (41). Pandemi süreci ilerledikçe PİY hastalarında COVID-19'un etkilerini konu alan çalışmaların sayısı artmış ve bu enfeksiyonun PİY hastalarının önemli bir kısmında ağır ve ölümcül seyrettiği gösterilmiştir.

Bazı çalışmalar, PID'li hastalarda COVID-19'un klinik seyrini ve genetik yatkınlığı veya altta yatan doğuştan gelen bağışıklık hatalarını değerlendirmiş ve bu hasta popülasyonunda ciddi ve komplike bir COVID-19 seyri bildirmişler (34,35,42-44). Ancak bu çalışmalar çok azdır ve sonuçlar PID ile şiddetli SARS-CoV2 enfeksiyonu arasında net bir ilişki olduğunu kanıtlamaktan uzaktır.

PİY HASTALARINDA COVID-19 HASTALIĞININ KLİNİK SEYRİ

Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği'nin (European Society for Immunodeficiencies-ESID) 29 Nisan tarihli anket raporunda, COVID-19 tanısı almış 51 PİY'li çocuk ve erişkin hasta bildirilmiştir (45). Onbeş olguda solunum yetmezliği gözlenmiş, 5 olgunun non-invaziv ventilasyona, 10 olgunun invaziv ventilasyona, 1 olgunun ise ECMO'ya (Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu) ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Olgulara antibiyotik tedavisi, sistemik steroid, Ig (immünglobulin), hidrosiklorokin, Tocilizumab, Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir, Enoxaparin verildiği açıklanmıştır. 5 olgu kaybedilmiştir. PİY hastalarında gelişen COVID-19 enfeksiyonları ile ilgili bazı yayınlarda hastaların her birinin entübasyon gerektiren ve/veya ölümlü sonuçlanan daha yüksek şiddette enfeksiyon yüzdesine sahip olduğu belirtilmiştir (27-29, 34-37, 40). Bu makalelerden altısında komorbid durumların daha ciddi enfeksiyonlarda önemli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (28,29,34,35,37,40). Bununla birlikte, istisnalar vardır; Ribeiro ve arkadaşları, Brezilya'da COVID-19 olan ve herhangi bir komorbiditesi olmayan 25 yaşında atletik bir kadının mekanik ventilasyona gereksinim duyduğunu ve COVID-19 konvelesan plazmaya dramatik bir şekilde yanıt verdiğini belirtmişlerdir (36). Muller ve arkadaşları, altı ay önce IVIG tedavilerini durduran astımı ve morbid obezitesi olan 42 yaşındaki bir erkeğin ölümünü bildirdi (29). Bu hastanın COVID-19 teşhisi sırasında IgG seviyesi oldukça düşükdü (117 mg/dL) vardı. Bu durum COVID-19 hastalarını ciddi enfeksiyonlardan korumada IgG replasmanının önemini ortaya

KONUŞMA METİNLERİ

koymaktadır. İtalya'dan 5 YDİY ve 2 X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA) li hastada COVID-19 bildirilmiştir. Düzenli IVIG replasmanı alan XLA tanılı iki olguda yoğun bakım veya mekanik ventilasyon desteğine gerek duyulmadığı bildirilmiştir (46).

Yapılan altı çalışmada CVID hastalarında daha hafif bir COVID-19 enfeksiyon seyri belgelenmiştir (30-33,38,39). Cohen ve arkadaşları New York'ta COVID-19 ile enfekte 10 CVID hastasından oluşan bir kohortu tanımlamıştır (30). Hastalardan yedisi COVID-19 teşhisi sırasında IVIG tedavisi almaktaydı ve üç hasta şiddetli COVID-19 için yatkınlık oluşturan komorbiditye sahipti. Hastaların dokuzu hafif-orta derecede semptomlara sahipti ve ayakta tedavi edildi. Hastaneye yatırılan tek hastada birden fazla bilinen risk faktörü vardı. Pattanaik ve arkadaşları, evde tamamen iyileşen hafif semptomlar gösterdikten sonra COVID-19 nedeni ile granülomatöz interstisyel akciğer hastalığı gelişen CVID'li 27 yaşında bir erkek hasta bildirdiler (31). Toplam 32 CVID hastasından oluşan diğer üç büyük kohortta hafif COVID-19 enfeksiyonları ve genel popülasyona benzer seyirler tanımlanmıştır (32,33,38). Bu 32 hastanın 30'u IVIG replasman tedavisi almaktaydı ve bu da yine bu popülasyonda IgG replasmanının önemini ortaya koymaktadır (8).

İleri değerlendirmede yaş CVID hastalarında COVID-19 şiddeti için önemli bir faktörü gibi görünmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun hafif olduğu kohortların ortalama yaşı, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu gözlenen kohortlardan daha düşüktür. Örneğin, Cohen ve arkadaşları tarafından tanımlanan hastaların ortalama yaşı 39,4, Greenmeyer ve arkadaşları 41, Marcus ve arkadaşları 37.3 ve Drabe ve arkadaşları tarafından rapor edilen medyan yaş 50 idi (30,32,33,38). Pattinaik ve arkadaşları ve Delavari ve arkadaşları tarafından tanımlanan diğer hastalar sırasıyla 27 ve 12 yaşındaydı (31,39). Tüm bu çalışmalar daha hafif enfeksiyon seyri belgeledi. Buna karşılık, COVID-19 şiddetinin arttığı kohortlarda daha yüksek bir yaş ortalaması belgelenmiştir. Shields ve arkadaşları, PİY olan hastalarda artan yaş ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren tek değişkenli bir analiz yürütüyor iken medyan yaşı 54 olarak belgelediler (40). Bu bulgular, şu ana kadar literatürde görülen değişkenlik için muhtemelen önemli bir faktör olan yaş ile COVID-19 şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

COVID-19 ile enfekte PİY hastalarının ele alındığı bir çalışmada hastaların %33'ünün orta ila şiddetli enfeksiyona sahip olduğunu ve %7'sinde ölümcül sonuç olduğunu göstermektedir. Tanımlanan hasta kohortundaki şiddetli enfeksiyonların nedeni birkaç önemli nedene bağlanabilir. Birincisi, literatürle uyumlu olarak, ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diyabet, orak hücre hastalığı, kanser, immünosupresyon ve gebelik gibi komorbiditeleri ve risk faktörleri olan hastalar, daha kötü sonuçlar için daha yüksek risk taşımaktadırlar (47).

COVID-19 geçiren ve yaş ortancası 25 ile 34 yıl arasında olan PİY'li 94 hastanın retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışmada: Hastalardan 10'u asemptomatik olup, 25'i ayakta tedavi görmüş; yatırılan hastalardan 28'inde yoğun bakım/solunum desteği ihtiyacı olmamış, 13'üne ise noninvaziv solunum desteği veya oksijen tedavisi uygulanmıştır. Yoğun bakım ünitelerine alınan 18 hastadan 12'sine invaziv ventilasyon desteği sağlanmış, dokuz hasta ise takip esnasında (7 yetişkin ve 2 çocuk) vefat etmiştir. Bu çalışmada netice olarak, COVID-19'un PİY'li hastaların yaklaşık %30'unda hafif seyrettiği, genel popülasyonda tarif edilen risk faktörlerinin bu hastalık grubunda da (genç hastalar dahil) geçerli olduğu ifade edilmiştir (34). Mount Sinai Hastanesi PİY kliniğinde takip edilen ve Ocak ve Temmuz 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan 16 hastanın bildirildiği (5 kadın, 11 erkek, yaş ortancası 28-64 yıl arasında) bir çalışmada PİY'li hastalarda COVID-19'un hafif semptomlardan ölüme kadar değişen bir klinik yelpazede seyrettiği görülmüş, ölüm oranının (%25), böbrek nakli yapılan popülasyona yakın olduğu (%28), genel popülasyondan ise daha fazla olduğu (%10,2) tespit edilmiştir (35). Ayrıca çalışma kapsamına alınan hastalardan 7'sinde PİY ile ilişkili komplikasyonlar olduğu ve bunlardan 4'ünün vefat ettiği bildirilmiş; antikor eksikliği olan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıtların daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.

Çoğunluğu (53 hasta) baskın olarak antikor eksikliği olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 121 PİY'li hastanın (67 kadın, 54 erkek, yaş ortancası 6 aylık-74 yıl arasında) retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışma-

KONUŞMA METİNLERİ

da hastalık seyrinin ağırlıklı olarak asemptomatik (21 hasta) veya hafif (66 hasta) olduğu tespit edilmiş, sadece 1 olguda birden fazla sistemi etkileyen inflamatuvar sendrom (Multisystem Inflammatory Syndrome: MIS-C:) geliştiği bildirilmiştir (48). Bu çalışmada yaş ile enfeksiyonun şiddeti arasında zayıf bir ilişki bulunmuş; komorbid hastalığı olanlarda (bronşektazi, kardiyopati) enfeksiyonun daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir. Verileri incelenen hastalardan 6'sı vefat etmiş, bunlardan 3'ünün baskın olarak antikor eksikliği olduğu saptanmıştır. Netice olarak bu çalışmada hastaların sahip olduğu PİY sınıfından çok komorbid hastalıklarının ve ileri yaşın COVID-19 şiddetini belirlediği sonucuna varılmıştır (5). Başka bir retrospektif çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu tespit edilen ve immünoglobulin replasman tedavisi (IgRT) alan YDİY'li 11 hastanın (yaş ortancası 22-72 yıl arasında) 8'inde önceden komorbid hastalık olduğu vurgulanmış, buna rağmen hastalardan 3'ünde enfeksiyonun asemptomatik, 7'sinde hafif seyrettiği ve sadece 1'inde ağır seyirli hastalık tablosu geliştiği bildirilmiştir (32). Netice olarak yapılan bu retrospektif araştırma, YDİY'li hastalarda COVID-19 morbiditesinin düşük olduğunu ve ölüme yol açmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmayı destekleyen ve ülkemizden yayınlanan bir makalede de çoğunluğu antikor eksikliği olan PİY'li 32 hastada (yaş ortancası 71.2-183 ay arasında) SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sekel bırakmadan iyileştiği ve ölüm vakasının görülmediği bildirilmiştir (49). İtalya'dan yayınlanan bir çalışmada ise COVID-19 tanısı koyulan PİY'li 7 erişkin hastanın bulguları paylaşılmış; YDİY'li 5 hastadan 3'ünün yoğun bakım kliniğinde takip edildiği ve 1 hastanın takip sürecinde vefat ettiği bildirilmiş, agamaglobulinemili 2 hastadan 1'inin enfeksiyonu hafif şekilde geçirdiği diğerinin ise asemptomatik olduğu belirtilmiştir (50). Yazarlar agamaglobulinemili hastalarda enfeksiyonun hafif seyretmesini IL-6 üreten B hücrelerinin olmamasına bağlamışlardır (5).

Ülkemizde yapılan retrospektif bir araştırmada PİY tanısı olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 26 hastanın (ortanca yaş aralığı 9.4 ile 39 arasında; 12 kadın, 14 erkek) verileri analiz edilmiştir (51). Hastalardan 16'sı hasta ayakta tedavi edilmiş, 8 hasta kliniğe yatırılmış ve iki hasta da yoğun bakıma alınmıştır. İyileşme süresi ortanca 8 gün bulunmuş, XLA tanılı bir hastada bu süre 60 güne uzamıştır. LPS responsive beige-like anchor protein (LRBA) eksikliği olan 46 yaşında bir kadın hasta ile non-Hodgkin lenfoma (relaps) nedeniyle kemoterapi almakta olan kombine immün yetmezlikli 39 yaşında bir kadın hasta vefat etmiştir. Bu çalışmada enfeksiyona bağlı ölüm oranı (%7,6) Türkiye geneline göre (%0,97) sekiz kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca kök hücre nakli uygulanmış hastalarda enfeksiyon komplikasyonsuz bir seyir göstermiş ve tüm hastalar iyileşmiştir. İran'dan yayınlanan bir çalışmada da ulusal veri tabanına kayıtlı ve hayatta olan 2754 PİY'li hasta (ortanca yaş: 108 ay; 998 kadın, 1756 erkek) prospektif olarak izlenmiştir (39). Takip edilen sürede SARS-CoV-2 enfeksiyonu tespit edilen PİY'li 19 hastanın (ortanca yaş 106 ay; 7 kadın, 12 erkek) ele alındığı bu çalışmada SARS-CoV-2 insidansı PİY'lerde genel popülasyona göre 1.23 kat yüksek bulunmuş, insidansın beklenenden daha düşük bulunmasının nedeni hastaların enfeksiyonlardan korunma konusunda iyi eğitim almış olmalarına bağlanmıştır. SARS-CoV-2 mortalitesi (%42.1) ise genel popülasyona göre 10 kat yüksek bulunmuş, özellikle kombine immün yetmezliklerde ve primer immün regülasyon kusuru olanlarda enfeksiyonunun daha ölümcül seyrettiği vurgulanmıştır.

İngiltere'den yayınlanan ve PİY tanısı olan 60 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada COVID-19 ön tanısıyla hastaneye yatış oranı %53.3, enfeksiyona bağlı ölüm oranı %20, SARS-CoV-2 testi pozitif olgularda ölüm oranı %31.6 ve yatan hastalarda ölüm oranı %37.5 bulunmuş, bu oranlar sekonder immün yetmezlik tanısı olan hastalarda (40 hasta) daha yüksek tespit edilmiştir (40). Yayınlanmış olan makale sonuçlarının analiz edildiği bir çalışmada, YDİY'li hastalarda (68 hasta; yaş aralığı: 22-68) orta veya şiddetli hastalık oranı %29, kritik seyirli hastalık oranı %10 ve ölüm oranı %13 bulunmuş; bu oranların genel popülasyonun üzerinde olduğuna dikkat çekilmiştir (52). Benzer metotla yapılmış başka bir çalışmada ise IgRT alan YDİY'li 65 hastanın (yaş ortalaması: 49.5± 21) verileri analiz edilmiş, buna göre hastaneye yatış oranı %40, solunum yetmezliği oranı %26, yoğun bakıma alınma oranı %6 ve ölüm oranı %6 bulunmuştur (53). Baskın olarak primer antikor eksiklikleri olan ve 15 hastadan oluşan bir kohortta (yaş aralığı: 29-87 yıl) hafif seyirli hastalığı olan ve ayakta takip edilen hasta oranı %67, orta/ağır seyirli hastalığı olan ve kliniğe yatırılan hasta oranı %27, yoğun bakıma alınan ancak kurtarılamayarak ölen hasta oranı %7 bulunmuş; ikinci ve üçüncü grupta bulunan hastaların tamamında (5 hasta) COVID-19 için tanımlanmış olan en az 1 risk faktörü (hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite) veya komorbidite olduğu tespit edilmiştir (8).

KONUŞMA METİNLERİ

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonunda; virüsü elimine etmek adına makrofajlar tarafından başlatılan normal inflamatuvar kas-kad, hem anti-viral yanıtı tetiklemede hem de doku hasarlarına neden olabilmektedir (54). Bu bağlamda acaba COVID-19 bir immün yetmezlik midir? Bu sorunun yanıtı henüz bilinmemekle birlikte muhtemelen evet, ağır seyirli COVID-19 hastalarında görüldüğü bildirilen Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ile karakterize tablo virüs ile ilişkili bir sekonder immün yetmezlik olabilir (3). COVID-19 son 2,5 yıldır tüm dünyada pandemi yaratan bulaşıcılığı çok yüksek ve mortal bir viral hastalıktır. Özellikle komorbideleri olan yaşlı hasta grubunda ağır prognoza sahiptir. PİY ve SİY hastaları risk grupları arasında yer almaktadırlar. Gözlemsel ve spekülatif olmakla birlikte SARSCov2'nin bazı başka virüsler gibi COVID-19 hastalığının ileri döneminde ikincil bir immün yemezlilik oluşturduğu; bu zeminde gelişen organ hasarları ve ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ile birlikte ölüme yol açtığı öne sürülmektedir. Ağır hastalarda tabloya hakim olan ciddi klinik ve laboratuvar bulguları ciddi lenfopeninin ve hiperenflamasyonun göstergeleridir (3).

Virüse karşı gelişen immün yanıtta B hücrelerinin T hücreleri kadar baskın rol oynamamasına karşın IVIG ile elde edilen immünomodülatuar etkinin hastalarda gözlenen hafif klinik seyire önemli ölçüde katkı sağladığı düşünülmektedir. Hiperinflamasyon gelişen ağır COVID19 hastalarında immün süpresif etki yaratan ajanların başarılı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle sepsiste etkisi gösterilen IL-1 blokajı yapan Anakinra, IL-6 reseptör blokajı yaratan Tocilizumab, virüsün hücreye girişini ve inflamasyonu birlikte engellediği bazı çalışmalarla gösterilen Jak inhibitörleri ve bu tedavi seçeneklerine ek olarak kortikosteroidlerin, IVIG kullanımının da COVID-19 hastalığının seyrini ve şiddetini değiştirebileceği öngörülmektedir (55,56). Pandeminin başlangıcında, PİY'li hastalar enfeksiyon riski ile daha fazla ilgilendiler ve maske kullanma, sosyal mesafe koyma, katı izolasyon gibi uygun davranışlar sergilemeye başladılar. Dolayısıyla pandeminin başlangıcında PİY hastaları arasında COVID-19 olan hasta sayısı çok azdı. 2020 yazında koruyucu tedbirlerin gevşetilmesi ve nüfusun tükenmesi, hastaların bakış açısının değişmesiyle birlikte özellikle Temmuz 2020'den sonra PİY hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sayısı artmaya başlamıştır (51).

Hastalardaki viral yükün değişkenliği gibi virüsün kendisine özgü faktörler, COVID-19 enfeksiyonlarının ciddiyetindeki farklılığı açıklayabilir. Pandemi süresince viral mutasyonların artan enfeksiyon dalgalarına neden olduğu gözlemlendi. Belirli viral suşların artan enfektivite veya morbidite ve mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir (57,58). COVID-19, küresel sonuçları olmaya devam eden ciddi bir hastalıktır. PİY olan hastalar, enfeksiyonlara yakalanma riski altındadır ve COVID-19'a daha duyarlı olabilirler. COVID-19 hastalarıyla ilgili önceki çalışmalar, COVID-19'a yakalananlar arasında çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlar komorbiditelerin/risk faktörlerinin, viral yükteki değişkenliğin, genetik yatkınlığın, çok çeşitli viral suşların ve belirli çalışma sınırlamalarının varlığına bağlı değişkenlik gösterebilir (8). Virüsün biyolojisine ve davranışına ait bilgiler güncellendikçe tedavi ve aşı çalışmaları başlamış ve bu konuda epey mesafe katedilmiştir. COVID-19'a karşı aşılama oranları arttıkça daha fazla kişi ciddi enfeksiyonlardan korunmaktadır. Sonuç olarak en önemlisi virüsle karşılaşma olasılığını en aza indirecek tedbirlerle yaşamaya alışmak ve sürdürmektir. İmmün yetmezlik tanılı hastalar bu pandemi döneminde ilaç, IVIG ve varsa diğer tedavilerine aksatmadan devam etmeli, hekimleri ile gereken her zamanda iletişim kurmalı ve koruyucu önlemlere kendileri ve birlikte yaşadıkları aile bireyleri ile birlikte titizlikle uymalıdır.

PİY hastalarında mortalitenin genel popülasyondan daha yüksek olduğu açık olsa da, şimdiye kadar yayınlanan verilere göre, COVID19 için primer immün yetmezlikler arasında karmaşık bir seyir ile seyreden daha riskli bir grup olduğunu belirtmek zordur. Bugüne kadar yayınlanmış olan çalışmalar arasında PİY'lerde COVID-19'a bağlı morbidite ve mortalite oranları bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bunun başlıca nedenleri PİY'lerin kendi içinde farklı özelliklere sahip olması (heterojen) ve hastalarda başka komorbid hastalıklar bulunmasıdır. Ayrıca SARS-CoV-2 virüsü çocuklarda genellikle hafif seyirli enfeksiyona neden olduğundan çalışma kapsamına alınan çocuk hasta sayısı da morbidite ve mortalite oranlarını etkilemektedir. Bu çalışmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı mortalitenin PİY'li hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan kombine immün yetmezliklerde ve primer immün regülasyon kusuru olan hastalıklarda enfeksiyonun ağır ve ölümcül seyrettiği anlaşılmış, immün yanıtta rol oynayan bazı genetik kusurların ağır seyirli COVID-19'a

KONUŞMA METİNLERİ

yatkınlık oluşturduğu tespit edilmiştir. Yayınlanan verileri birleştiren gelecekteki çalışmalar veya metaanaliz, PİY'li hastalarda COVID-19'un klinik seyrini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, moritz UG, et al. pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *Journal of Travel medicine*. 2020;1- 3.
2. Guo YR, Cao QD, HongzH, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Guo et al. military medical Research* 2020;7:11
3. Koçak S, Karakuş R, İkinciöğulları A. İmmün yetmezliklerde COVID-19 hastalığı. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.101-7.
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
5. Muşabak U. COVID-19 ve primer immün yetmezlikler. Soyyiğit Ş, editör. COVID-19 ve Alerjik Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.75-80.
6. Cui J, zheng L, Shi L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *NAtuRe Reviews | miCRobiology* <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
7. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(12):1313–24.
8. Jalil M, Pietras J, Ahmed SN, Daniels P, Hostoffer R. COVID-19 Infection in Patients with Humoral Immunodeficiency: A Case Series and Literature. *Allergy & Rhinology Volume 13: 1–7*
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
10. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J med*. 2017;377:562–72.
11. Bhatraju pK., Ghassemieh BJ, Nichols m, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. 2020. Covid-19 in Critically Ill patients in the Seattle Region-Case Series. *N Engl J med*. <https://doi.org/10.1056/NEJmoa2004500>
12. Astuti I, Ysrafil , Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV- 2): An overview of viral structure and host response, Diabetes & metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>.
13. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
14. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):425-41
15. Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, Campbell GD. Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1989;140:1686-92.
16. Pison, U, Brand M, Joka T, Obertacke U, Bruch J. Distribution and function of alveolar cells in multiply injured patients with traumainduced ARDS. *Intensive Care med*. 1988;14:602-9.
17. Wen W, Su W, Tang H, Le W, zhang X, zheng Y, et al. Immune Cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039362> (preprint posted march 31, 2020).
18. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheralblood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042655> (preprint posted march 26, 2020).
19. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte- to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J med Virol*. 2020.
20. Moskophidis D, Lechner F, pircher H, zinkernagel Rm. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. *Nature*. 1993;362:758-61.
21. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and mo-

KONUŞMA METİNLERİ

- derate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020a;137244. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
22. Dong Y, Mo XI, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *pediatrics.* 2020;16:16.
 23. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81
 24. Wu z, mcGoogan Jm. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and prevention. *JAmA.* 2020;323(13):1239.
 25. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfha 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;40:24-64.
 26. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalances and patient Characteristics of primary Immunodeficiency Diseases in Turkey-Two Centers Study. *J Clin Immunol* 2013;33:74-83.
 27. Aljaberi R, Wishah K. Positive outcome in a patient with coronavirus disease 2019 and common variable immunodeficiency after intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(3):349-350
 28. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):112-114
 29. Mullur J, Wang A, Feldweg A. A fatal case of coronavirus disease 2019 in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):90-92
 30. Cohen B, Rubinstein R, Gans M, et al. COVID-19 infection in 10 common variable immunodeficiency patients in New York city. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;9(1):504-507
 31. Pattanaik D, Ritter S, Fahhoum J. Common variable immunodeficiency (CVID) with granulomatous interstitial lung disease (GLILD) and SARS COVID-19 infection: case report and review of literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):98. Published 2021 Sep 26
 32. Drabe CH, Hansen AE, Rasmussen LD, et al. Low morbidity in Danish patients with common variable immunodeficiency disorder infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Infect Dis (Lond.* 2021;53(12):953-958
 33. Greenmyer JR, Joshi AY. COVID-19 in CVID: a case series of 17 patients [published online ahead of print, 2021 oct 20]. *J Clin Immunol.* 2021:1-3
 34. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520-531
 35. Ho HE, Mathew S, Peluso MJ, Cunningham-Rundles C. Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York city. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):490-493.e2
 36. Ribeiro LC, Benites BD, Ulaf RG, et al. Rapid clinical recovery of a SARS-CoV-2 infected common variable immunodeficiency patient following the infusion of COVID-19 convalescent plasma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):14
 37. Abraham RS, Marshall JM, Kuehn HS, et al. Severe SARSCoV-2 disease in the context of a NF-κB2 loss-of-function pathogenic variant. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147- (2):532-544.e1
 38. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, et al. Minor clinical impact of COVID-19 pandemic on patients with primary immunodeficiency 6 *Allergy & Rhinology in Israel.* *Front Immunol.* 2021;11:614086
 39. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):345-355
 40. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):870-875.e1
 41. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(6):648-56
 42. Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: a predisposing or protective

KONUŞMA METİNLERİ

- factor? Am J Med Sci. 2020;360:740-1.
43. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370:eabd4570.
 44. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370:eabd4585.
 45. <https://esid.org/News-Events/pID-Survey-update-COVID-19>
 46. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *pediatr Allergy Immunol.* 2020;00:1-5.
 47. Marin B G, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10
 48. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, Aranda CS, Guimarães RR, Kokron C, et al. Outcome of SARS-CoV-2 infection in 121 patients with inborn errors of immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1479-89
 49. Topal ÖY, Metin A, Celik İK, Metbulut AP, Aydın SA, Yuksek SK, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children and young adolescents with inborn errors of immunity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13661
 50. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-3.e4
 51. Esenboga S, Ocak M, Akarsu A, Bildik HN, Cagdas D, Iskit AT, et al. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1515-22
 52. Weifenbach N, Jung A, Lötters S. COVID-19 infection in CVID patients: What we know so far. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(3):632-4
 53. Nye D, Kaminsky L, Al-Shaikhly T. Clinical outcomes of COVID-19 in common variable immunodeficiency patients. 2022;149(2): AB141.
 54. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. med.* 2020 Vol. 217 No. 6 e20200678
 55. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit Care med.* 2016;44:275-81.
 56. Chinese Clinical Trial Registry. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). [http:// www.chictr.org.cn/showprojen.aspx? proj =49 409](http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409)
 57. Dao TL, Hoang VT, Colson P, et al. SARS-CoV-2 infectivity and severity of COVID-19 according to SARS-CoV-2 variants: current evidence. *J Clin Med.* 2021;10(12):2635
 58. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. StatPearls Publishing; February 6, 2022.

KONUŞMA METİNLERİ

İMMÜNGLOBULİN REPLASMAN TEDAVİSİ

ESRA KARABİBER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İmmünglobulinin (antikorun) tarihçesi

Antikorların varlığı ilk olarak Von Behring ve Kitasato'nun önce Clostridium tetani toksinini ve sonrasında da hayvanlarda bu toksine karşı gelişen antikor moleküllerinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır. Antikorların varlığının gösterilmesi 1901 yılında Nobel ödülü almalarını sağlamıştır. [1, 2]

Antikorların daha ayrıntılı tanımlanması Heidelberger ve Pederson tarafından 1937 yılında antikor proteinlerinin ultrasantrifüj ile moleküler ağırlıklarına göre ayrıştırılması ile yapılmıştır.

Tiselius ve Kabat serum proteinlerini elektroforez yaparak globülin fraksiyonunu ayrıştırıp 'gamaglobulin' adını vermişler.

Cohn ve arkadaşları 1944 yılında insan plazmasını Cohn damıtması olarak bilinen soğuk etanol çökeltilme işlemlerine maruz bırakarak saflaştırma işlemi yapmış ve hastalara enjekte edilecek ürün geliştirmiş.

İlk immünglobulin (İg) uygulaması, Bruton'un sık enfeksiyon öyküsü olan bir hastada protein elektroforezinde gama bandının olmadığını gösterilmesi ve subkutan (sc) yolla verilen immünglobulin ile kanda gamaglobülin seviyesinin ölçülebilir düzeye çıktığının gösterilmesi ile olmuş. İlk immünglobulin uygulamaları sc iken sonra intramusküler (im) uygulamalar yapılmış fakat yan etkiler nedeniyle 1980 yılından itibaren intravenöz (iv) İg tedavisine geçilmiştir.

İmmünglobulinlerin üretim aşamaları

İmmünglobulin üretimi aşaması yaklaşık 9 ay sürmektedir. İnsan plazma havuzu çoğunlukta 10,000- 60,000 gö-nüllüden oluşmaktadır. Soğuk alkol fraksiyonu ile (Cohn or Kistler-Nitschmann Yöntemi) immünglobulinler fraksiyone edilir. Sonrasında ileri saflaştırma teknikleri, immünglobulin-G olmayan proteinlerin ayrıştırılması için ek çöktürme teknikleri ve kromatografi gibi teknikler ile ileri saflaştırma yapılır. Ek olarak immünglobulin ürünleri kan kaynaklı patojenlerin elimine edilmesi için bazı spesifik tedavilere maruz kalır. Düşük ph, alkol/yağ asidi tedavisi, solvent deterjan tedavisi ve ısı tedavisi (pastörizasyon) gibi yöntemler ile patojenlerin uzaklaştırılması sağlanır. Tüm ürünlerde nanofiltrasyon ve derin filtrasyon ile prionların temizlenmesi sağlanır. İmmünglobulin üretim aşamaları Tablo 1'de özetlenmiştir. [3] Dünya Sağlık Örgütü immünglobulin ürünleri için minimum olması gereken standartları belirlemiştir. Ve buna göre;

- En az 1000 sağlıklı donörden oluşan plazma havuzundan elde edilmesi
- Olabilecek en düşük düzeyde (0.006-40mg) IgA içermesi,
- Koruyucu ya da stabilize edici içermemeli,
- Mümkün olan en az biyokimyasal modifikasyona uğramış olması ve opsanizasyon ve kompleman fiksasyon aktivitesine sahip olması,
- IgG yapısı normal serumdakine benzer olmalı,
- Yarı ömrü 3-4 hafta olmalı,
- En az iki spesifik antikor içermeli (antiviral ve antibakteriyel)
- Trombojenik aktivite göstermemeli, IgG intakt olup fonksiyonel Fc fragmanı içermeli

Ürün yüksek oranda saflaştırılmış (>%95) polivalen IgG içerir. Ürünlerin raf ömrü ve depolama koşulları farklılık içerir. Ürünlerin sodyum içeriği ve glukoz içeriği de farklılık gösterir. Virüs inaktivasyonu özellikle lipid zarflı virüsler (HIV, HBV, HCV, EBV, CMV) için solvent deterjan tekniği ile yapılmaktadır. Lipid zarflı olmayan virüsler için özellikle HAV ve parvovirüs B19 için etkili değildir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1. IgG üretim aşamaları [3]

Üretim aşaması	Yöntemler
IgG elde edilmesi	Soğuk etanol fraksiyonu Cohn yöntemi, Modifiye Cohn-Oncley yöntemi
Saflaştırma	Kromatografi Enzimatik ve kimyasal modifikasyon
Stabilizatör	Şeker (glukoz, sükroz, maltoz) Amino asit (prolin)
Patojenlerin uzaklaştırılması/inaktivasyonu	Düşük pH Pepsin ve düşük pH Virüs filtrasyonu (derin, ultra ve nanofiltrasyon) pastorizasyon

İmmuglobulin tedavisi kullanım alanları

Antikor tedavilerinin ilk kullanım alanı sepsis gibi ağır enfeksiyonların tedavisi amacıyla olmuştur. Daha sonraları Bruton tarafından agamaglobulinemisi olanlarda kullanılmış ve trombosit düşüklüğü olan bir hastada IgG uygulaması sonrası trombosit sayısında yükselme saptanınca immunmodulator etkisi de olabileceği düşünülmüş.[4-7] Günümüzde Primer ve Sekonder İmmün Yetmezlikte yerine koyma tedavisi olarak kullanılırken bu endikasyon dışında ITP, Guillan Barre Syndrome, Kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati, Kawasaki hastalığı, Kronik parvovirus enfeksiyonu, Steve-johnson gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır.

Yerine koyma tedavisinde antibakteriyel ve antiviral etkinlik sağlar ve adaptif immüniteyi uyarır. İmmünmodulator etkisini ise, otoantikor nörolizasyonu, kompleman kaskadı inhibisyonu, Treg hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması, dentritik hücrelerin ve B hücrelerinin modülasyonu ve otoantikorların Fc reseptör blokajı gibi etkileri üzerinden yapar.

İmmuglobulin tedavisinde ürün seçimi

Birçok hasta immünglobulin tedavisini sorunsuz ve hafif yan etkiler ile tolere eder. İmmünglobulinlerin sc, iv ve im olarak kullanımı vardır. Son zamanlarda subkutan olarak uygulanan hiyaluronik asitli ve yüksek konsantrasyonlarda immünglobulinler piyasada olup, 2-30 gün aralığında uygulama imkanı sağlamıştır. %10 ve %5 IgG içerenler iv, sc olarak kullanılabilir. %16, %20'likler iv olarak kullanıma uygun olmayıp, sc ve im kullanım için uygundur. Primer immün yetmezlik hastaları için iv ve sc kullanımı etkili bulunmuştur. Sc uygulamalarda IgG hızlıca kana geçmediği için kanda kararlı IgG düzeyi sağlanması iv uygulamaya göre daha fazladır. IgG ürünleri benzer biyolojik etkinlik ve içeriğe sahip olmasına rağmen ph, osmolarite, soydum, IgA içeriği açısından farklılık gösterir ve birbirinin yerine kullanılması önerilmez.

İmmünglobulinlerde özel durum

Stabilize edici ajanlara göre

Maltoz ve glukoz içeren ürünler DM tanısı olan hastada dikkatle kullanılmalıdır. Sükroz içeren ürünle osmotik renal hasar riskini artırdığı için için böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Herediter früktoz intoleransı olanlarda sorbitol içeren ürünler kullanılmamalıdır. İntravasküler volüm artışına bağlı sorun yaşayanlarda düşük sodyum ve albumin içerikli ürün kullanılması tavsiye edilmektedir. Bazı immünglobulin ürünlerinde kan grubu antijenlerine karşı antikorlar yüksek seviyede bulunabilmektedir ve özellikle yüksek doz immünglobulin alanlarda hemoliz ve direkt antiglobulin test pozitifliği olabilmektedir.

IgA eksikliği olan bazı hastalarda (<7mg/dL) IgA antikorlarına karşı gelişen IgE ve IgG tipi antikorların varlığına bağlı olduğu düşünülen anafilaksi olguları olduğu için düşük IgA içeren preparatların seçilmesi özellikle otoimmünite tedavisinde kullanıldığında önerilmektedir. Bu hastalarda ek olarak sc uygulama da tercih edilebilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Hiperosmolaritenin risk oluşturduğu yatalak hastalarda, kriyoglobulinemi, monoklonal gamapatisi ya da yüksek lipoproteinemi hastalarda tromboz riskini azaltmak için düşük osmolariteli preparatların kullanılması önerilmektedir. Bu hastalarda koagülasyon faktörü Xla aktivasyonunun tromboembolik komplikasyonlara sebep olduğu düşünülmektedir ve tromboz riskini azaltmak için tedavi öncesi yeterli hidrasyon yapılması önerilmektedir.

Gerekli olmadıkça kişinin tolere ettiği ürün değiştirilmemeli ve yeni ürün verilecekse yavaş infüzyon ile hastane koşullarında verilmelidir. Tablo 2’de ülkemizde onaylı IgG ürünleri ve özellikleri özetlenmiştir.

Tüm hastalarda İVİG öncesinde onam alınmalıdır.

Tablo 2. Türkiye’de lisanlı immunglobulin ürünlerinin içerikleri [3]

Ürünün adı	IgG saflığı	IgG1 oranı	IgG2 oranı	IgG3 oranı	IgG4 oranı	IgA (µg/mL)	pH	Ozmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
Intratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L. prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	> %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/ml	sükroz

* Sültroz, maltoz ve aminoasitler kan glukoz düzeyini arttırmaz, ** Belirtilmemiş

İmmunglobulin tedavisi dozları

Sıvı ürünler ve liyofilize ürünler buzdolabında depolandıktan sonra uygulamadan önce oda ısısına gelince uygulanması istenmeyen olay riskini azaltır. İmmunglobulin iv tedavisi infüzyon merkezlerinde ya da sağlık bakım merkezlerinde uygulanabilir. Deneyimli hemşireler tarafından evde de uygulanabilir. İlk uygulamalar ve ürün değişiklikleri ciddi komplikasyonlara müdahale edecek ekip ve koşullarda yapılmalıdır.

İmmünglobulin tedavisi sırasında premedikasyonda kullanılan ilaçlar

Çoğu hasta premedikasyon olmadan immunglobulin replasman tedavisini sorunsuz alır. Bazı hastalarda asetaminofen, ya da nonsteroid antienflamatuar ilaçlara anafilaktoid reaksiyon ve inflamatuvar olayları engellemek için ihtiyaç duyabilir. Bu reaksiyonlar öngörülemez ve muhtemel ürün, veriliş yolu (iv,sc) ve hastanın durumu (enfeksiyon) ile ilişkili olabilir.

Özellikle premedikasyonda glukokortikoid ihtiyacı olanlarda immunglobulin ürününü değiştirmek ya da sc yolu kullanmak önerilir. SKİG öncesi premedikasyon genellikle gerekli değildir.

Asetaminofen 1000 mg ya da ibuprofen 400-800 mg oral olarak ilaç dozundan 30 dakika önce verilmelidir. H1 antihistaminikler İVİG öncesi 25-50 mg oral/iv/im dozda uygulanabilir. Glukokortikoidler ciddi baş ağrısı ve ilk infüzyonda ciddi reaksiyon yaşayanlarda önerilebilir.

İnfüzyondan 1-2 saat önce prednizolon/metilprednizolon 40-60 mg dozda oral verilmesi önerilmektedir. Ya da 100 mg hidrokortizon / metil prednizolon 40-60 mg dozda 30 dakika önce iv yolla da uygulanabilir. İVİG öncesi hidrasyon özellikle tromboz riski olanlarda, İg ilişkili renal komplikasyon öyküsü olan ya da altta yatan renal yetmezlik

KONUŞMA METİNLERİ

olanlarda, diabetes mellitus, ileri yaş (65 yaş üstü), paraproteinemisi, kalp hastalığı ve nefrotoksik ajan kullananlarda ve sükröz içeren İg alanlarda yapılması önerilmektedir. 10-20ml/kg dozda serum fizyolojik ya da oral yolla hidrasyon yapılabilir.

İmmunglobulin tedavi dozları

İmmün yetmezlikte ya da otoimmün hastalıklarda uygulanan dozlar farklıdır. Primer immün Yetmezlik tedavisi 400-800 mg/kg 3-4 haftada bir şeklinde olmaktadır. Otoimmün/inflamatuvar hastalıklarda 1-2gr/kg/gün arasında değişen dozlarda bölünmüş doz olarak günde 500mg/günü geçmeyecek şekilde uygulanır.

Çukur IgG ya da kararlı durum IgG düzeyi takipte, doz ayarlamakta kullanılır. Hastanın değerlerinin fizyolojik düzeyde olması ve klinik yanıtına göre karar verilir.

İnfüzyon hızı 0.01 mL/kg /dk dozda başlanır ve 20-30 dk aralıklar ile maksimum 0.08 mL/kg/dk dozuna kadar çıkılabilir. İVİG tedavisi altındaki hastada kan kaynaklı viral testlerin bakılmasına gerek yoktur. İVİG öncesi renal, karaciğer ve glukoz ve hepatit testlerinin taranması ve takipte bu testlerin 6 aylık-yıllık şeklinde yapılması önerilir.

Özellikle yüksek doz alanlarda ve bazı immunglobulin ürünlerine bağlı direk antiglobulin testi (Coombs testi) pozitifliği ve hemoliz olabilir. Bu nedenle hemogram takibi ve coombs pozitifliği kontrolü önerilir.

İmmuglobulin tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve yan etkilerin yönetimi

Yan etkilerin görülme sıklığı literatürde %1 ile 81 oranında bildirilmiştir.[8] İg tedavisi sırasında görülen şiddetli yan etkiler %2-6 oranında saptanmıştır. [9] En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kızarıklık, kas ağrısı, üşüme, hasta hissetme, kaşıntı, ürtiker, kaygı, baş dönmesi ve düşük dereceli ateş gibi hafif reaksiyonlardır. Nadirde olsa dispne, bulantı, kusma, dolaşım bozukluğu, göğüs ağrısı ve bilinç kaybı, nefes darlığı, hışıltı, anafilaktik reaksiyonlar ve transfüzyon ilişkili akciğer hastalığı gibi yan etkilerde bildirilmiştir. Yan etkiler erken ve geç başlangıçlı yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. İnfüzyonun başlangıcından sonraki 6 saat içinde ortaya çıkan bulgular erken yan etkiler olarak kabul edilir ve genellikle hafif şiddettedir. Erken reaksiyonların immünoglobulin agregatları veya preparatların içindeki farklı stabilize edici ajanların komplemanı aktive etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak ürünlerin içindeki prekallikrein aktivatörü ile kallikrein varlığı, artmış IL6, TNF α , tromboksan B2 varlığının da yan etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Geç reaksiyonlar, immünoglobulin infüzyonunun başlamasından saatler, günler sonra meydana gelmektedir. Geç reaksiyonlar şiddetli olabilir ve migren tipi baş ağrıları veya aseptik menenjit gibi nörolojik durumları, akut böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar, hematolojik komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar ve psödohiponatremi gibi durumlar bildirilmiştir.[10] Migren tipi baş ağrıları infüzyondan 6-12 saat sonra başlayabilir ve 24-72 saat sürebilmektedir. Baş ağrısı, ense sertliği ve fotofobi gibi semptomlar, infüzyonun tamamlanmasından sonraki 24 saat içinde gelişir ve 5 gün sürebilmektedir. Aseptik menenjit tekrarlaması durumunda SKİG tedavisine geçilmesi düşünülmelidir.

Böbrek yetmezliği tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde (1-10 gün) görülebilmektedir. Böbrek yetmezliği infüzyonunun kesilmesinden sonra 4 hafta içinde düzelebilmekte (ortalama süre 10 gün), nadiren kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Sükröz kullanılan ürünlerin böbrek yetmezliği için daha büyük risk oluşturacağı gösterilmiştir. Bilinen böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, dehidratasyon, 65 yaş üstü, sepsis, paraproteinemi ve nefrotoksik ajan kullanımı gibi riskli hastalarda periyodik olarak kan üre azotu ve kreatinin takibi yapılmalıdır. Renal yan etki riskini azaltmak için subkütan immünoglobulin uygulaması düşünülebilir.

İntravenöz immünoglobulin tedavisini takiben infüzyon bölgelerinde lokal trombozlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik ataklar ve stroke bildirilmiştir.[11]

Pozitif Coomb's testi, hemolitik anemi ve nötropeni hematolojik yan etkiler olarak bildirilmiştir. Subklinik hafif Coomb's pozitifliği olduğu gibi şiddetli hemolize yol açan anemiler bildirilmiştir. Hemoliz, infüzyondan sonra 1 ile 22 gün arasında görülebilir. İntravenöz immünoglobulin tedavisi sırasında geçici nötropeni geliştiği bildirilmiştir.

KONUŞMA METİNLERİ

İnfüzyondan 2-4 gün sonra gelişir, 2 haftada kendiliğinden düzelmektedir.

İVİG kullanımının ardından ellerde ve ayaklarda küçük veziküller ve egzematöz reaksiyonlar görülebilmektedir. Topikal steroidlerle tedaviye iyi cevap alınmaktadır. İmmünoglobulin infüzyonu ile Hepatit B, C ve HIV gibi virüslerin geçişi de nadiren bildirilmiştir.

Tablo 3'de İmmünglobulin uygulaması sırasında görülen yan etkilere yaklaşım özetlenmiştir.

İmmünglobulin tedavisi altında aşılama

İmmünglobulin tedavisi alırken yapılan aşılama da İg içindeki antikorlar aşı antijenine bağlanması sonucu yeterli antikor yanıtı oluşması engelleyebilir. Bu durum özellikle canlı virüs aşılarında olur. İg tedavisi altında yıllık influenza ve COVID-19 aşısı yapılabilir.

Tablo 3. İmmünglobulin tedavisi sırasında gelişen yan etkilerin yönetimi [3]

Erken yan etkiler	
Hafif şiddette yan etkiler	İnfüzyon hızını azaltılması
Orta şiddette yan etkiler	İnfüzyonu durdur, daha düşük hızla başla, Asetaminofen, ibuprofen ya da steroid uygula Cilt bulguları varsa iv/oral antihistaminik gerekirse steroid uygula Sonraki uygulamada antihistaminik ve steroid ile premedikasyon ver Premedikasyona rağmen reaksiyon oluyorsa SKİG uygulaması yap
Geç yan etkiler	
Aseptik menenjit	İnfüzyon öncesinde hidrasyon ve infüzyon hızının azaltılması, analjezik anti-migren ve anti-emetik ile premedikasyon yap, Premedikasyona rağmen devam ederse SKİG uygulaması,
Hemolitik anemi	Hemoliz gelişmesi durumunda steroid uygulaması, transfüzyon yapılması İg ürününün değiştirilmesi
Nötropeni	Tedavinin kesilmesi ve steroid uygulaması
Böbrek yetmezliği	İnfüzyon öncesi ve sonrasında hidrasyon yapılması, yavaş ve bölünmüş dozlarda infüzyon yapılması, sükröz içeren ürünlerden uzak durulması, düşük konsantrasyonlarda ürün kullanmak
Tromboz	Bölünmüş dozlarda İVİG uygulayarak doz/gün miktarının azaltılması, İnfüzyonundan 6 saat öncesi ve sonrasında hidrasyon yapılması İnfüzyon hızının yavaş arttırılması Yüksek riskli hastalarda asetil salisilik asit, heparin/enoxaparin ile premedikasyon uygulaması

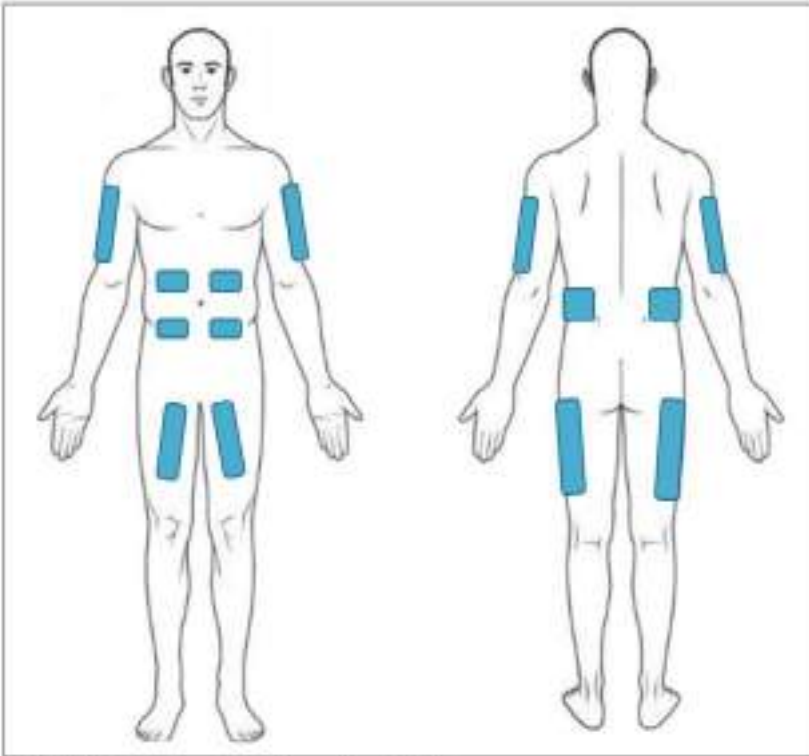
Subkutan İmmünglobulin Tedavisi

İntravenöz immünglobulin tedavisine göre SKİG tedavisinin avantajları sistemik yan etki riskinin az olması, damar yolu gerekmemesi, evde kullanım imkânı olması ve iş gücü kaybının azalması, daha kararlı İgG düzeyini sağlanmasıdır.[12, 13] Damar yolu erişiminde güçlük yaşayan kişilerde ve küçük çocuklarda, İVİG ile ciddi sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, kronik enteropati veya protein kaybettiren enteropatiye bağlı kararlı İgG düzeyinin sağlanamadığı hastalarda, iş ya da okul yaşantısının etkilenmesini istemeyen hastalarda ve sağlık kurumuna ulaşımında zorluk yaşayan hastalarda SKİG tedavisi önerilebilir.[12],[14] Subkutan uygulanan İgG konsantrasyonları %10, %16, %20 'lik ürünlerdir. Daha konsantre olmaları daha küçük hacimler ile daha fazla İgG vermeyi sağlamaktadır. Ülkemizde %10'luk iki ürünün subkutan uygulama onayı vardır. Ek olarak ülkemizde hiyalüronik asitle kolaylaştırılmış SKİG ve %20'lik sadece sc olarak uygulanan SKİG ürünü de mevcuttur. SKİG aylık İVİG dozunun günlük/haftalık aralıklar ile subkutan olarak infüzyon pompası ya da kelebek iğne ile hızlı puşe yapılmasıdır. İnfüzyon miktarı 20-30 ml/

KONUŞMA METİNLERİ

bölge şeklinde olup çoklu infüzyon bölgesi ve/veya sık uygulama gerekmektedir. Kolaylaştırılmış SKİG (kSKİG) uygulaması ise son olarak geliştirilen bir preparat ile infüzyon bölgesine 10 dakika önceden rekombinan insan hyalüronidazın uygulanması sayesinde cilt altında bir boşluk oluşturarak tek bir bölgeye daha büyük hacimlerde SKİG uygulaması yapılmasıdır. Bu sayede 3-4 haftada bir subkütan yol ile 400 mg/kg immünoglobulin uygulanması mümkün olmaktadır.[15] En sık lokal yan etkiler görülmektedir. İnfüzyon bölgesinde şişlik, kızarıklık, kaşıntı olmakta ve 12-24 saat içinde bulgular çoğunlukla tedavi gerektirmeden gerilemektedir. Genellikle sonraki uygulamalarda bu lokal yan etkiler daha az görülmektedir. Bununla beraber infüzyon bölgesinin değiştirilmesi, uygulama hızının, uygulanan hacmin, iğne kalınlığının ve uygulama derinliğinin düzenlenmesi ile bu yan etkiler daha da azaltılabilir. SKİG uygulaması sonrası İVİG'e göre daha az sistemik yan etki görülmekte ve İVİG'e benzer şekilde aşılardan etkinliğini değiştirebilmektedir. [16, 17] Kelebek iğneleri kullanılıyorsa, uzunluğu 1,9 cm olan 23 ila 25 Gauge iğneler yetişkinler için uygundur. SKİG uygulamasında iğne ucu subkütan alanın 1-1,5 cm içine kadar girmelidir. İnfüzyondan sırasında oluşan ağrı, kızarıklık, kaşıntı ve şişme gibi bölgesel yakınmalar tekrarlayan infüzyonlarda azalma göstermektedir. İnfüzyon hızını azaltmak, farklı bölgelere infüzyon yapmak, lokal anestezi uygulamak, daha sık infüzyon ile daha az volem vermek, yaşa uygun iğne boyutlarını tercih ve hyalüronidaz içeren preparatların kullanılması bu yan etkilerin sıklığını azaltmak için kullanılan yöntemlerdendir. %20 SKİG uygulamasında başlangıç dozu 15ml/saat olarak önerilmekte ve hastanın tolerasyonuna göre 25ml/saat'e kadar çıkarılabilir, fakat 50ml/saatin üzerinde hızla verilmesi önerilmemektedir.

Subkutan uygulama İV'e göre 1,3 oranında daha düşük biyoyararlanıma sahiptir. SKİG uygulamasında aynı biyoyararlanımı elde edebilmek için Amerika çalışmalarında hesaplanan İVİG dozunun 1,3 katı dozda (ya da 0,13-0,2 gr/kg haftalık) ayarlama yapılması gerekliliğinden bahsedilmiştir. İmmünoglobulin tedavisi SKİG olarak başlanacaksa iki yaklaşım önerilmektedir. İlk doz İV (1gr/kg) infüzyonu ardından haftalık SKİG (100mg/kg/hafta) verilmesi, alternatif yaklaşım ise 100 mg/kg/doz SKİG'in ardışık olarak 5 gün verilmesi ardından haftalık doz şeklinde devam edilmesidir. Tek infüzyon bölgesine, 5-30 mL infüzyon yapılabilir. Tedavi sırasında önerilen infüzyon alanları karın, uyluk, üst kol veya alt sırt bölgesi önerilmektedir. Kolaylaştırılmış SKİG'nin biyoyararlanımı İVİG ile eşdeğer olup doz şeması İVİG gibidir. Figür 1'de sc uygulamada kullanılacak vücut bölgeleri gösterilmektedir.



Şekil 5. Subkütan infüzyon için önerilen uygulama bölgeleri

Figür 1. SKİG uygulamasında kullanılacak vücut bölgeleri [3]

KONUŞMA METİNLERİ

Gebelerde SKİG güvenle uygulanmaktadır. Bebek için yeterli IgG düzeyi sağlandığından emin olmak için aylık IgG takibi önerilir. Hamilelerde kilo alımı olduğu için yeterli IgG düzeyi sağlamak için gebelikte IgG dozu artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eibl, M.M., History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(4): p. 737-64, viii.
2. Hooper, J. The history and evolution of immunoglobulin products and their clinical indications. 2015.
3. Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi:Güncel Durum Raporu 2019, ed. e. Ahmet Özen. 2019.
4. Teeling, J.L., et al., Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers: studies in experimental immune thrombocytopenia. *Blood*, 2001. 98(4): p. 1095-9.
5. Ballou, M., Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014. 14(6): p. 509-15.
6. Bruton, O.C., Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952. 9(6): p. 722-8.
7. Perez, E.E., et al., Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 139(3s): p. S1-s46.
8. Cherin, P., et al., Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*, 2016. 15(1): p. 71-81.
9. Orange, J.S., et al., Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(4 Suppl): p. S525-53.
10. Zülfikar, B. and B. Koç, Use of intravenous immunoglobulin in pediatric practice. *Turk Pediatri Ars*, 2014. 49(4): p. 282-8.
11. Sridhar, G., et al., Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. *Transfusion*, 2014. 54(10): p. 2553-65.
12. Jolles, S., et al., Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, 2015. 179(2): p. 146-60.
13. Gardulf, A., Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs*, 2007. 21(2): p. 105-16.
14. Chapel, H.M., et al., The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 2000. 20(2): p. 94-100.
15. Ponsford, M., et al., Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol*, 2015. 182(3): p. 302-13.
16. Bonilla, F.A., Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc*, 2016. 37(6): p. 426-431.
17. Berger, M., Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(6): p. 558-66.

KONUŞMA METİNLERİ

KRONİK HEPATİT B'DE İMMUNSUPRESYON VE TEDAVİ YÖNETİMİ

OĞUZ KAĞAN BAKKALOĞLU

KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

HBV, dünya çapında kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir ve kabaca her üç kişiden birinin hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonuna maruz kalmış olabileceği ifade edilmektedir [1, 2]. Son tahminlere göre, dünya çapında yaklaşık 350 milyon insanda kronik hepatit B enfeksiyonunu vardır. Bununla birlikte, enfekte hastaların çoğu kronik HBV enfeksiyonuna sahip olduklarının farkında değildir. Bu nedenle, immünosupresif tedavi veya kanser kemoterapisi alan, HBV ile enfekte bireylerde, hepatit B reaktivasyonunun riski önemli ölçüde artar. HBV reaktivasyon riski olan popülasyon, şu anda HBV ile enfekte olan veya geçmişte HBV'ye maruz kalmış kişileri içerir [3]. HBV için küratif ve eradikatif tedavi şu anda mevcut olmadığından, genel popülasyonda HBV reaktivasyonu için risk altında olan azımsanmayacak sayıda hasta vardır. Özellikle bu kişiler maligniteler, inflamatuvar hastalıklar, organ veya kemik iliği transplantasyonu nedeniyle kemoterapi, immünosupresif veya biyolojik tedavilere maruz kaldıklarında, taşıdıkları potansiyel HBV reaktivasyon riskleri endişe vericidir [4]. Farklı yollar üzerinden etkili yeni biyolojik tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, belirli tedavi ajanlarının HBV reaktivasyonuna daha yatkın hale getiren mekanizmalarını anlamak daha da önem arz etmektedir [5, 6].

HBV reaktivasyonu, HBsAg(+) veya HBsAg(-) ve anti-HBc(+) hastalarda (izole anti HBc (+)) herhangi bir nedenle verilen immünosupresif tedavi sonucunda HBV'ye karşı immün kontrolün kaybı durumunu tanımlamaktadır. HBV reaktivasyonu durumunda başlangıça göre HBV DNA düzeyinde bir artış ve HBsAg'nin pozitifleşmesi görülür. Bunun takibinde ALT değerlerinin yükseldiği bir hepatitik alevlenme meydana gelebilir. Serolojik olarak reaktivasyon için; başlangıçta HBsAg (+) hastalar için HBV-DNA düzeylerinde 100 kat artış, negatifken >1000 IU/mL olması veya bakılan HBV-DNA'nın >10.000 IU/mL olması anlamlıdır [7-9]. İzole Anti HBc(+) hastalar için ise HBsAg(+) saptanması veya HBV-DNA'nın saptanabilir olması yeterlidir. Serolojik değişikliklerin yanı sıra ALT seviyesinde 3 kat artış veya ALT >100 U/L HBV reaktivasyonu anlamına gelmelidir.

HBV reaktivasyonu sonucu, altta yatan karaciğer hastalığının varlığı, derecesi ve reaktivasyonun şiddetine göre karaciğer yetmezliği tablosu gelişebilir [10]. İkter (bilirubin >3mg/dl), koagülpati (INR>1.5), yeni gelişen asit ya da ensefalopati, hatta reaktivasyon ilişkili fulminant karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir.

Reaktivasyon riski immünosupresif tedavinin başladığı dönemdeki HBV enfeksiyonunun durumuyla ve aynı zamanda uygulanan tedavi ile ilişkilidir ve izole anti-HBc (+) hastalara kıyasla HBsAg (+) hastalarda bu risk daha yüksek görünmektedir. Çalışmalar, kanser kemoterapisi tedavilerinde, HBV reaktivasyonunun, HBsAg-(+) hastaların %41-53'ünde ve izole anti-HBc (+) hastaların ise %8-18'inde meydana geldiğini göstermiştir [11, 12]. Romatolojik hastalıkların tedavisinde ise sırasıyla bu oran %12,3 ve %1,7 olarak bildirilmektedir [13, 14]. Bu reaktivasyon riskleri ve ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle HBV prevalansının orta ila yüksek olduğu bölgelerde, immünosupresif tedaviye başlamadan önce HBV açısından tarama yapılması önemlidir [15]. Taramada hem HBsAg hem de anti-HBc (total veya immünoglobulin G) testleri kullanılmalıdır. Anti-HBs' nin immünosupresif tedavi öncesi taramadaki rolü henüz belirlenmemiştir. Anti-HBs' nin varlığı (anti-HBc(+)) hastalar için, HBV reaktivasyonunu engellemez, ancak anti-HBs titresindeki değişim ve negatifleşme, HBsAg(-), anti-HBc(+)) hastaların takibinde HBV reaktivasyonunun bir öngörücüsü olabileceği için değerlidir [16, 17].

Birçok immünosupresif ve immünmodülatör ilaç HBV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir fakat spesifik ilaçların veya ilaç rejimlerinin neden olduğu riskin boyutunu birbirinden ayırt etmek çok kolay değildir [18, 19]. Yine de kullanılan ilaçlar reaktivasyon açısından orta-düşük veya yüksek risk olarak sınıflandırılabilir (Tablo-1) [20]. Ayrıca HBsAg(+) hastalar, özellikle HBV-DNA seviyeleri yüksekse, HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk altındadır

KONUŞMA METİNLERİ

[21] ve immüno-supresif veya sitotoksik tedaviye başlamadan önce anti-HBV profilaksisi almalıdırlar [11, 22]. İzole anti-HBc(+) hastalar, HBsAg (+) hastalardan daha düşük HBV reaktivasyon riski altındadır. Bu hastalar için immüno-supresif tedavi ya da kemoterapi öncesi anti-HBV profilaksisi başlanabilir veya HBV reaktivasyonu açısından yakın izlenerek anti-HBV tedavisine, takibe göre karar verilebilir. Bu kararlar hasta özelinde klinik ve sosyal durumlar da göz önüne alınarak verilmelidir. Romatolojik hastalıklar için verilen biyolojik tedaviler, inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanılan TNF inhibitörleri ve biyolojikle ya da geleneksel immüno-supresif ile tedavi edilen psoriasisli izole anti-HBc(+) hastalarda reaktivasyon riski sitotoksik kemoterapiye kıyasla daha düşük gibi görünmektedir ve bu hastalar da anti-HBV profilaksisi almadan, takip sürecinde gereğinde tedavi başlanacak şekilde yakın izlenebilir [23-25].

B lenfosit ilişkili lenfo-proliferatif hastalıklarda ya da B hücreyi hedefleyen Rituksimab gibi ilaçların kullanılacağı hastalarda, hem HBsAg (+)'liğinde hem de izole anti-HBc(+)'liği durumlarında anti HBV profilaksi tedavisi uygun olacaktır [26] (izole antiHBc(+)) hastaların izlenebileceğini bildiren nadir yayınlar mevcuttur [27].

Anti HBV profilaksisi mümkünse kemoterapi ya da immüno-supresif tedavi başlamadan hemen önce verilmelidir [28]. Mümkün olan hastalarda tedaviye 2-4 hafta önce başlamak tercih edilmelidir. Kemoterapi ya da immüno-supresif tedavisi başlanmış profilaksi kararı bu tedaviler sonrasında verilmiş yüksek riskli tedavi alan hastalarda profilaksi gecikmeden başlanmalıdır.

Tenofovir ve entekavir yüksek potense ve yüksek genetik direnç bariyerine sahip anti-HBV tedavi ajanlarıdır [18]. Bu özellikleri ile tedavi altında reaktivasyon, hepatit, mortalite veya kemoterapi/immüno-supresif tedaviye ara verme ihtiyacı neredeyse hiç görülmemektedir [28, 29]. Bu nedenlerle ,immüno-supresyon veya kemoterapide anti-HBV profilaksisinde entekavir veya tenofovir diğer nukleozid analoglarına kıyasla ilk tercih olmalıdır. Risk altında olan fakat profilaksi almadan takip edilen hastalar için de tedavi başlanmasına karar verildiği durumlarda tercih edilecek antiviraller tenofovir veya entekavir olmalıdır [18]. Önerilen profilaktik antiviral tedavi süresi, kemoterapinin veya immüno-supresyon tedavisinin kesilmesinden sonra en az 6 ay, bazı durumlar için ise 12 aydır [28]. 12. aydan daha sonra ortaya çıkan reaktivasyon bu tedaviler ile oldukça nadir iken anti-CD20 tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir ve bu hasta grubunda izlemde bu durum dikkate alınmalıdır; profilaktik tedavi, mümkünse tedavi bitiminden itibaren 12 aya tamamlanmalıdır ve takip devam etmelidir [30]. Transplantasyon hastalarında veya biyolojik tedavi alan hastalarda kronik immüno-supresyon durumu söz konusudur fakat bu hastalardaki optimal profilaksi süresi hakkında çok fazla veri yoktur [31].

Özetle, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc ile hepatit B için serolojik testler ile tarama, kemoterapi veya immüno-supresif tedaviler başlamadan önce yapılmalıdır [32]. HBsAg(+), serum HBV DNA \geq 2000 IU/ml ve yüksek ALT varlığı ile tanımlanan kronik aktif hepatit B' li hastalar, kılavuzlara göre antiviral tedavi almalıdır. HBsAg(+), HBV DNA <2000 IU/ml ve normal ALT ve AST varlığı ile tanımlanan aktif olmayan HBV taşıyıcıları, yüksek ve orta riskli immüno-supresif tedaviye maruz kaldıklarında HBV reaktivasyonuna karşı profilaksi tedavisi almalıdır. Profilaksiye ideal olarak immüno-supresif tedavinin başlangıcından 2 ila 4 hafta önce başlanmalı ve immüno-supresif tedavinin son dozundan sonra en az 6 ay sürdürülmelidir. Birinci basamak antiviral ajanlar olarak entekavir veya tenofovir kullanılması önerilir [28]. Düşük riskli immün süpresif tedavi alan inaktif HBsAg taşıyıcıları ve izole antiHBc(+) olan hastalar, enzim değerlerinin takibi ve 3 aylık aralarla HBV-DNA kontrolü yapılarak profilaksi verilmeksizin takip edilebilir. Rituksimab (anti-CD20) içeren tedaviler için, reaktivasyon riskini azaltmak için izole anti-HBc (+) olan hastalarda da rutin profilaksi yapılmalıdır. Tedavinin son dozundan bir yıl sonra bile reaktivasyon riski yüksektir. Bu hastalarda, HBV DNA takibi veya izole anti HBc(+) hastalarda HBsAg takibi 2 yıla kadar uzatılabilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1: Çeşitli immünosupresif tedavi ajanlarının HBV reaktivasyonu açısından risk grupları [20]

HBsAg (+) hastalarda reaktivasyon riski	İmmünosupresif tedaviler
Yüksek reaktivasyon riski	Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab gibi B hücre fonksiyonu bozan tedaviler Yüksek doz kortikosteroidler Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin) Güçlü TNF- α inhibitörleri (İnflksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab) HCC için lokal tedavi (TAKE)
Orta reaktivasyon riski	Sistemik kemoterapi Orta doz kortikosteroidler Daha az güçlü TNF- α inhibitörleri (Etanersept) Sitokin bazlı tedaviler (Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab) Siklosporin Tirozin-kinaz inhibitörleri (imantnib, nilotinib) Proteazom inhibitörleri (Bortezomib) Histon deasetilaz inhibitörleri
Düşük reaktivasyon riski	Antimetabolitler, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat Kısa süreli - düşük doz kortikosteroidler Eklem içi steroid enjeksiyonları (son derece düşük risk)
İzole anti-HBc (+) hastalarda reaktivasyon riski	İmmünosupresif tedaviler
Yüksek reaktivasyon riski	Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab gibi B hücre fonksiyonu bozan tedaviler
Orta reaktivasyon riski	Yüksek doz kortikosteroidler Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin) Güçlü TNF- α inhibitörleri (İnflksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab) Sistemik kanser kemoterapisi Sitokin bazlı tedaviler (Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab) Siklosporin Tirozin-kinaz inhibitörleri (imantnib, nilotinib) Proteazom inhibitörleri (Bortezomib) Histon deasetilaz inhibitörleri
Düşük reaktivasyon riski	Orta ve düşük doz kortikosteroid Antimetabolitler, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat,

Referanslar

1. Dienstag, J.L., Hepatitis B virus infection. N Engl J Med, 2008. 359(14): p. 1486-500.
2. Liang, T.J., et al., Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. Hepatology, 2015. 62(6): p. 1893-908.
3. Hoofnagle, J.H., Reactivation of hepatitis B. Hepatology, 2009. 49(5 Suppl): p. S156-65.
4. Doo, E.C., J.H. Hoofnagle, and G.P. Rodgers, NIH consensus development conference: management of Hepatitis B. Introduction. Hepatology, 2009. 49(5 Suppl): p. S1-3.
5. Di Bisceglie, A.M., et al., Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with

KONUŞMA METİNLERİ

- immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*, 2015. 61(2): p. 703-11.
6. Lok, A.S., et al., Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med*, 2012. 156(10): p. 743-5.
 7. Lok, A.S., et al., Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 1991. 100(1): p. 182-8.
 8. Hui, C.K., et al., Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 2006. 131(1): p. 59-68.
 9. Paul, S., et al., Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2016. 164(1): p. 30-40.
 10. Loomba, R., et al., Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*, 2008. 148(7): p. 519-28.
 11. Lau, G.K., et al., Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*, 2003. 125(6): p. 1742-9.
 12. Huang, Y.H., et al., Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*, 2013. 31(22): p. 2765-72.
 13. Lee, Y.H., S.C. Bae, and G.G. Song, Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*, 2013. 16(5): p. 527-31.
 14. Mori, S. and S. Fujiyama, Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(36): p. 10274-89.
 15. Weinbaum, C.M., et al., Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*, 2008. 57(RR-8): p. 1-20.
 16. Kanaan, N., et al., Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J Clin Virol*, 2012. 55(3): p. 233-8.
 17. Hammond, S.P., et al., Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(9): p. 1049-59.
 18. Perrillo, R.P., R. Gish, and Y.T. Falck-Ytter, American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 2015. 148(1): p. 221-244 e3.
 19. Keam, B., et al., Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011. 9(5): p. 465-77.
 20. Loomba, R. and T.J. Liang, Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 2017. 152(6): p. 1297-1309.
 21. Yeo, W., et al., Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*, 2004. 90(7): p. 1306-11.
 22. Jang, J.W., et al., A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology*, 2006. 43(2): p. 233-40.
 23. Tamori, A., et al., Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*, 2011. 46(4): p. 556-64.
 24. Papa, A., et al., Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *J Crohns Colitis*, 2013. 7(2): p. 113-9.
 25. Morisco, F., et al., Lack of evidence of viral reactivation in HBsAg-negative HBcAb-positive and HCV patients undergoing immunosuppressive therapy for psoriasis. *BMC Gastroenterol*, 2014. 14: p. 214.
 26. Terrault, N.A., et al., Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018. 67(4): p. 1560-1599.
 27. Masarone, M., et al., Management of the HBV reactivation in isolated HBcAb positive patients affected with Non Hodgkin Lymphoma. *BMC Gastroenterol*, 2014. 14: p. 31.

KONUŞMA METİNLERİ

28. Zhang, M.Y., et al., Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget*, 2016. 7(21): p. 30642-58.
29. Yu, S., et al., Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm*, 2016. 38(5): p. 1035-43.
30. Cerva, C., et al., Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect*, 2016. 22(11): p. 946 e1-946 e8.
31. Lenci, I., et al., Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol*, 2011. 55(3): p. 587-593.
32. Hwang, J.P., et al., Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer*, 2012. 20(11): p. 2999-3008.

KONUŞMA METİNLERİ

OTOİMMÜN HEPATİT TEDAVİSİ

TUĞÇE EŞKAZAN

İ.Ü.C. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI-GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

Otoimmün Hepatit Hastalığının Tanımı

Otoimmün hepatit (OIH); kronik, inflamatuvar, remisyon ve relaps dönemleri ile seyreden, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış otoimmün karaciğer hastalığıdır (1). Epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler sınırlı olup bazı batı Avrupa ülkelerinde her 100.000 kişiden 2-17 kişinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. OIH sıklığı doğurganlık/üretkenlik dönemi ve 40-60 yaş grubunda artar, 3:1 oranında kadınlarda sıktır.

Patogenez

Patogenezde genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin de tetiklemesiyle karaciğerde eksprese edilen otoantijenleri tanıyan T hücreleri tarafından başlatılan inflamatuvar aktivitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (2,3). T hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan aktive otoantikörler B hücre üretimini, proinflamatuvar sitokin salınımını ve hepatosit sitotoksitesini başlatmaktadır (4,5)

Farklı HLA allellerinin hastalıkta rolü olabileceği düşünülmektedir (6,7). Beyaz ırkta DRB1*0301 ve DRB1*0401 HLA haplotipleri hastaların yarısından fazlasında görülmektedir, buna karşın DRB1*1501 haplotipi koruyucu olarak görev almaktadır(7,8).

Klinik

Hastaların çoğunda halsizlik, yorgunluk, artralji gibi nonspesifik semptomlarla hafif bir klinik seyir vardır. Üçte bir hasta akut hepatit tablosu ile başvurmaktadır (9,10). Akut karaciğer yetmezliği (artmış karaciğer enzimleri, ikter, koagülopati, hepatik ensefalopati) ile prezantasyon nadirdir (11,12). Akut prezantasyonla gelen birçok hastanın karaciğer biyopsisi histolojik olarak kronik hastalık bulguları göstermektedir. Doğrudan sirozla prezente olan olgular da nadiren mevcut olup bu grupta tanı ve tedavi yönetimi oldukça güçtür.

OIH'e eşlik eden ekstrahepatik otoimmün hastalıklar %20-50 oranında bildirilmiştir (13). Sıklıkla otoimmün tiroitit, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, Sjögren sendomu ve tip 1 DM birlikte görülür.

Tanı

Temel olarak klinik, biyokimyasal, serolojik, histolojik özellikler birlikte değerlendirilerek tanı konur.

Biyokimyasal özellikler

Karaciğer fonksiyon testleri

Karakteristik biyokimyasal özellikler, aynı zamanda hepatosellüler hasarı gösteren yüksek aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleridir. Sıklıkla normal veya hafif yükselmiş serum alkalın fosfat (ALP) ile normalin hemen üzerinde veya 50 kata kadar daha yüksek olabilen aminotransferaz veya bilirubin seviyeleri görülür (14-16). ALT seviyeleri tipik olarak AST'den daha yüksektir. Ancak yükselmiş aminotransferaz düzeyleri her zaman histopatolojik aktiviteyi tam olarak yansıtmaz. Bazı hastalarda normal aminotransferazlara rağmen karaciğer histolojisinde belirgin inflamatuvar aktivitenin olduğu gösterilmiştir (17).

Akut başlangıçlı hastalar ikter, koagülopati ve aminotransferaz düzeylerinde belirgin artış (>1000 IU/L) ile başvurabilir. Ancak, bu durum son derece nadirdir. Kronik semptomları olan hastalarda veya ilk başvuruda sirozu olan hastalarda AST ve ALT seviyeleri beklenenden daha az yükselir. Kolestatik paternde enzim yüksekliklerinde eş zamanlı ekstrahepatik obstrüksiyon, viral hepatitler, ilaca bağlı kolestaz ve primer sklerozan kolanjit (PSK)/primer biliyer kolanjit (PBK) ile örtüşen sendromlar akla gelmelidir (18).

KONUŞMA METİNLERİ

Gamaglobulin düzeyleri

Hastaların çoğunda selektif IgG artışıyla olan poliklonal hipergamaglobulinemi görülmektedir. Tipik olarak immunglobulin A (IgA) ve immunglobulin M (IgM) normal seviyelerdeyken immunglobulin G (IgG) düzeyleri yüksektir. %5-10 kadar hastada tanıda IgG seviyeleri normal bulunabilir. Serum IgA düzeylerinin yükselmesi OIH dışında steatohepatit veya ilaca bağlı hasarı düşündürürken, IgM düzeylerindeki artış otoimmün kolestatik karaciğer hastalıklarında daha karakteristiktir (19,20). Akut başlangıçlı olgularda yüksek IgG konsantrasyonları ve serum otoantikörleri tespit edilemeyebilir (21,22).

Otoantikörler

Dolaşımdaki otoantikörler hastalığın seyri ile korele değildir, tanıyı desteklemek için kullanılır (23). Daha yüksek antikor titreleri (>1:160) daha yüksek tanı değerine sahiptir. ANA, OIH'de en yaygın dolaşan otoantikördür. 1:80 ile 1:100 arasındaki titreler tanı için anlamlı kabul edilir. ASMA daha az sıklıkla pozitifdir, ancak özellikle titreleri \geq 1:80 olan erişkinlerde pozitif olduğunda, OIH için ANA'dan daha spesifiktir. Anti-mitokondriyal antikor (AMA) tip 1 OIH'de ortaya çıkabilir ve sıklığı genellikle %8-12 olarak bildirilmiştir (24,25). Otoantikör profillerine göre hastalar tip 1 ve tip 2 olarak ayrılabilir ancak klinik yaklaşım aynıdır (26). Tip 2 OIH'nin karakteristik otoantikörleri tek başına anti-LKM'dir veya anti-karaciğer sitozol antikor-1 (ALC-1) ile birlikte bulunur. Ek olarak, hastaların yaklaşık %10-30'u anti-SLA/LP antikorlarına sahip olacaktır. Karaciğer-böbrek mikrozomal-3'e (LKM-3) karşı antikorlar, tip 2 hastalıkta nadiren gözlenir ve klinik yaklaşımı değiştirmez (27,28). ANA ve ASMA, OIH dışındaki karaciğer hastalıklarının %10'unda bulunabilir, ancak her ikisinin bir arada bulunması OIH için tanısız doğruluğu ~%58'den %74'e çıkarır (23,29,30). Otoantikörler hastalığın seyri sırasında birkaç ay sonra da pozitifleşebildiğinden, bazı durumlarda tekrarlanan testler gerekebilir.

Histoloji

Karaciğer biyopsisi önemli kontrendikasyonlar olmadıkça OIH şüphesi olan tüm hastalarda tanı sırasında önerilir. OIH'de ara yüz hepatiti patognomonik olmakla birlikte nadiren viral hepatitler, Wilson hastalığı ve ilaca bağlı karaciğer hasarında da görülebilmektedir. Santral zonal nekroz, perivenülit ise akut hepatit veya akut karaciğer yetmezliği ile prezente olan OIH hastalarında tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir (28,31).

Skorlama sistemleri

1993 yılında Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu tarafından bir skorlama sistemi geliştirilmiş (32), 1999 yılında bu skorlama sistemi klinik pratiğe daha uygun şekilde revize edilmiştir (15). 2008 yılında ise klinik uygulama için basitleştirilmiş skorlama sistemi geliştirilmiştir ve günümüzde de sıklıkla bu skorlama sistemi kullanılmaktadır. Her iki skorlama sistemi de tanı koyduruculuktan ziyade ön tanı oluşturmaya destek niteliğindedir. Basitleştirilmiş kriterler, tipik OIH özelliklerine sahip hastalarda genellikle yeterli olmaktadır.

Tedavi

Kimleri tedavi etmeliyiz?

OIH tanısı almış tüm hastalar tedavi adaydır ve ömür boyu takip gereklidir. Tedavi planı yapılması gereken hasta grubu;

- Serum aminotransferaz seviyeleri üst sınırın 10 katından fazla
- Serum gamaglobülin seviyesi üst sınırın 2 katından fazla
- Serum aminotransferaz düzeyi üst sınırın iki katından fazla ve beraberinde semptom varlığı, üst sınırın iki katından az olsa bile yüksek bir gamaglobülin seviyesi, yüksek konjuge bilirübin seviyesi, biyopside interface hepatit
- Biyopside köprüleşme nekrozu veya multiasiner nekroz varlığı
- Biyopside inflamasyon ile birlikte siroz

Semptomatik ve ikteri olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Aseptomatik, normal veya normale yakın serum aminotransferaz seviyesi ve gamaglobülin yüksekliği olan ve karaciğer biyopsisinde minimal inflamatuvar aktiviteye sahip hastalarda tedavi tartışmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

İndüksiyon Tedavisi

Predniso(lo)n ve Azathioprine Kombinasyonu

Birinci basamakta önerilen indüksiyon tedavisi predniso(lo)n ve azathioprine/6-merkaptopurin kombinasyonudur (Tablo 1). Steroide immunmodulator ajanların eklenmesi steroidlerin düşük dozda uzun süreli kullanımına olanak sağlar. Prednisona 30 mg/gün olarak başlanır ve 10 mg dozuna kadar haftalık azaltılarak devam edilir. Azathioprine 50 mg olarak başlanıp kademeli olarak doz artırılır. Ortalama olarak 1-2 mg/kg/gün verilir. Günlük dozu 2 mg/kg'ı ve günlük maksimum dozu 200 mg'ı geçmemelidir [33,34,35]. Azathioprine, sirotik ve ikterli hastalarda hepatotoksik olabileceğinden bu hasta grubunda steroid monoterapisiyle tedaviye başlanıp kısmi kontrol sağlandıktan sonra azathioprine eklenmesi uygun olan yaklaşımdır [34-36]. Azathioprinin GIS intoleransı, kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, akut pankreatit, bulantı ve kusma gibi yan etkileri mevcuttur. Uzun dönem kullanımı sonucu olası komplikasyon ise malignite gelişmesidir. Günde 2 mg/kg dozda azathioprine monoterapisi ile hastalık kontrolünü araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, 72 hastanın 5'inde (%7) ortalama 12 yıllık takipte malignite geliştiği görülmüştür [37]. Azathioprine kullanımı lökopeni, trombositopeni ve thiopurine methyltransferase (TPMT) enzim eksikliğinde kontrendikedir. TPMT enzimi eksikliğinde azathioprine kanda toksik dozlara ulaşabilir. Genel popülasyonda TPMT enzimi eksikliği %0,3-0,5 civarında olduğundan azathioprine başlanmadan önce enzim aktivitesi bakılması rutinde önerilmez [38]. 6-merkaptopurin kullanılacak ise, azathioprine dozunun yarısı kadar kullanılmalıdır.

Steroid Monoterapisi

Gebeler, sitopenik hastalar ve TPMT eksikliği bilinen hastalar ve aktif malignite varlığında öncelikli tercih edilir. Genellikle kılavuzlar prednisonun günlük 60 mg şeklinde kullanımı önerilmektedir. Hafif seyirli hastalar için (örn., aminotransferaz düzeyi normalin <10 katı olan) ve asemptomatik hastalar için düşük doz prednison monoterapisi (günde 20 mg) uygun bir alternatiftir.

Budesonide ve Azathioprine Kombinasyonu

Alternatif indüksiyon tedavi rejimidir. Hafif seyirli hastalarda ve kortikosteroid yan etkilerinden kaçınılmak istenen yaşlı hastalarda budesonide etkili bir alternatiftir. Budesonidin karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğraması nedeni ile sistemik yan etkileri oldukça azdır. Sirotik hastalarda anormal hepatik metabolizma ve porto-sistemik şantlar bulunması nedeniyle dolaşıma daha çok katılacağından bu hasta grubunda tercih edilmez [39].

Tablo 1. Monoterapi ve Kombinasyon tedavisi

	Prednison	Prednison + Azathioprine
hafta	60 mg/gün	30 mg + 50 mg
hafta	40 mg/gün	20 mg + 50 mg
hafta	30 mg/gün	15 mg + 50 mg
hafta	30 mg/gün	15 mg + 50 mg
İdame tedavi	20 mg/gün	10 mg + 50 mg

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tedavinin hedefi karaciğer fonksiyon testlerinde, globulinler ve IgG'de tam düzelme ve aktif karaciğer inflamasyon bulgularının tamamen kaybolmasıdır. Hastaların çoğunda iki hafta içinde serum aminotransferaz, bilirubin ve gammaglobulin düzeyleri geriler. Histolojik iyileşme ise ancak 3-8 ay sonra sağlanacaktır. Otoantikör seviyeleri hastalık aktivitesiyle paralel olmadığından aktiviteyi izlemek için kullanılmaz.

Uzun süreli steroid tedavisine ihtiyaç duyacak hastalar için latent tüberküloz taraması yapılmalıdır. Eğer bağışık değilse hastalar Hepatit A ve B'ye karşı aşılmalıdır (mümkün ise immünsupresif tedavi öncesinde).

Hastaların %10-15'inde tedaviye yetersiz cevap gözlenir. Bu durumda öncelikli yapılması gereken tedavi uyumunun değerlendirilmesidir. Tedavi uyumu tam ise, monoterapi kullanan hastalarda kombine tedaviye geçilmesi,

KONUŞMA METİNLERİ

kombine tedavi alan hastalarda ise ilaç dozlarının arttırılması düşünülmelidir. %10 kadar hastada birinci basamak tedavilere yanıt alınmaz. Yapılan araştırmalar sonucunda yanıtızlığı öngörme açısından bazı risk faktörleri belirlenmiştir: erken yaşta tanı almış olmak (≤ 40 yaş), akut fulminant tablosu ile başvuru, tanı anında ikter ve yüksek bilirubin düzeyleri, başvuruda MELD skorunun ≥ 12 olması, HLA DRB1*0310 genotipine sahip olmak ve ilk 1-2 haftada kortikosteroid tedavisine yanıtızlık olarak bildirilmiştir (40,41). Kortikosteroid tedavisine yanıt OIH'in en önemli özelliklerinden olup tedaviye yanıtızlık saptanması durumunda alternatif tanılarının düşünülmesi gerekir (15). Yanıtızlık durumunda başka moleküllerin kullanılması düşünülmelidir. Burada tercih edilecek ilk ajan mikofenolat mofetildir.

Mikofenolat Mofetil (MMF)

Aktif metaboliti olan mikofenolik asite dönüşerek de novo pürin sentezini bloke eder, T ve B lenfositler üzerine anti-proliferatif etki gösterir. Geleneksel tedaviye yanıtız ya da azathioprine intoleransı/yan etkisi olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır (36). Genellikle bölünmüş şekilde 1g/gün olarak kullanılır. Biyokimyasal ve histolojik iyileşmeyi sağlamada oldukça etkili olmakla birlikte üçte bir hastada yan etkiler nedeni ile tedaviyi sürdürmek mümkün olmaz. Gebelerde kullanımı kontrendikedir.

Kalsinörin inhibitörleri (CNI)

Siklosporin ve takrolimus, T hücrelerinin reseptöre bağımlı aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder. Ayrıca aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFATc) aktivasyonunu engellerler (41,42). NFAT, güçlü bir mitojen olan İnterlökin-2'nin (IL-2) ve diğer büyüme faktörlerinin transkripsiyonunu ve translasyonunu destekler.

Siklosporin; şiddetli hastalığa sahip ya da steroid yan etkilerinden korunmak istenen hastalarda ve çocuklarda ilk basamak tedavi olarak deneyimlenmiştir (32). Yetişkin grupta henüz kısıtlı sayıda hasta gruplarında kullanılmıştır. Hipertrikozis, gingival hiperplazi, kreatinin seviyelerinde yükselme, hipertansiyon gibi yan etkileri vardır. Güvenirliliğini gösteren uzun vadeli çalışmalar henüz yoktur (34,36).

Takrolimus; geleneksel ilk basamak tedavilere dirençli hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılır.

Sirolimus ve Everolimus

mTOR isimli hücre içi yolağı inhibe ederek IL-2 reseptörünün transdüksiyon sinyalini bloke eder, böylece T ve B hücrelerinin çoğalmasını önler. Geleneksel tedavilere dirençli hastalarda ve özellikle organ nakli sonrası ortaya çıkan OIH'de tercih edilebilir (4).

Ritüksimab

CD20 molekülüne karşı bir monoklonal antikordur. Yakın zamanda yapılan açık etiketli, tek merkezli standart tedavilere dirençli veya yan etkiler nedeniyle tedavilerinin devam edilemediği 6 OIH'li hasta ile yapılan çalışmada hastalara 2 hafta arayla 1000 mg ritüksimab verilmiştir. Ritüksimab iyi tolere edilmiş ve ciddi bir yan etki meydana gelmemiştir. 24. Haftada, ortalama AST seviyeleri ve ortalama IgG seviyeleri azalmıştır. 48. Haftada tekrarlanan karaciğer biyopsileri 4 hastanın hepsinde inflamasyonun iyileşmiş olduğunu göstermiştir (42).

İnfliksımab

Tümör nekroz faktörü alfa'ya (TNF-alfa) yönelik bir monoklonal antikordur. Refrakter OIH'de kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (43). OIH'de infliksımab standart tedaviyle remisyon elde edilemeyen hastalar için alternatif bir tedavi olarak kabul edilebilir.

Prednisolon ve azathioprine kombinasyon tedavisine başlanan hastaların ilk dört hafta boyunca temel klinik ve laboratuvar (karaciğer testleri, kan şekeri ve hemogram, immunglobulin düzeyleri) parametreleri izlenmelidir. Steroid dozu azaltıldıkça, izleme aralıkları 1-3 aya kadar uzatılabilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Remisyon kavramı

- Semptomların minimal düzeyde veya hiç olmaması
- Serum aminotransferaz seviyelerinin normalleşmesi
- Serum bilirübin ve immünoglobulin seviyelerinin normalleşmesi
- Karaciğer histolojisinde normalleşme veya sadece hafif portal hepatit bulguları (veya sirozlu hastalarda minimum aktivite veya hiç aktivite olmaması)

İdame Tedavi

OIH tedavisinde transaminazların ve IgG'nin normalleşmesi hedeflenir. Transaminazlar ve IgG düzeyleri normal ise histolojik aktivite hafif düzeyde olacaktır. Ancak bunlardan biri anormal düzeylerdeyse hastaların önemli bir kısmında hala inflamatuvar aktivite mevcuttur.

AASLD kılavuzuna göre 2 yıl, EASL kılavuzuna göre ise 3 yıl kesintisiz tedavi gerekmektedir. Tedavi kesilmesinden 2 yıllık tam biyokimyasal remisyon olmadan kaçınılmalıdır. Biyokimyasal belirteçler normal olsa dahi histolojik aktivite devam edebileceğinden tedavi kesilmeden önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilir (22,23). Ancak, karaciğer fonksiyon testleri ve immünoglobulin değerlerinin tekrarlayan ölçümlerde uzun süre normal seyretmesi bazı rehberlerde tedavi sonlandırması için yeterli kabul edilmektedir. İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG) kılavuzları genç hastalarda ve anti-LKM1 pozitif veya anti-SLA/LP pozitif olan hastalarda rutin idame tedavisini önermektedir (34).

Kombine tedavi alan hastalarda öncelikle steroid dozu azaltılması denenir. Haftada bir 10 mg düşecek şekilde dozu azaltılır ve günlük dozu 10 mg'a geldiğinde haftalık düşüş 5 mg doz azaltılması şeklinde yapılır, daha sonra haftalık 2,5 mg'lık düşüşlerle ilaç kesilebilir.

Azathioprine günlük 50 mg dozunda kullanılıyor ise doz azaltılmadan kesilebilir. Daha yüksek dozlarda 3 ayda bir 50 mg doz azaltılması yapılarak kesilir. Doz azaltılması yapılırken hastanın laboratuvar ve klinik olarak yakın takibi gereklidir (23).

İmmüsupresyonun azaltılması sırasında, özellikle steroid kesildikten sonra, hastaların yaklaşık yarısı daha uzun süreli tedavi gerektiren bir alevlenme yaşar. Azathioprine monoterapisi ile remisyonunda olan hastalarda, tedaviyi bırakma denemesi yapılabilir. Başarılı bir ilaç kesilme şansı uzun süreli remisyon varlığına bağlıdır.

Birçok uzmanın görüşü tedaviyi bırakmadan önce biyopsi yapılması, interface hepatit ya da aktif hastalığın histolojik kanıtlarından herhangi biri varsa tedaviye devam edilmesi yönündedir. Histolojik iyileşmeye göre tedavi sonlandırılması durumunda relaps oranı %20'dir. Tedavi kesilmesinden sonra nüks genellikle ilk 12 ay içerisinde görülür. Tekrarlayan relapslar daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle nüks eden hastalar ömür boyu immüsupresif tedavi adaydır (23,34).

Transaminazlarda 3 kat artış ve/veya serum IgG düzeyinin artması histolojik aktivite ile de ilişkili olduğundan bu düzeydeki değişiklikleri biyopsi yapılmasına gerek kalmadan nüks olarak kabul etmek gerekir (23,34). Relaps görülen hastalarda başlangıçta uygulanan indüksiyon rejimi uygulanmalıdır. Birden fazla kez immüsupresyonun kesilmesiyle tekrarlayan relaps görülen hastalarda remisyon sonrası bir kez relaps görülmüş hastalara kıyasla artmış siroza ilerleme oranları ve artmış karaciğer yetersizliğine bağlı ölümle karaciğer transplantasyon ihtiyacı görülmektedir. Bu nedenle immüsupresyonu kesmek için tekrarlı denemelerden kaçınılmalıdır (44).

Gebelerde Tedavi

Geleneksel tedavi (steroid+azathioprine) gebelikte güvenli görünmektedir ancak azatiyoprinin gebelik sınıfı D olduğu unutulmamalıdır. MMF teratojenitesi yüksek olması nedeniyle gebelikten 3 ay önce kesilmelidir (45).

OIH aktivitesinin gebelikte genellikle daha hafif olduğu görülür, ancak gebelikte alevlenmeler de meydana gelebileceğinden immüsupresyon mutlaka sürdürülmelidir. Gebelikte alevlenme genellikle postpartum dönemde görülür. Bu dönemde karaciğer enzimleri ve IgG düzeyleri yakın takip edilmelidir.

KONUŞMA METİNLERİ

Sirotik Hastalarda Tedavi

Geleneksel immünesupresif tedavi alan hastalarda, sirozu olanlarda (%25) sirozu olmayanlara kıyasla ilaç ilişkili komplikasyonlara daha sık rastlanır (39). İmmünesupresif tedavi sırasında karaciğer sirozu gelişen hastalarda, immünesupresyonun kesilmesinden sonra hastalık nüks edebilir (40). OIH'e bağlı sirozlu hastaların genel yönetimi siroz komplikasyonlarının tedavisini içerir.

Overlap Sendromlu Hastalarda Tedavi

OIH özelliklerine sahip PBK veya PSK hastaları için de immünesupresif tedavi sıklıkla kullanılmaktadır. Kolestatik özelliklere sahip OIH hastalarında veya OIH-PBK veya OIH-PSK örtüşen sendromu hastalıklarından şüphelenilenlerde, immünesupresif rejimlere ursodeoksikolik asit eklenir. PBK'nın hepatik formlarını (PBK-OIH overlap) genellikle klasik OIH'den daha düşük steroid dozları ile tedavi etmek yeterlidir. Bu hastalar genellikle kortikosteroidlere ihtiyaç duymadan düşük doz azathioprine ile uzun süreli remisyon sağlanabilir. PSK'nın hepatik formlarında (OIH-PSK overlap) immünesupresyon genellikle OIH'e benzer şekilde gereklidir. Bu grup hastada immünesupresyona rağmen uzun süreli takipte nakil ihtiyacı doğacaktır.

KAYNAKLAR

1. Malik N, Venkatesh SK. Imaging of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jan;42(1):19-27.
2. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):757-61.
3. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991 May 18;337(8751):1183-7.
4. Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(8):771-87.
5. Ichiki Y, Aoki CA, Bowlus CL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME. T cell immunity in autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*. 2005 Jun;4(5):315-21.
6. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):653-64..
7. Teufel A, Wörns M, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S. Genetic association of autoimmune hepatitis and human leucocyte antigen in German patients. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 14;12(34):5513-6.
8. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology (Baltimore, Md) [Internet]*. 1991 Apr ;13(4):701-6.
9. Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, Frazer IH. 'Acute' autoimmune hepatitis. *Digestion*. 1986;34(3):216-25.
10. Amontree JS, Stuart TD, Bredfeldt JE. Autoimmune chronic active hepatitis masquerading as acute hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1989 Jun;11(3):303-7.
11. Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res*. 2013 Jun;43(6):630-8.
12. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PSC, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. *Hepatology*. 2011 Feb;53(2):517-26.
13. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:25-35.
14. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):887-913.
15. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38.

KONUŞMA METİNLERİ

16. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76.
17. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC, Karajeh MA, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul;110(7):993-9.
18. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7;14(21):3301-5.
19. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *Journal of Hepatology*. 2011 Sep;55(3):636-46.
20. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611-29.
21. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. *Dig Liver Dis*. 2010 Jan;42(1):51-4.
22. Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol*. 2014 Oct;61(4):727-9.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971-1004.
24. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):550-6.
25. Farias AQ, Gonçalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;21(5):887-93.
26. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671-722.
27. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2012 Jan;32(1):85-F92.
28. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, Muratori L, Quarneti C, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int*. 2013 Feb;33(2):190-6.
29. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol*. 2005 Dec;40(12):1130-8.
30. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb;56(2):545-54.
31. Ju HY, Jang JY, Jeong SW, Woo SA, Kong MG, Jang HY, et al. The clinical features of drug-induced liver injury observed through liver biopsy: focus on relevancy to autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2012 Jun;18(2):213.
32. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* [Internet]. 1993 Oct;18(4):998-1005.
33. Lowe D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines [Internet]. Vol. 10, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 911-23.
34. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611-29.
35. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193-213.
36. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7;23(33):6030-6048.

KONUŞMA METİNLERİ

37. Karakoyun M, Ecevit CO, Kilicoglu E, Aydogdu S, Yagci RV, Ozgenc F. Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug;28(8):927-30.
38. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2006 May 14;51(5):968-75
39. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-206.
40. Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8(3):221-7.
41. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46(4):1138-45.
42. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(5):273-80.
43. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):529-34.
44. Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001 May;39(5):339-41, 344-8.
45. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One.* 2014 Feb 19;9(2):e89151.

KONUŞMA METİNLERİ

KRONİK HASTALIKLARDA AİLE HEKİMİ TAKİBİ

İSKENDER BÜLBÜL

AKSARAY MUSTAFA CENGİZ ABUR AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ

Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetleri, sağlığın teşviki, koruyucu sağlık hizmetleri ile teşhis, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin bir arada verildiği, vatandaşların sağlık hizmetine kolayca ulaşabildikleri en yaygın sağlık hizmeti sunumu olarak anlaşılmakta ve uygulanmaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetleri Türkiye’de 2010 yılından beri “Aile Hekimliği” uygulaması şeklinde sunulmaktadır. Aile hekimlerinin görev ve sorumlulukları arasında; aşılama, gebe, lohusa, bebek ve çocuk takipleri, yaş, cinsiyet ve hastalık gruplarına yönelik izlem ve taramalar (kronik hastalıklar, adölesan, erişkin, yaşlı sağlığı vb.) yer almaktadır.

Kronik hastalıklar, birden fazla faktöre bağlı olarak ortaya çıkan, genellikle yavaş bir progresyon gösteren, klinik seyri 3 ay veya daha uzun süren, genellikle komplike bir seyir gösteren ve çoğu kez kalıcı sekeller bırakan, nonenfeksiyöz türde hastalıklardır (Kalp ve damar hastalıkları, Diabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (KOAH), kanserler). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün verilerine göre, dünyadaki ölümlerin %60’ı kronik hastalıklara bağlıdır ve bu ölümlerin %80’i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Türkiye’deki ölümlerin ise %87’si kalp damar hastalıkları, diyabet, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar kaynaklıdır.

Günümüzde toplumda kronik hastalık yükünün giderek artması ile kronik hastalıkların özyönetimi, birinci basamak odaklı ve toplum temelli hastalık yönetimi programlarının kıymeti artmıştır. Ülkemizde kronik hastalıkların etkisi altında olan popülasyonun giderek artıyor olması göz önünde bulundurulduğunda birinci basamakta ve evde bakım hizmetlerinde kronik hastalık yönetimi daha da önem arz etmektedir. Kronik hastaların, hastanede tedavi göreceği seviyede kötüleşmesi, hem hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini hem de ülke bütçesini olumsuz etkilemektedir. Bunun engellenmesi için birinci basamaktaki aile hekimleri tarafından hastanın yakından takibi ve erken müdahalesi çoğu zaman sağlık hizmetlerinin en önemli basamağını oluşturmaktadır.

Aile hekimlerinin, vatandaşların kronik hastalık izlemlerini güncel tıbbi algoritmalar ışığında, sağlık bakanlığının diğer sistemleri ile entegre şekilde elektronik ortamda yapabilmesi amacıyla geliştirilen Hastalık Yönetim Platformu (HYP) 1 Ocak 2021 tarihinden itibaren tüm aile hekimlerinin kullanımına açılmıştır. HYP içeriğine göz attığımızda; kardiyovasküler risk değerlendirmesi, çok yönlü yaşlı değerlendirmesi, hipertansiyon, diyabet, obezite hastalıklarının tarama ve takipleri ile meme, rahim ağzı ve kolon kanseri taramalarının yer aldığı görülmektedir. Bu uygulamayla birinci basamakta takip edilmesi gereken önemli hastalıklar elektronik ortamda kayıt altına alınmış olacaktır.

Sonuç olarak Aile hekimi tarafından yapılan kronik hastalık izlemleri ile vatandaşların sağlık durumları daha yakından takip edilerek hastalıkların oluşması engellenecek veya ilerlemesi durdurulmuş olacaktır. Aynı zamanda yaygın görülen kanser türlerinin erken teşhis ve tedavisi sağlanabilecektir. Aile hekimi tarafından kronik hastalıkların izleminin yapılmasının bir diğer avantajı ise birinci basamak sağlık hizmeti kullanımının artması ile ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının gereksiz kullanımının ve sağlık harcamalarının azaltılması olacaktır.

KONUŞMA METİNLERİ

KANSERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİYE YAKLAŞIM

TOLGA DOĞAN

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BD

Kanserli hastalar, tromboza eğilimi olan hastalardır. Kanser ile tromboz arasındaki ilişki; ilk defa 1865 yılında Armand Trousseau tarafından "phlegmasia alba dolens" adlı konferansta kullanılmıştır. Dr. Trousseau, tromboz insidansının kanserli hastalarda yüksek oluşunu, kandaki özel bir duruma kısacası "spontan intravasküler koagülasyona" bağlamıştır. Trombozun esas nedeni her ne kadar hastadan hastaya değişiklik gösterse de, genel olarak kabul edilen teori; "doku faktörü" ve "kanser prokoagulanı" gibi maddelerdir. Tümörler kanser prokoagulanı ve doku faktörü gibi iyi bilinen prokoagulan faktörleri üreterek tromboz olayını başlatırlar. Tümör hücreleri ayrıca proteaz salgılayarak trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu sağlarlar. Tümöre bağlı salgılanan sitokinler, TNF- alfa, interlökin 1-beta, vasküler endotelial growth faktör gibi proteazlar sadece angiogenez ve inflamasyonu değil aynı zamanda hemostatik sistemi de aktive ederler. Dahası tümör hücreleri hastanın kan damarları, endotel hücreleri, lökositler ve monositler ile doğrudan etkileşir. Bu çeşitli ilişkiler pıhtılaşma sistemini doğrudan ya da dolaylı yoldan aktive ederek trombin oluşumunda artışa ve koagülasyon ihtimali yüksek bir ortama neden olur.

Kanser hastalarında hem arteriyel hem de venöz trombozlar görülmesine rağmen, venöz tromboembolizm (VTE) daha çok dikkat çekmiş ve daha fazla araştırılmıştır. Kanserli olguların yaklaşık % 4-20'sinde VTE gelişmekte ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır.

Bazı kanserlerde diğerlerine göre tromboz eğilimi daha fazladır. Tromboza eğilimi fazla olan kanserler arasında pankreas, mide, safra yollarının adenokanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri, prostat kanseri ve myeloproliferatif hastalıklar vardır.

Kanserli hastalarda tromboza neden olan faktörleri kısaca şu şekilde sıralayabiliriz:

1. İmmobilizasyon/Staz
2. Vasküler obstrüksiyon
3. Cerrahi girişimler
4. Kemoterapi
5. Radyoterapi
6. Kemik iliği transplantasyonu
7. Sentral venöz kateterler

Klinik ve Tanı

Tromboembolinin en önemli klinik belirtileri şunlardır: Hassasiyet, kızarıklık, ekstremitede şişme ve ağrıdır. Pulmoner embolide göğüs ağrısı, takipne, nefes darlığı ve bazen de hemoptizi görülebilir. Derin ven trombozu (DVT) kuşkusu olan kanserli hastalarda tanıya yönelik olarak yapılacaklar; detaylı öykü alınması, fizik muayene, tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, karaciğer ile böbrek fonksiyon testlerinin dahil olduğu geniş kapsamlı metabolik panel ve doppler venöz ultrasonografiyi içerir. İndirekt BT venografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri spesifik durumlarda ve ultrasonografi ile tanı konamadığında uygulanır. Pulmoner emboli şüphesinde akciğer grafisi standart değildir ama ayırıcı tanılarda yardımcı olur. Konvansiyonel anjiyografi de tanı koydurmasına rağmen BT anjiyografi altın standarttır. Böbrek yetmezliği olanlarda ventilasyon perfüzyon akciğer sintigrafisi de çekilebilir.

Kanser hastalarında VTE risk faktörlerinin etkileşimi ve etkileri karmaşık olduğu için tedavi öncesinde risk değerlendirmesi zordur. Khorana risk değerlendirme modeli ambulatuvar kanser hastaları için klinik faktörler ve laboratuvar belirteçlerini birleştirdikleri sık kullanılan bir değerlendirme modelidir.

KONUŞMA METİNLERİ

VTE için risk faktörleri:

- Kanser yerleşimi
- Çok yüksek riskli kanser (mide, pankreas); 2 puan
- Yüksek riskli (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis); 1 puan
- Trombosit sayısı $\geq 35.000/mm^3$
- Lökosit sayısı $\geq 11.000/mm^3$
- Beden kitle indeksi $\geq 35/mm^3$

Khorana VTE risk değerlendirme modelinde toplam skorun 0 olması düşük riski gösterir, 1-2 olması orta derecede riski ve ≥ 3 olması yüksek riski gösterir. Trombotik olayların gelişimi dinamik bir süreç olduğundan, risk değerlendirmesinin bir kez yapılması yeterli değildir. Kanser hastalarındaki tromboz riskinin değerlendirilmesi için risk değerlendirme modellerinin hastalık sürecinde periyodik olarak tekrarlanmasını önermektedir.

Tedavi

Aktif kanser tedavisi görenler ve Khorana risk modeline göre yüksek risk grubunda olanlar yan etkileri göz önünde tutularak tedavi başlama kararı verilmelidir. Ayaktan kanser hastalarına apixaban, rivaroxaban, dalteparin, enoxaparin kullanılabilir.

Hastanede yatan ve tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda antikoagülanlarla uygulanan profilaksinin VTE riskini azalttığı bilinmektedir. Akut tıbbi bir hastalığı olan ve hareketi kısıtlanmış hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece, hastanede kaldığı süre boyunca farmakolojik tromboprofilaksi yapmak gerekir. Kanser hastalarının da dahil olduğu hastanede yatan tıbbi hastalarla yapılan çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), standart heparin ve fondaparinuxsun VTE profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Kanserli hastalarda DVT'nin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde DMAH uygulanması önerilir. Akut DVT tedavisi en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. İdeal süre ise 6 aydır. Altı aydan uzun süreli tedavi; metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir. Vena kava filtresi sadece antikoagülan kontrendikasyonu olan hastalarda önerilir. Kontrendikasyon ortadan kalkınca farmakolojik tedaviye geçilmeli ve filtre çıkartılmalıdır.

Antikoagülan tedavi en az 3 ay veya aktif kanser tedavisi boyunca devam edilmelidir. Kateter ilişkili tromboembolide ise en az 3 ay veya kateter süresince devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi öncesi başlangıçta hemogram, aPTT, INR, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. İlk 2 hafta 3 günde bir hemogram, sonra 2 haftada bir hemogram takibi yapılmalıdır.

Antikoagülan Tedavi Mutlak Kontrendikasyonları:

- Aktif kanama
- Malign hipertansiyon
- Kompanse edilemeyen koagülopati (Karaciğer yetmezliği)
- Şiddetli trombosit disfonksiyonu, kalıtsal kanamalı hastalık
- Trombositopeni ($< 20.000/mm^3$)
- Cerrahi veya invazif girişim (Lomber ponksiyon, spinal anestezi, epidural kateter...)

KAYNAKLAR

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:3-14.
2. Güven Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu – 10. Ed: Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. cortex iletişim 2010.
3. Kanserli İlişkili Venöz Tromboembolizm, Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016.
4. Kanser ve tromboz, Dr Sefer Gezer, XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi VIII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu.
5. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer, Gervaso et al, JACC: Cardiooncology, Vol. 3, No. 2, 2021.

KONUŞMA METİNLERİ

FİBROMİYALJİDE BİYOAKTİF PEPTİDLER

ARZU DİNÇ YAVAŞ

İSTANBUL AYDIN ÜNİV. TIP FAKÜLTESİ FTR ABD

Fibromiyalji (FM); 3 aydan uzun süren yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve eşlik eden diğer sistemlere ait bulgular(migren, irritabl barsak sendromu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, paresteziler, uyku bozuklukları) ve kaslarda hassas noktaların varlığı ile karakterize kronik ağrılı bir tablodur.

Etiyopatogenezinde hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) , hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve büyüme hormonu salgılanmasında bozukluk, uyku bozuklukları, periferik kas sorunları, nosiseptör anormallikleri, nöropeptid ve nörohormonal bozukluklar, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, psikolojik ve fiziksel travmalar araştırılmış; son yıllarda kronik ağrıda santral nörobiyolojik faktörlerin etkileri araştırmalarla ortaya konmuştur (1).

Beyinde majör eksitator nörotransmitter glutamat (Glu) ve inhibitör nörotransmitter gama amino-butirik asittir (GABA), FMS da beyindeki inhibitör nörotransmitterlerin (serotonin,norepinefrin,dopamin)düzeyi düşük,eksitator nörotransmitterlerin (substans p ,glutamat) düzeyi yüksektir(2-5). Glx, Glutamat ve glutaminin kombine ölçümünü veren bir değerdir ve FMS hastalarında posterior singulat girusta artmış olarak tesbit edilmiştir.

Artmış Glx düzeyleri düşük basınç ağrı eşiği düzeyi ve yüksek FIQ skorları ile ilişkilendirilmiştir. (6-7)

Son yıllardaki çalışmalar ışığında FM allodini ve hiperaljezi ile karakterize Santral **Sensitizasyon Sendromları** ailesine ait ağrılı bir tablo olarak kabul edilmektedir(8-11)

FM tedavisinde periferik ve santral sensitizasyona yönelik medikal tedavi ve ayrıca ilişkili çeşitli bozuklukların rehabilitasyonu amaçlanır. Farmakolojik tedavinin amacı spinal kord dorsal boynuzdaki afferent nosiseptif transmisyonun azaltılması ve inen inhibitör ağrı sistemlerinin aktivitesinin artırılmasıdır. Trisiklik Antidepresanlar, serotonin-norepinefrin gerialım İnhibitörleri, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, antiepileptikler kullanılır. (12-14)

Klasik medikal tedavinin dışında ortomoleküler tıp alanında da tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Son yıllarda balık protein hidrolizatlarının anksiyolitik benzeri etkileri tesbit edilmiştir. Bir balık proteini hidrolizatı olan Gabolysat®; GABA öncü proteini olan glutamik asidi yüksek oranda içeren bir kolajen peptiddir. Anksiyolitik etkisini inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı aktive ederek gösterir ve aynı zamanda stres yanıtı üzerine etkili olan katekolamin ve kortizol düzeyleri üzerinde de baskılayıcıdır. (15-18) Oddoux ve ark nın yaptığı 110 hastalık çalışmada da anksiyete hastalarında (Gabolysat®), magnesium ve vitamin B6 kombinasyonunun anksiyete şiddetini gösteren Hamilton Anksiyete skoru, hasta ve klinisyen izlenim skorları düzeylerinde anlamlı düzelme tesbit edilmiştir (19) Fibromiyalji tanılı ve temporomandibuler eklem ağrısı olan 20 hastada kollajen hidrolizatının etkisini araştırmak için yapılan pilot çalışmada hastaların ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve eşlik eden diğer semptomlarında düzelmeler raporlanmıştır(20)

Bu bilgiler ışığında fibromiyalji tedavisinde kollajen hidrolizatlarının etkilerini araştırmak amaçlı randomize plasebo kontrollü çalışmaların planlanması literatüre ve tedaviye katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Gür, Ali. (2008). Etiopathogenesis in Fibromyalgia. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 54.
2. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi: Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics 2015; 8(3): 5-9
3. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat 2012; 426-30
4. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ: Elevated insular glutamate (Glu) in fibromyalgia (FM) is associated with experimental pain. Arthritis Rheum 2009, 60:3146-3152.

KONUŞMA METİNLERİ

5. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, McLean SA, Gracely RH, Clauw DJ: Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fi bromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008, 58:903-907.
6. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, Andrés-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, Beltrán J: Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fi bromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/ glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther* 2010, 12:R134
7. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, Salamero M: Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fi bromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010, 62:1829-1836.
8. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56 .
9. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 May;35(2):421-35.
10. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001 Mar;91(1-2):165-75.
11. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20961685; PMCID: PMC3268359.
12. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:1059-71.
13. Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fi bromyalgia. *Pain Med* 2007; 8:S63-S74.
14. Clair A1, Emir B1. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Curr Med Res Opin* 2015; 22:1-30.
15. Bernet, F.; Montel, V.; Noel, B.; Dupouy, J.P. Diazepam-like effects of a fish protein hydrolysate (Gabolysat PC60) on stress responsiveness of the rat pituitary-adrenal system and sympathoadrenal activity. *Psychopharmacology* 2000, 149, 34-40.
16. Dela Pena, I.J.I.; Kim, H.J.; de la Pena, J.B.; Kim, M.; Botanas, C.J.; You, K.Y.; Woo, T.; Lee, Y.S.; Jung, J.C.; Kim, K.M.; et al. A tryptic hydrolysate from bovine milk alphas1-casein enhances pentobarbital-induced sleep in mice via the GABAA receptor. *Behav. Brain Res*. 2016, 313, 184-190.
17. Messaoudi, M.; Lalonde, R.; Nejd, A.; Bisson, J.F.; Rozan, P.; Javelot, H.; Schroeder, H. The effects of Garum Armaricum® (GA) on elevated-plus maze and conditioned light extinction tests in rats. *Curr. Top. Nutraceutical Res*. 2008, 6, 41-45.
18. Messaoudi, M.; Lalonde, R.; Schroeder, H.; Desor, D. Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha s1-casein in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2009, 23, 323-330
19. Gary B. Olson, Sue Savage & JoAnn Olson (2000) The Effects of Collagen Hydrolysate on Symptoms of Chronic Fibromyalgia and Temporomandibular Joint Pain, *CRANIO®*, 18:2, 135-141
20. Oddoux S, Violette P, Cornet J, Akkoyun-Farinez J, Besnier M, Noël A, Rouillon F. Effect of a Dietary Supplement Combining Bioactive Peptides and Magnesium on Adjustment Disorder with Anxiety: A Clinical Trial in General Practice. *Nutrients*. 2022 Jun 10;14(12):2425.

KONUŞMA METİNLERİ

ANTIHIŞTAMİNES

YELDA OZTURK

ESKİSEHIR CITY HOSPITAL, GERIATRICS

Histamine, an important biogenic amine in the human body, is mainly found in central nervous system neurons, gastric mucosa B cells, mast cells, basophils, and other cells. Histamine is synthesized from L-histidine by histidine decarboxylase. The biological impact of histamine follows their interaction with four types of histamine receptors, H1R, H2R, H3R, and H4R. In sensitized patients, histamine is released after the activation of IgE-mediated mast cells and basophils, causing inflammation and playing an important role in the pathogenesis of allergic diseases such as urticaria, asthma, and allergic rhinitis. Histamine H1 receptors are mainly distributed on the surface of vascular endothelial cells, smooth muscle cells, neurons, and immune cells in the skin and mucosa. Histamine H1 receptors are involved in the regulation of vascular dilatation, vascular permeability, blood pressure, sleep, memory, etc. Histamine H2 receptors are mainly distributed on the cell surface of the gastric wall; they participate in regulating gastric acid secretion, vascular permeability, and blood pressure; and they are involved in tachycardia, bronchiectasis, airway mucus secretion reactions, and so on. Histamine H3 receptors are mainly distributed on the surface of histaminergic neurons, which function in the regulation of the release of histamine and neurotransmitters such as acetylcholine. Histamine H4 receptors are a newly discovered histamine receptor subtype, and they are mainly involved in cell differentiation, probably mediating the chemotaxis of mast cells and eosinophils. H4R-mediated mast cell activation can regulate a powerful inflammatory cascade by releasing several inflammatory mediators; these mediators may stimulate the migration of different inflammatory cells into the inflammatory site.

Antihistamines are a class of agents that modulate histamine receptors (H1-H4). H1-antihistamines act as inverse agonists that interfere with the actions of histamine at H1 receptors by combining with and stabilizing the inactive conformation of H1 receptors. H1-antihistamines also have anti-allergic effects by decreasing antigen presentation and the expression of pro-inflammatory cytokines, and cell adhesion molecules. Moreover, through the transcription factor nuclear factor- κ B, H1 antihistamines inhibit mast cell activation and histamine release in a concentration-dependent manner.

H1 antihistamines treat allergic rhinitis/hay fever, allergic conjunctivitis, hives and, other skin rashes, colds, food allergies, hypersensitivity to certain drugs, insect bites, and stings. First-generation H-1 antihistamines also treat insomnia, motion sickness, and anxiety. H2 antihistamines are used to treat heartburn, gastroesophageal reflux disease duodenal and gastric ulcers, and Zollinger-Ellison syndrome. Antihistamines are also used to treat anorexia, headaches, anaphylaxis, vertigo, Parkinson's disease (to decrease stiffness and tremors), and some types of bone pain. Non-sedating antihistamines are not useful in the prevention or treatment of motion sickness. First-generation antihistamines are more effective in preventing motion sickness when taken 30 to 60 minutes prior to exposure to motion rather than treating it after exposure and symptoms have started

Classic H1 receptor antagonists before the 1970s are commonly referred to as the first-generation H1 antihistamines. First (old)-generation H1 antihistamines have poor specificity for the H1 receptor. To varying degrees, they inhibit transmission at muscarinic cholinergic receptors, α -adrenergic receptors, and 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors. First-generation H1 antihistamines easily penetrate the blood-brain barrier, and bind to histamine receptors in the central nervous system (CNS), causing hallucinations, drowsiness, restlessness, insomnia, and other adverse CNS reactions. For this reason, first-generation H1 antihistamines are also known as sedating antihistamines, and almost all first-generation antihistamines, especially hydroxyzine, cyproheptadine, and diphenhydramine, have sedative effects. Due to poor selectivity for H1 receptors, blocking of cholinergic receptors and serotonin activity, the use of first-generation H1 antihistamines can result in a high incidence of adverse re-

KONUŞMA METİNLERİ

actions such as dry mouth, dry eyes, gastrointestinal disorders, dementia, drowsiness, blurred or double vision, dizziness and headache, low blood pressure, tachycardia, prolonged QT interval, somnolence, hallucinations, urinary retention, especially with BPH or neurogenic bladder, increased risk of UTI in older adults, and constipation.

Diphenhydramine, doxepin, doxylamine, and pyrilamine are the most frequently used medications in the world for the treatment of insomnia and are effective when given in low doses. Although not drugs of choice, first-generation H1 antihistamines such as diphenhydramine, hydroxyzine, and promethazine are still prescribed, often in combination with other medications, for patients needing conscious sedation, perioperative sedation, and analgesia. Dimenhydrinate, diphenhydramine, and promethazine are used for the prevention and treatment of nausea and vomiting during the postoperative period and after chemotherapy. Doxylamine is used to decrease nausea and vomiting in pregnancy. Diphenhydramine or cyproheptadine is still used to decrease rigidity and increase voluntary movement in some patients with dystonia and akathisia, including those who develop extrapyramidal reactions during treatment with antipsychotic drugs. Cyproheptadine is still used to treat serotonin syndrome and also for the relief of sweating during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Hydroxyzine is still used as an inexpensive treatment for anxiety disorders. First-generation H1 antihistamines, including cinnarizine, dimenhydrinate, diphenhydramine, meclizine, and promethazine, are among the limited therapeutic options available for the prevention and treatment of vertigo and motion sickness. They block the signal sent through the histaminergic nervous system from the vestibular nucleus to the vomiting center in the medulla. Their impairing and sedating effects are widely recognized, and first-generation H1 antihistamines are contraindicated for use by pilots and others in safety-critical jobs that require a continuously high level of alertness.

The second-generation antihistamines came out in the early 1980s and in general offer a much better safety profile. Second-generation H1 antihistamines are highly specific for the H1 receptor and have little or no affinity for muscarinic cholinergic, α -adrenergic, or serotonin receptors. They have no major cardiac concerns, some drowsiness, and slowed cognition (especially with cetirizine) but less than with first-generation agents. Second-generation agents have reduced urinary retention and constipation effects and have reduced anticholinergic effects. Acrivastine, bilastine, cetirizine, desloratadine, ebastine/carebastine, fexofenadine, ketotifen, levocetirizine, loratadine, mizolastine and rupatadine are the leading ones. Due to the long half-life of second-generation H1 antihistamines, the doses used are relatively smaller than those used for first-generation H1 antihistamines. More importantly, second-generation H1 antihistamines rarely cross the blood-brain barrier, and they non-competitively preferentially bind to peripheral H1 receptors, thus causing few or no CNS side effects. However, ketotifen, cetirizine, and acrivastine still have a relatively light central sedative effect. Astemizole, azelastine, and ketotifen can stimulate increased appetite and lead to increased weight. The most serious adverse reaction is cardiotoxicity, such as arrhythmias. Terfenadine has been withdrawn from the market worldwide due to cardiotoxicity. Cetirizine and levocetirizine are eliminated in unaltered form in the urine, whereas fexofenadine and rupatadine are eliminated in stools after excretion by the biliary tract, fexofenadine without experimenting with metabolic changes, and rupatadine after extensive metabolism. Most second-generation antihistamines are metabolized in the liver by p450 cytochrome enzymes. However, acrivastine, bilastine, levocetirizine, desloratadine, and fexofenadine do not undergo this process. For antihistamines transformed in the liver to metabolites, this metabolic function can be altered under certain conditions, such as early life, advanced age, and liver or renal disease. Then, in older patients with liver or kidney failure, dose adjustments may be necessary. Concomitant administration of cytochrome p450 inducers, for example, benzodiazepines, may decrease plasma concentrations of the drug. Increased plasmatic concentrations may result from interactions with other cytochrome p450 substrates, such as macrolides, antifungals, and calcium antagonists.

Headache, cough, tiredness, sore throat, abdominal pain or discomfort, and nausea or vomiting are some of the common side effects of second-generation antihistamines. On the basis of well-designed randomized controlled trials and meta-analyses of such trials, the evidence base for the efficacy and safety of second-generation H1 antihistamines is strong in patients with allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and urticarial. In standard doses,

KONUŞMA METİNLERİ

they cross the blood-brain barrier minimally; do not impair alertness, learning, memory, or multitasking; and are associated with minimal sedation. Overdose does not cause toxicity or death. Bilastine, cetirizine, levocetirizine, ebastine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, mizolastine, and rupatadine, all have an excellent safety profile with no evidence of cardiotoxicity even at up to four times their standard licensed dose. The level of sedation experienced by patients taking newer generation antihistamines varies by specific medication and the dose. Loratadine, fexofen, desloratidine, rupatadine and bilastine are the least-sedating antihistamines.

A number of the second-generation antihistamines were derived from metabolites of the first-generation antihistamines, but bilastine is not similar to any other antihistamine currently on the market. Bilastine is a novel second-generation antihistamine with a proven efficacy and safety profile. It is a potent inverse agonist of H1 receptors and has a high specificity for those receptors, higher than that of cetirizine and fexofenadine. Bilastine inhibits mast cells and granulocytes from releasing tumor necrosis factor, interleukin (IL)-4, and histamine. Bilastine displays good efficacy with a rapid onset of action and long duration of action and good tolerability with minimal sedative properties and a low propensity for drug-drug interactions. Bilastine is an attractive option for the treatment of patients with allergic rhinoconjunctivitis or urticaria across age groups from school-age children through to the older people.

Like fexofenadine, bilastine binds to P-glycoprotein and thus is prevented from crossing the blood-brain barrier. It is secreted into the intestine by P-glycoprotein and excreted in the feces with negligible hepatic metabolism. This reduces the likelihood of its interfering with the metabolism of other drugs. While there is good absorption of bilastine in the intestine (61%), food can inhibit its bioavailability, so it needs to be taken 1 hour before or 2 hours after food or fruit juices. Bilastine, like other second-generation agents, does not require dose adjustment for renal disease. This is an especially important consideration in the older population, as they are more likely to have some degree of renal insufficiency. Ocular symptoms often occur with allergic rhinitis and may be even more bothersome to the patient than the nasal symptoms. Bilastine is particularly effective in treating the symptoms of allergic rhinoconjunctivitis due to its rapid onset of action within 30-60 minutes and its long-lasting effect that can last beyond 24 hours. Unlike the first-generation H1-antihistamines and second-generation agents such as cetirizine, bilastine does not potentiate the effects of lorazepam or alcohol on the nervous system, and driving performance was not impaired even at double the regular dose. It also does not cause any QT interval prolongation. Bilastine does not cross the blood-brain barrier and thus significantly reduces the potential side effects usually associated with taking antihistamines.

First- and second-generation antihistamines have unique influences on older adults. The use of antihistamines in older adults should be targeted to only specific conditions and done cautiously, with attention to comorbidities and concurrent medications. Minimizing the use of antihistamines in older adults should be considered because of the increased incidence of sedation and anticholinergic adverse reactions. In order to provide optimal care physicians managing patients with these ailments should be acquainted in detail with the pharmacology, mechanisms of action, potential adverse effects, and interactions of these drugs.

Histamine H2 receptor antagonists include cimetidine, ranitidine and famotidine. H2 receptor antagonists can selectively block H2 receptors on the cell membrane, resulting in the production of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in the cell wall and a decrease in gastric acid secretion. H2 receptor antagonists can also partially block the secretion of gastric acid caused by histamine, pentagastrin, cholinergic drugs, and the stimulation of the vagus nerve. H2 antihistamines are primarily used for the treatment of gastroduodenal ulcers, and they can improve the symptoms of heart failure patients. H2 antihistamines have also been used in the treatment of urticaria, especially refractory chronic urticaria, generally in combination with H1 receptor antagonist therapy. Human skin blood vessels might possess H1 and H2 histamine receptors, which both play a role in mediating urticaria due to histamine. Human skin mast cells that store histamine also expresses H2 histamine receptors. H2 receptor antagonists are thought to be involved in alleviating rashes by binding to H2 receptors on skin vessels that enhance inhibitory functions affecting cellular immunity and gastric acid secretion. However, these separate effects of H2 antihistamines

KONUŞMA METİNLERİ

are minimal, and the main possible reason is the influence of pharmacodynamics between drugs. The combined effect may be due more to the interaction of H1 and H2 antihistamine drugs at the level of liver metabolism (CY-P3A4 isozyme-mediated), resulting in an increase in plasma drug concentrations to each other, than to any actual synergistic effect. Histamine H2 receptor antagonists are generally well tolerated, except for some infrequent adverse drug reactions, which include diarrhea, headache, lethargy, fatigue, myalgia, and constipation. In particular, older individuals with renal insufficiency or other complications are more prone to these adverse reactions.

Compared with some other CNS stimulants, the H3 inverse agonist/antagonist antihistamines do not appear to have drug abuse potential. Pitolisant does appear to have dose-dependent CNS-related adverse reactions in clinical trials, worsening insomnia, headache, anxiety, and irritability. Due to limited published clinical studies with H4 antagonists, it is too early to describe the adverse reaction profile.

In conclusion, antihistamines are a large, and effective class of medications that provide patients with many treatment options for disease states and conditions including but not limited to allergic rhinitis, urticaria, gastroesophageal reflux, motion sickness, and anxiety. The use of first-generation H1-antihistamines should be discouraged in clinical practice today for 2 main reasons. Firstly they are less effective than second-generation H1-antihistamines. Secondly, they have unwanted side effects and the potential for causing severe toxic reactions which are not shared by second-generation H1- antihistamines. With regard to second-generation H1-antihistamines, there are many efficacious and safe drugs on the market for the treatment of allergic diseases.

REFERENCES

1. Thangam, E.B., E.A. Jemima, H. Singh, M.S. Baig, M. Khan, C.B. Mathias, M.K. Church, and R. Saluja, The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 1873.
2. Church, M.K., M. Tiongco-Recto, E. Ridolo, and Z. Novák, Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. *Curr Med Res Opin*, 2020. 36(3): p. 445-454.
3. Li, L., R. Liu, C. Peng, X. Chen, and J. Li, Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. *Exp Dermatol*, 2022. 31(7): p. 993-1004.
4. Sánchez-Borges, M. and I.J. Ansotegui, Second generation antihistamines: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019. 19(4): p. 358-364.
5. Fein, M.N., D.A. Fischer, A.W. O'Keefe, and G.L. Sussman, CSACI position statement: Newer generation H(1)-antihistamines are safer than first-generation H(1)-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019. 15: p. 61.
6. Cataldi, M., M. Maurer, M. Tagliatela, and M.K. Church, Cardiac safety of second-generation H(1) -antihistamines when upodosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*, 2019. 49(12): p. 1615-1623.
7. Grinnell, M., K.N. Price, A. Shah, and D.C. Butler, Antihistamine safety in older adult dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol*, 2022. 87(2): p. 381-386.
8. Ridolo, E., M. Montagni, L. Bonzano, C. Incorvaia, and G.W. Canonica, Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*, 2015. 13(1): p. 1.
9. Scaglione, F., Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012. 16(14): p. 1999-2005.
10. Simons, F.E. and K.J. Simons, Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(6): p. 1139-1150.e4.

KONUŞMA METİNLERİ

YOĞUN BAKIMDA SEPTİK ŞOK TEDAVİSİ

ÜMİT KARATEPE

ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR HASTANESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Sepsis, herhangi bir enfeksiyona karşı konağın oluşturduğu anormal ve aşırı immün yanıtla bağlı oluşan hayati tehdit eden organ disfonksiyondur. Sepsis ve septik şok, her yıl dünya da milyonlarca insanı etkileyen ve etkilediği kişilerin üçte biri ile altıda birinin ölümüne sebep olan önemli sağlık sorunlarıdır. Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır. Sepsisin gelişiminden sonraki ilk saatler erken teşhisi ve uygun yönetimi ile çok önemlidir. Sepsis; altta yatan enfeksiyonun eradikasyonu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesi, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çok yönlü tedavi şeklindedir.

Yıllık olarak sepsis sıklığı 100.000'de 50-95 olgudur ve her yıl %9 oranında artış göstermektedir (2). Tüm hastane yatışlarının %2' sini oluşturan sepsis, koroner bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde (YBU) rastlanılan ölümlerin en önemli nedenidir (2-3). Uluslararası literatürde ağır sepsis mortalitesi %30-50 arasında bulunmaktadır. Sepsisli hastalarda en sık ölüm nedenlerini septik şok ve çoklu organ yetersizliği oluşturmaktadır (4-5). Hastane ortamında sepsis veya septik şoklu yetişkin hastalara bakan klinisyenlere rehberlik etmek ve hızlı tanı koyup tedavisini başlayabilmek için çeşitli klavuzlar oluşturulmuştur. İlk defa 1992 yılında sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu (MODS) tanımlanmıştır. Tanımlar arasında yetersizlik olması üzerine 2021 yılında düzenlenen üçüncü konsensus ile sepsis ve septik şok tekrar tanımlanmıştır.

Kronik hastalıkları (akciğer, karaciğer, kalp vb) olanlar, dalağı olmayanlar bağışıklık sistem hastalığı olanlar (diyabet, AIDS vb) <1 yaş, >60 yaş risk grubundadırlar. Klinik belirti olarak; Konuşmada bozukluk, bilinç bulanıklığı ateş, titreme, kas ağrısı, idrar yapamama, şiddetli solunum sıkıntısı, ölüm hissi, ciltte beneklenme ve solukluk şikayetleri ile başvurabilirler.

Sepsis: Enfeksiyona dair klinik şüphe veya kanıtlanmış enfeksiyon+ SOFA'da ≥ 2 puan artış

(Tablo 1)(6)

Septik Şok: Ağır dolaşım (OAB ≤ 65 mmHg), hücresel ve metabolik anormallikler (laktat >2 mmol/L)

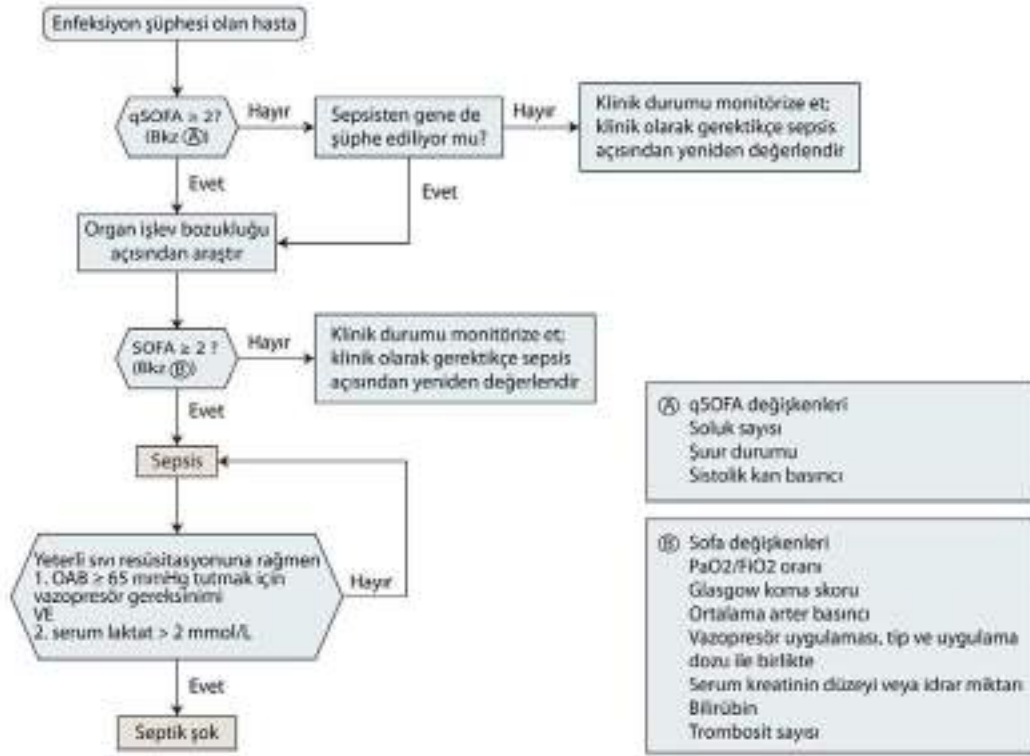
SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP <7 0	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa >5 Epi ≤ 0.1 Nor ≤ 0.1	Dopa >15 Epi >0.1 Nor >0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (µmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

KONUŞMA METİNLERİ

Aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin olması durumunda hasta sepsis açısından taranmalıdır (qSOFA)

- Solunum sayısı ≥ 22 /dk
- Bilinç değişikliği (GKS 2 puan \downarrow)
- SAB ≤ 100 mmHg

Tanı: Açıklanamayan organ disfonksiyonu, olası enfeksiyon kaynağı (akciğer vb) Enfeksiyon varlığı yada şüphesi Antibiyotik başlanmasını geciktirmemek koşulu ile en az 2 set kan kültürü ile mikrobiyoloji ve lab (hemogram,crp,pcr vb.) (7)



Çoklu travma, akut miyokard infarktüsü veya inme gibi diğer tıbbi acil durumlara benzer şekilde, sepsis gelişmesinden sonraki ilk saatlerde erken teşhis ve uygun acil yönetim sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır. 2008 yılında 'sepsiste sağkalım kampanyası' adı verilen bir rehber yayımlanarak şiddetli sepsis ve septik şokta pratik olarak uygulanabilecek tedavi kılavuzu oluşturulmuş ve bu rehber ile sağ kalımı ve farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır ve sürekli güncellenmiştir. Bu kılavuzlar eşliğinde Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) başlığı altında perfüzyon bozukluğu ön plana çıkarılarak uygulanan sıvı resüsitasyonunun erken başlanan antibiyotik tedavisiyle birlikte verilmesi durumunda hasta mortalitesinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 ml/kg iv kristaloid verilmesini öneriyoruz(8). Sepsiste ciddi miktarda sıvı yüklenmesi ve yetersiz sıvı resüsitasyonunu önlemek, kardiyak debinin optimum düzeyde olmasını ve böylelikle doku oksijenasyonunu sağlamak sıvı monitörizasyonunun ana amacıdır. Sepsis kılavuzunda kristaloid uygulanması sıvı resüsitasyonunda ilk tercih olarak önerilmiştir.

Vazopressör tedavi şiddetli sepsis ve septik şokta gerekli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen yeterli perfüzyon sağlanamadığı koşullarda tercih edilir. Ortalama arter basıncında hedef değer 65 mmHg olmalı ve bu değer altında doku perfüzyonunu devam ettirebilmek için seçilecek vazopressör ajan norepinefrin'dir. Norepinefrin ortalama arteryel basıncı vazokonstriksiyon üzerinden attırır ve dopaminin aksine kalp atım hacmi ve hızına minimal etki eder. Ayrıca septik şok tablosundaki hastalarda norepinefrin hipotansiyon üzerinde dopaminin daha etkilidir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dopamin perfüzyon basıncını yükseltmede daha etkili olsa da norepinefrinle kıyaslandığında daha fazla aritmi ve taşikardiye sebep olur. (9-10)

KONUŞMA METİNLERİ

Sıvı Resüsitasyonunda Hedef Değerler:

1. Santral Venöz Basınç (SVB)= 812 mmHg
2. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) \geq 65 mmHg
3. İdrar outputu \geq 0,5 mL/kg/saat venöz
4. Santral oksijen satürasyonu (ScvO2) \geq 70 veya miks venöz oksijen satürasyonu (SvO2) \geq 65

Yeterli derecede sıvı resüsitasyonu ile birlikte vazopressör tedavi verildiği halde OAB'de hedef düzeye ulaşılamazsa steroid tedavi düşünülmelidir. Steroid tedavisinde maksimum doz günlük 200 mg hidrokortizon olmalıdır. Hiperglisemi ve hipernatremiye yol açacağı için tedavinin bolus şeklinde değil de infüzyon olarak verilmesi önerilmektedir.

Kaynak Kontrolü ve Antimikrobiyal Tedavi:

Sepsisten şüphelenildiği anda kaynak kontrolü amacıyla kan, idrar, balgam, derin trakeal aspirat, yara yeri ve alınabilecek diğer kültürler alınmalıdır. Kültür alma işlemi antibiyoterapiye geciktirmemelidir. Antimikrobiyal tedavi sepsis teşhisi ile ilk 1 saat içerisinde başlanmalıdır. Tanı anında olası tüm olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Kan glukoz düzeyi $<$ 180 mg/dl olacak şekilde ayarlanmalıdır. Mümkünse insülin infüzyonu ile hiperglisemiye müdahale edilmelidir. Kan ve kan ürünü kullanımı aktif bir kanama olmadıkça kullanılmasının bir faydası olmadığı kanıtlanmıştır. Sepsise bağlı ARDS durumunda solunum mekaniklerine uyum amacıyla sedasyon uygulanmalı ve invazif mekanik ventilasyonda ise 6 ml/kg tidal volüm ile ventilasyon plato basınçların 30 mmHg ile sınırlandırılması ve Orta-şiddetli ARDS de daha yüksek PEEP uygulanabilir. Bu arada renal replasman tedavileri, stress ülseri profilaksisi ve derin ven trombozu profilaksisi hastanın tedavisine eklenebilir(10).

Sepsis önlenemez ölüm nedenlerinden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde en başta gelen mortalite sebeplerinden olduğundan tedavisini klavuzlar eşliğinde sürekli güncellemek ve sağlık personelinin başlamak üzere farkındalık artırmak amacıyla 13 Eylül Dünya Sepsis Günü olarak belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-54.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antiseptic agents. Clin Infect Dis 1998;27:185-90.
3. Margaux Conference on Sepsis and Coagulation. 2000. Crit Care Med 28:S1-S89.
4. Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. Crit Care Med 2000;28:3405-11.
5. Umegaki T, Ikai H, Imanaka Y. The impact of acute organ dysfunction on patients mortality with severe sepsis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:180-4.
6. JAMA 2016 315(8):801-810. DOI:10.1001/JMA.2016.0287
7. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
8. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark R and 45. T, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Critical care medicine. 2007;35(4):1105 12.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39(2):165 2.228.
10. Andrew Rhodes¹, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med (2017) 43:304-377 DOI 10.1007/s00134-017-4683-6

KONUŞMA METİNLERİ

YOĞUN BAKIMDA MALNÜTRİSYON VE TEDAVİSİ

BERÇEM AFŞAR KARATEPE

ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR HASTANESİ İÇ HAST. KLİNİĞİ

Besinlerin dengeli ve yeterli ölçüde alınması ve vücutta kullanılması sağlıklı yaşam için gereklidir. Malnütrisyon, enerji, protein ve diğer nütrientlerin yetersiz veya fazla alınması nedeniyle vücut yapı ve fonksiyonlarının ölçülebilir şekilde olumsuz etkilendiği bir durum olarak tanımlanabilir (1).

Malnütrisyon terimi; protein-enerji malnütrisyonu (PEM) yanında mikronütrientler gibi diğer besin ögesi eksikliklerini de içermektedir.

Yetersiz beslenme: Primer olarak eksik enerji veya protein alımı veya absorpsiyon için kullanılır ve daha çok protein enerji malnütrisyonu olarak tanımlanır.

Ciddi nütrisyonel risk:Güncel veya potansiyel nütrisyonel ve metabolik duruma bağlı olarak hastalık veya cerrahi sonrası daha iyi veya daha kötü bir sonuç ihtimalini belirlemek için yapılan değerlendirmedir.

Kaşeksi :Genel olarak açlık ve hastalıklar dahil olmak üzere herhangi bir duruma bağlı olarak ciddi kilo kaybını tarifler. Bir çok klinisyen bu ifadeyi ciddi kilo kaybı sonrası hastanın görünümünü tariflemek için kullanır. Bir kısım klinisyen ise bunu BMI <18,5 kg/m² olarak kullanır.

Zayıflama :Vücut ağırlığındaki istemsiz kayıp ve kas gücünde azalma için kullanılır.

Sarkopeni:Kas kitlesindeki özellikle yatalak, immobil ve yaşlı hastalarda görülen kayıp durumudur(3).

Espen““Amerikan Nütrisyon ve Diyetetik Akademisi”, “Amerikan Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği” (ASPEN) ve Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN)’nin tanımına malnütrisyon tanısı için aşağıdaki kriterleri tanımlamıştır. Yetersiz enerji alımı, ağırlık kaybı, kas kütlesinde azalma, subkutan yağ dokusu kaybı, ağırlık kaybını maskeleyecek lokalize veya jeneralize sıvı birikimi, el sıkma gücü gibi fonksiyonel durumlarda bozulma durumlarının iki veya daha fazla olması malnütrisyon lehine bulunmuştur (2-3). Malnütrisyon prevalansı çeşitli çalışmalarda yüksek olarak belirtilmesine karşın;temel bakımla ilişkili az tanınan, az tedavi edilen önemli bir sağlık sorunudur. Beslenme desteğinden hangi hastaların yarar göreceğini saptayacak ortak bir tanımın olmayışı tanı ve tedavide zorlayıcı ana etkindir (4). Almedia ve ark.’nın 3061 hastayı aldıkları çalışmada yaşlı hastalarda malnütrisyon sıklığını %33,4 olarak bulmuşlardır (5).

Yoğun bakım hastalarında malnütrisyon yaygındır. Hasta yoğun bakıma ilk alındığında malnütrisyonlu olabilir veya hastalığa karşı oluşan metabolik yanıt sonucu malnütrisyon gelişebilir (6). Bununla ilgili Klinik Enteral Parenteral Nütrisyon Derneğinin(KEPAN) tarafından çok merkezli çalışmada en yüksek malnütrisyon riskine sahip hasta grubu (%52) ile yoğun bakım hastaları olarak bulunmuştur (7). Hipermetabolizma ile seyreden kritik hastalıklarda enerji sağlamak ve artan protein sentezini desteklemek için protein katabolizması aşırı değerlere yükselir. Yetersiz kalori alımı ile birlikte, enerji aşırı protein yıkımı ve glikoneogenez yoluyla sağlanır. Enerji ve metabolik substrat ihtiyacının temin edilmesi için kas ve visseral protein depoları harcanır (8).

Nütrisyonel değerlendirme ve Tanı:

- Beslenme durumu; alınan gıda ve miktarı, vücut kompozisyonu ve fonksiyonel kapasitesinin birleşimiyle değerlendirilmelidir.
- Öykü ve fizik muayene(Beslenme alışkanlıkları, kilo kaybı ve zamanı,ek hastalıklar özellikle bulantı ve kusma yapan ilaç kullanımı, detaylı fizik muayene)
- Psikososyal Değerlendirme, kilo kaybı, besin tüketimin saptanması.
- Mevcut Hastalığın değerlendirilmesi(Enflamasyon parametreleriyle desteklenebilir).

KONUŞMA METİNLERİ

- Laboratuvar değerlendirilmesi: Spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Mevcut vitamin ve elektrolit eksikliklerini saptamak açısından önemlidir.
- Sıvı dengesi

Kullanılan Teknikler:

Antropometrik Ölçümler: Vücut ağırlığı ölçümü en sık kullanılır. Son 3 ay içerisinde istemsiz kilo kaybı <%5 ise hafif, >%10 ise ciddi olarak düşünülür (4).

- İdeal vücut ağırlığına göre hesaplama yapılabilir (9).
- Alışılmış vücut ağırlık oranı(%)= Aktüel vücut ağırlığı (kg)/Alışılmış vücut ağırlığı(kg)*100
- %85-95= Hafif Malnütrisyon
- %75-84= Orta Derecede Malnütrisyon
- %0-74= Ağır Malnütrisyon

Beden Kitle Endeksi Ölçümü: Değerlendirme yaparken özellikle önceki beden kitle endeksi değeri ve yaşlılarda boyda kısalma olması dikkate alınmalıdır.

- BKİ=Ağırlık(kg)/Boy (m²)
- >30:Obez
- 20-25:Normal
- 18-20:Olası malnütrisyon
- <18:Malnütrisyon
- Triceps Cilt Kıvrım Kalınlığı
- Üst Orta Kol Çevresi
- Bel Kalça Oranı

Biyokimyasal Ve İmmünojenik Parametreler:

Albumin-Prealbumin:Prealbumin'in yarı ömrünün kısa olması nedeniyle nütrisyonel durumu göstermede daha duyarlı bir belirteçtir. İnflamasyondan etkilendiği için CRP ile birlikte değerlendirmek gerekir (10).

Transferrin,Retinol bağlayıcı protein,Nitrojen dengesi ,idrar k reaitini ölçülmesi,c reaktif proteini ve immün fonksiyonlar değerlendirilmesi gerekebilir.

Kombine yöntemler:

Hastaya ait parametreler kullanılarak beslenme durumunu belirleyen objektif yöntemlerdir.

- Prognostik Beslenme İndeksi: Albumin,triseps deri kalınlığı, transferrin, deri test yanıtı kullanılarak yapılan bir değerlendirmedir.
- Nütrisyonel Risk İndeksi(NRİ): Serum albümin düzeyi,alışılmış vücut ağırlık oranı kullanılır.
- NRİ:1.519*Albumin(gr/l)+0.417*(güncel vücut ağırlığı/alışılmış vücut ağırlığı)*100
- 97,5-100 malnütrisyon açısından riskli
- 83,5-97,5 hafif malnütrisyonlu
- <83,5 ağır malnütrisyonlu

Maastricht İndeksi:

Sıfırdan fazla çıkan değerler malnütrisyon varlığını, sıfır veya sıfırın altında çıkan değerler ise malnütrisyon olmadığı kanısına varılır.

Mİ=20.68-(0.24*Albumin)-(19.21*prealbumin)-(1.86*lenfosit sayısı)-(0.04*ideal kilo)

Tarama Testleri:

Beslenme tedavisinden fayda görme olasılığı olan kişileri tanımlamak için tarama yöntemleri önerilmiştir.Tarama yöntemlerinde son günlerdeki kilo kaybı ve beslenme durumu, mevcut BKİ, hastalığın şiddeti veya malnütrisyon

KONUŞMA METİNLERİ

riskini gösteren diğer ölçümlerle beraber araştırılır (11).

Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından 2003 yılında toplumdaki yetişkin bireyler için Evrensel Malnutrisyon Tarama Aracı (MUST), hastanede yatan erişkin hastalar için Nutrisyonel Risk Taraması (NRS 2002), yaşlılar içinse Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) önerilmiştir. (NRS) 2002'nin iki bileşeni vardır. Bunlar, beslenme yetersizliğinin taranması ve hastalık şiddetinin belirlenmesidir. Beslenme yetersizliği; vücut kitlesi indeksi (VKİ), ağırlık kaybının yüzdesi ve besin alımındaki değişimle değerlendirilir. Hastalık şiddeti ise sıfırdan üçe kadar olan bir puanlama sistemiyle değerlendirilir. Bu puanlama kronik hastalıklar, kalça kırığı gibi akut durumlar veya yoğun bakım takibi gerektiren kritik hastalıkları kapsayabilir. "The Simplified Nutrition Assessment Questionnaire"(SNAQ), "SCREEN II (Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition), "The Malnutrition Universal Screening Tool" (MUST), "The Malnutrition Screening Tool" (MST) diğer geliştirilmiş tarama yöntemleridir. Ancak belki de en çok kullanılan ve ülkemiz için de geçerliliği olan Mini Nutrisyonel Değerlendirme testi "The Mini Nutritional Assessment" (MNA)'dır. MNA'nın kısa formu tarama için sorulan altı sorudan oluşmaktadır, bu bölümde düşük puan alan hasta değerlendirme amacıyla diğer sorularla devam etmelidir. MNA'ya https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_turkish.pdf web sayfası üzerinden ulaşılabilmektedir (2,3,8,12,13).

Nutrisyonun İhtiyacının Belirlenmesi

İlk başta malnutrisyona yol açan nedenlerin ortadan kaldırılması gerekir. Hastalığın ciddiyetine göre mümkünse enteral gerekirse parenteral veya her ikisi birlikte olacak şekilde nutrisyon desteği başlanmalıdır. Enerji gereksinimi saptanmalıdır. Bunun için kabaca günlük enerji gereksinimi hesaplanır. Günlük enerji gereksinimi 25-30 kcal/kg, stres durumunda 30-40 kcal/kg ve sepsiste 40-50 kcal/kg olarak hesaplanabilir. Formüller aşağıda verilmiştir (Tablo 1) (14)

Tablo 1. Bazal Metabolizma hızına göre enerji ihtiyacının saptanması

1. İlk olarak bazal metabolizma hızı (BMH) hesaplanır.

a. Harris Benedict Denklemi:

Kadınlar için $BMH = 655,1 + (9,56 \times \text{kg cinsinden ağırlık}) + (1,85 \times \text{cm cinsinden boy}) - (4,68 \times \text{yaş})$.

Erkekler için $BMH = 66,5 + (13,75 \times \text{Kg cinsinden ağırlık}) + (5,03 \times \text{boy}) - (6,75 \times \text{yaş})$

b. Schofield Denklemi:

Kadınlar için $BMH = (\text{Ağırlık kg} \times 9,1) + 659$

Erkekler için $BMH = (\text{Ağırlık kg} \times 11,7) + 588$

2. Ardından BMH, altta yatan faktör katsayısıyla çarpılır.

Günlük tahmini enerji gereksinimi;

= $BMH \times 1,3$ (Hafif seviye hastalıklar için)

= $RMR \times 1,5$ (Orta şiddette hastalıklar için)

= $RMR \times 1,7-1,8$ (Çok şiddetli hastalıklar için)

Su ve elektrolit alımı nutrisyon gereksinimlerinden ayrı tutulamaz. Altta yatan patolojinin durumu ve hastada ateş, diyare ya da fistül varlığı su ihtiyacını artırmaktadır.

Nutrisyon Uygulanması

Makronütrientler

Karbonhidratlar: Günlük total kalorinin %30-70'i glikoz olarak verilebilir. Glikoz intoleransı olan sepsis ve kritik hastalarda kan glikoz düzeyini 180 mg/dl aşmayacak şekilde düzenlenmelidir. Kritik organlardaki alım da dikkate alınarak günlük 150-180 gramın altında olmayacak şekilde nutrisyonun glukoz içeriği ayarlanmalıdır (15).

Yağ: Günlük total kalorinin %15-30'u yağlardan elde edilir. Esansiyel yağ asidi eksikliği oluşmaması için günlük

KONUŞMA METİNLERİ

kalorinin %7'si omega-6 poliansatüre yağ asidi trigliseritlerinden oluşmalıdır. Kritik durumlarda ve sepsiste yağ asitleri keton cisimlerine dönüşüp kullanılmadığından standart lipit infüzyon hızı 1,4 g/kg/günü aşmamalıdır. Omega-6 yağ asitleri immün sistemi prostoglandinler üzerinden baskıladığından kritik hastalarda düşük miktarda verilmelidir. Bu nedenle orta zincirli yağ asitleri ve omega-3 yağ asitleri eklenir(16).

Protein:Protein gereksinimi yoğun bakım hastalarında günlük 1-1.5 g/kg kadardır.Burada kritik nokta non protein kalori/azot oranının korunması sepsis, politravma,majör yanık gibi metabolik stres hastalarındaki negatif azot dengenin minimale indirilmesidir

Mikronütrientler katalizör görevi gören vitamin ve eser elementleri içeren şekilde hastalıkların şiddetine göre verilmesi gerekmektedir.Enteral nütrisyonda günde 1500 ml in üstünde hastaya ek mikronütriye vermeye gerek yoktur. Parenteral nütrisyonda ise ek olarak verilmelidir(17).

Nütrisyon Uygulama Yolları

Enteral nütrisyon yoğun bakım hastalarında en sık kullanılan yoldur.Barsak bütünlüğünün korunması, bariyer ve immün fonksiyonlarının devamı, bakteriyel translokasyonlarının önlenmesi ve enfeksiyöz komplikasyonların azaltılabileceği gösterilmiştir (18).

Gastrointestinal sisteminde ek patolojisi olmayan durumu stabil olan hastalarda mümkün olan en kısa sürede enteral nütrisyona başlanması önerilmektedir(19).

ESPEN rehberine göre ağızdan 3 gün içerisinde ağızdan beslenmeyen tüm hastalara enteral nütrisyon uygulanmalıdır. Akut veya ilk dönemlerinde 20-25 kcal/kg/gün'ü, iyileşme döneminde 25-30 kcal/kg/gün,ağır derecede malnütrisyonda 25-30 kcal/kg/gün düzeyine çıkılmalıdır.

Parenteral Nütrisyon: Enteral yola ulaşamadığında veya enteral yol tek başına karşılamadığında kullanılabilir. Barsak obstrüksiyonu, veya cerrahi anastomoz gibi girişimler varlığında tercih edilir.

Periferik Parenteral Nütrisyon(PPN)

Santral venöz yolun olmadığı hastalarda kısa süreli beslenme için ozmolaritesi düşük(<850mOsm/l) solüsyonlar tercih edilir.

Total Parenteral Nütrisyon(TPN)

Santral venöz kateter gereksinimi olması,tüm elektrolitlerin ve besin öğelerinin ayrı ayrı hesaplanması ve sıvı dengesinin iyi ayarlanmasını gerektiren günlük olarak değerlendirilmeye ihtiyaç duyulan bir beslenme şeklidir (20).

Glikoz intoleransı olmayan veya sepsis gibi predispozan faktörlerin olmadığı hastalarda 40-50 ml/saat hızında başlanır ve 6 saatte bir artırılır aniden kesilmemeli azaltarak kesilmelidir.İdeal bir TPN de ESPEN klavuzlarına göre non protein kalori/azot oranı (NPC:N) 150:1'dir. Ortalama 25 kcal/kg/gün almalı, intravenöz lipit emülsiyonları karma olarak 12-24 saatte 0.7-1.5 g/kg aralığında alınmalı,dengeli protein içeriğinin 1.3-1.5 g/kg olarak infüze edilmeli, 0.2-0.4 g/kg/gün glutamin içermelidir. Tüm TPN uygulamaları multivitamin ve eser element dozları içermelidir(21).

KAYNAKLAR

1. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Oxon, UK: CABI Publishing; 2003 (p. 3).
2. T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 3: 49-64
3. <https://www.hcpro.com/HIM-282409-3288/New-malnutritioncriteria-could-help-ensure-consistent-coding.html>
4. Barendregt K, Soeters PB, Ali son SP, Kondrup J. Basic concepts in nutrition: Diagnosis of malnutrition-screening and assessment. e-SPEN 2008;3(3):121-5.

KONUŞMA METİNLERİ

5. D'Almeida CA, Peres WAF, de Pinho NB, Martucci RB, Rodrigues VD, Ramalho A. Prevalence of malnutrition in older hospitalized cancer patients: a multicenter and multiregional study. *J Nutr Health Aging* 2020; 24: 166-71.
6. Tayek JA. Nutrition. In: Bongard FS, Sue DY, eds. *Current Critical Care Diagnosis & Treatment*. Appleton & Lange, 1994. p.343-59.
7. Nompoggi DJ. The Basic Principles of Nutrition Support in the Intensive Care Unit. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM, eds. *Intensive Care Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.2239-42
8. Korfalı G, Gündoğdu H, Aydınтуğ S, et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28: 533-7.
9. Sonyürek P, Sosyal D. Nütrisyonel değerlendirme ve Malnütrisyonun tanınması. Aydınтуğ S, editör. *Klinik Nutrisyon*. 2. Baskı. Ankara; 2006. p.7-14
10. Reuben DB, Herr KA, Pacala JT, Pollock BG, Potter JF, Semla TP. Malnutrition. *Geriatrics at your fingertips*. 11th ed. New York: AGS; 2009. P.138-41
11. Lee SY, Dymyna Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5):566-72
12. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25, 180-6.
13. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 275.
14. Subramaniam A, Mcphee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care resuscitation* 2012; 14: 202.
15. Sauerwein HP, Romijn JA. Adult macronutrient requirements. In: Payne-James J, Grimble G, Sick D, eds. *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. London: Edward Arnold Pub; 1995. p.137-49.
16. Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin* 2010; 26(3):501-14.
17. Berger MM, Shenkin A. Up date on clinical micro nutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(6):711-6.
18. Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(1):32-49.
19. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24(3):305-15.
20. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1088-97
21. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. *Clinical Nutrition* 2009; 28(4):387-400.

KONUŞMA METİNLERİ

DİYABETTE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIM RİSKİ

AYKUT BULU

ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ELAZIĞ

Genitoüriner sistem- Sodyum glukoz ko-transporter-2(SGLT-2) inhibitörleri kullanımı ile görülen en yaygın risk genitoüriner sistem enfeksiyonları ve kadın genital sistem enfeksiyonlarında artış olmasıdır. SGLT-2 inhibitörleri ile vulvajinal kandida enfeksiyon sıklığında 2-4 kat civarında artış olduğu bildirilmiştir(1). Aynı zamanda bu ilaçlar ile idrar yolu enfeksiyon sıklığında da bir miktar artış rapor edilmiştir(2).

Hipotansiyon- SGLT-2 inhibitörleri osmotik diürez ve intravasküler volüm kontraksiyonuna yol açarlar. Özellikle ileri yaştaki bireyler veya diüretik, Anjiotensin konverting enzim(ACE) inhibitörü, Anjiotensin reseptör blokörü(ARB) kullanan hastalarda semptomatik hipotansiyon gelişime yol açabilirler(3). Kardiak otonom nöropatili diyabetiklerde postural hipotansiyon şiddetlenebilir(3).

Akut böbrek hasarı- Canagliflozin ve dapagliflozin kullanımı ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen vakalar bildirildi(4). Özellikle GFR değeri 45-60 ml/dk aralığında olan vakalarda doz değişikliği ve daha yakın izlem önemlidir. SGLT-2 inhibitörlerinin hafif düzeyde dehidratasyona neden olabileceğinden akut böbrek hasarını predispoze edebilecek ilaçlarla (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, Anjiotensin II reseptör blokerleri ve diüretikler gibi) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Kemik kırıkları- SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı ile kemik mineral seviyesinin azalabileceği ve kemik kırık riskinin artabileceği bildirilmiştir(5). Yaşlı hastalarda kırık gelişimiyle ilişkili muhtemel mekanizma ortostatik hipotansiyon sonucu postür dengesizliği ve düşme olabilir. SGLT-2 sisteminin blokasyonu Na/P kanalının dengesini bozmakta ve fosfatın geri alımının artması sekonder hiperparatiroidizme neden olarak hiperfosfatemi ve ürik asitte azalmaya neden olurlar. Canagliflozin kullanan hastalarda plaseboya kıyasla kemik kırıklarının daha sık olduğu bildirilmiştir(6).

Diyabetik ketoasidoz- SGLT-2 inhibitörleri ile diyabetli hastalarda öglisemik (Kan şekeri < 250 mg/dl olan) diyabetik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir(7). SGLT-2 inhibitörü kullananlarda üriner glukoz kaybı, osmotik diürez, glukozla uyarılan insulin salınımının azalması ve glukagon sentezinin artması sebebiyle karaciğerde artmış glukoneogenez ve adipoz dokuda artmış lipogenez "euglisemik ketoasidoz" gelişiminden sorumlu olabilir.

Dapagliflozin kullanan hastalar arasında toplam 10 kişi mesane kanseri tanısı almış ancak bunların 5 tanesi dapagliflozin tedavisi başladıktan 6 ay gibi kısa bir sürede mesane kanseri tanısı almıştır. Bu kadar kısa bir sürede tümörün ortaya çıkması bu durumun dapagliflozin ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir(8). Bu nedenle mesane kanseri öyküsü olan veya bu risk taşıyan hastalara dapagliflozin verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Amputasyon- Canagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda canagliflozin alan hasta grubunda alt ekstremitte amputasyon riskinde artış gözlemlendi(9). Amputasyon öyküsü, periferik vasküler hastalık ve nöropati varlığında amputasyon riski daha fazladır. Nöropatisi, ayak deformitesi, vasküler hastalığı ve ayak ülseri öyküsü gibi risk faktörleri olan kişilerde canagliflozin kullanılmamalıdır.

Hepatotoksisite- Dapagliflozin ve canagliflozin tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişimi bildirilmişken, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan bireylerde ipragliflozinin farmakokinetiğinin değişmediği, yine değişik düzeylerde karaciğer yetersizliği olanlarda empagliflozinin doz ayarlaması yapılmadan güvenle kullanılabilirliği bildirilmiştir(10).

Hipoglisemi- Normalde SGLT-2 inhibitörlerinin hipoglisemi riski düşük olmakla birlikte insülin, sülfonilüre ve glinid gibi ilaçlarla birlikte alındığında hipoglisemi gözlemlenebilir. İnsülin ve insülin salgılatıcı ilaçlar ile SGLT-2 inhibi-

KONUŞMA METİNLERİ

törleri kombinasyon tedavisinde kullanılacağı zaman bu ilaçların dozlarını azaltmak gerekebilir(11).

Venöz tromboemboli- SGLT-2 inhibitörlerin kullanımı sırasında volüm kaybına bağlı olarak hemokonsantrasyon ve venöz tromboemboli (VTE) artışı olabileceği düşünülerek, klinik çalışmalarda VTE sıklığı incelenmiştir. Dapagliflozin ve canagliflozin kullananlar karşılaştırıldığında birbirine benzer oranlarda VTE olayı görülmüştür(12).

Kolesterol- Canagliflozin doza bağlı olarak plazma LDL kolesterol düzeylerini artırmaktadır. Plazma LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde artış kardiyovasküler olaylar açısından incelenmesini gerektirir(13). Dapagliflozin kullanımıyla HDL ve trigliserid değerlerinde küçük değişiklikler görülmektedir. Empagliflozin kullanımıyla HDL ve LDL kolesterol değerlerinde hafif artış ile trigliserid değerinde hafif azalma bildirilmiştir(14).

KAYNAKLAR

1. Singh SK, Gupta A: SGLT2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on canagliflozin. Muller Journal of Medical Sciences and Research 2014;5:166.
2. Balfour PC, Rodriguez CJ, Ferdinand KC: Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents. Current hypertension reports 2014;16:455.
3. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE et al: Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Hypertension 2014;16:875-82.
4. Berns JS, Glickman JD, Golper TA, Nathan DM, Lam AQ, Mulder JE: Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. In.: UpToDate; 2015.
5. Steen, O., Goldenberg, R.M. (2017), The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes, *Can J Diabetes*, 41(5), 517-523.
6. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al: Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology 2016;101:157-66.
7. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E: Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. New England Journal of Medicine 2017;376:2300-2.
8. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C: SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. The Australian medical journal 2014;7:405.
9. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al: Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS R): A randomized, placebo controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017;19:387-93.
10. Duran, C., Kutlu, O. (2014), Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum- glukoz co-transporter-2 inhibitörleri, *Selçuk Tıp Derg*, 30(Ek Sayı-1), 8-14.
11. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(6):601- 10.
12. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, Mordi I, Mohan M, Housston JG, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016, 15:97.
13. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):372-82.
14. Oral EA: Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPAREG OUTCOME trial and beyond. *Drugs Context*. 2016;5:212299

KONUŞMA METİNLERİ

GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNİN VE KRONİK HASTALIKLARIN GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

SİBEL OCAK SERİN, BERRİN AKSAKAL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL

Amaç: Günlük yaşam aktivitelerinin ve kronik hastalıkların gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) üzerine etkisini açıklamayı amaçladık.

Giriş: Amerikan Gastroenteroloji kılavuzu (American College of Gastroenterology-ACG) GÖRH mide içeriğinin özofagusa, ağız boşluğuna ya da akciğere geri kaçışından kaynaklanan semptomlar veya komplikasyonlar topluluğu olarak tanımlamıştır (1,2).

Normal bireylerde de, genellikle yemeklerden sonra olmak üzere, günde 8-10 kez görülür. Koruyucu mekanizmalar engellediği için, sağlıklı bireylerde hastalık görülmez. Bu geriye kaçış, kişinin yaşam kalitesini etkileyen semptom ve/veya bulgulara neden olduğunda veya mukozal hasar gibi yapısal değişikliklere yol açtığında ise GÖRH bahsedilir. (3).

Ülkemizdeki GÖRH sıklığı tüm dünyadaki GÖRH sıklığıyla benzer olup yaklaşık %20 civarındadır. Batı toplumlarına benzer olarak ülkemizde de kadın ve yaşlılarda GÖRH görülme sıklığı daha fazladır (4).

GÖRH patofizyolojisi mide bileşenleri, gastroözofageal kavşak, sinir sistemi ve özofagusun kendisi de dahil olmak üzere çok faktörlüdür. GÖRH'daki en yaygın patoloji özofagus gövdesinin, alt özofageal sfinkter veya her ikisinin hipomotilitesidir (5).

GÖRH'nin tipik semptomları pirozis, regürjitasyon ve yutma güçlüğüdür (6).

Asit reflü nedeniyle oluşabilecek veya kötüleşebilecek atipik GÖRH semptomları arasında; kronik öksürük, astım, kronik larenjit, ses kısıklığı, dental erozyonlar, uyku bozukluğu ve non-kardiyak göğüs ağrısı bulunmaktadır(7).

GÖRH kesin tanısı için güvenilir altın standart bir test bulunmamaktadır. GÖRH alarm semptomları (örneğin, disfaji, odinofaji, kilo kaybı, anemi, gastrointestinal kanama) yokluğunda, değiştirilen yaşam şekli ve anti-reflü tedavi ile semptom ve bulgularda gerileme olması tanı için önemli bir göstergedir (1, 6).

GÖRH tanısı anti-reflü tedaviye cevap dışında endoskopi ve ambulatuvar pH monitörizasyon yöntemlerinin kullanılması ile konulur (1).

Materyal-metod: Bu çalışmaya 215 gönüllü dahil edildi. Çalışmaya Eylül 2021'de SBÜ Ümraniye EAH dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran 17 yaş ve üzerinde hastalar rastgele olarak seçildi. Hastaların GÖRH semptomları ve klinik bulguları, yaşam tarzları, yeme alışkanlıkları ile ilgili bilgiler sorgulandı, demografik verileri, özgeçmişleri, kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

İstatistiksel yöntemler: Hastaların yaşı, ortalama±standart sapma, diğer değişkenler aksi belirtilmedikçe ortalama±ortalamanın standart hatası şeklinde ifade edildi. Sürekli verilerin bağıntısını belirlemek için "Pearson Korelasyon Katsayısı" kullanıldı. Tüm P değerleri için önemlilik düzeyi $P < 0.05$ kabul edildi. Kategorik değişkenlerde GÖRH varlığının derecesi ile ilişkisi için "backward" yöntemi uygulandı. Yöneltilen soruların GÖRH ile olan ilişkisini ortaya koyabilmek için "regresyon analizi" yapıldı.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo-1: Demografik özellikler

	N=215
Cinsiyet (K/E)	117 (54)/98 (46)
Yaş	43 (17-71)
Kilo (kg)	73 (41-122)
Boy (cm)	169 (144-196)
Bel çevresi (cm)	90 (62-132)
HT	45 (21)
DM	21 (9.8)
İKH	11 (5.1)
SVO	3 (1.4)
KOAH	22 (10.2)
OSA	34 (15.8)
Dispepsi	111 (52)
Sigara	49 (22.8)
Alkol	80 (37.2)
Sık NSAİİ	10 (4.7)

Tablo-2: GÖRH semptomları

	N =215 (%)
Refürit var mı?	73(34)
Retrosternal yanma	63(29)
Aşırı boğaz salgısı veya gırtlak akıntısı	83(38)
Öksürük	42 (19.6)
Yiyecek/sıvı veya ilaç tabletlerini yutmada zorluk	71 (9.8)
Ses kısıklığı	25 (12)
Gece horlama	34 (15.8)
Gece boğulma hissi ile uyanma	21 (9.8)
Bulantı	48 (22.3)
Ağrılı yutma	1(0.5)
Ağızda tat değişikliği	87 (40.5)

Tablo-3: Yaşam Tarzı /Alışkanlıklar

	N=215 (%)
Hızlı kilo artışı	110 (51)
Hızlı yemek yeme	143 (66)
Yemeklerle birlikte su içmek	142 (66)
Yemekle birlikte gazlı içecek	96 (44.7)
Akşam yemek sonrası çay/kahve/atıştırma	170 (79)
Gündüz yemek sonrası yatma	31 (14.4)
Aksam yemeğinden sonra TV'yi yatarak seyretme	116 (54)
Vardiyalı çalışma	31 (14.4)
Yatmadan önce yemek yeme	74 (34)
Gece uyanıp yemek yeme	9 (4.2)
İkiden fazla diş kaybu	103 (48)
Proton pompa inhibitörü	62 (28.8)
Na-Alginat	57 (26.5)
Endoskopi	62 (28.8)

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo-4: GÖRH ile ilişki

Bulgu	OR	%95 Güven aralığı	P
Retrosternal yanma	25	11,5-54,4	0,00
Ağıza acı su gelmesi	9,8	5,14-19,01	0,00
Bulantı	4,2	2,1-8,3	0,00
Genize yiyecek kaçma hissi	7,5	3,5-15,9	0,00
Yutarken takılma hissi	7,6	2,6-21,9	0,00
Gece boğulma hissi	2,19	1,16-7,26	0,019
Hızlı kilo artışı	2,07	1,16-3,7	0,009
Diş kaybı	1,7	1,01-3,18	0,03
Dispepsi	9,3	4,6-18,9	0,00
HT	3,1	1,6-6,2	0,001
OSA	2,5	1,2-5,4	0,011
IKH	5,7	1,4-22	0,008
KOAH	2,5	1,06-6,3	0,03

Tartışma: GÖRH, sık görülen bir hastalıktır. Ekstraözofagial semptomlarla gelebilir. İhmal edildiği takdirde malignite, darlık, kanama gibi önemli sonuçlara yol açar. GÖRH'nin çoğunluğu, diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve proton pompa inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (1,2,8).

Çalışmamızda GÖRH sıklığı literatürle benzer bulundu. Yaş, cinsiyet, kilo, bel çevresi ile GÖRH arasında ilişki saptanmadı.

GÖRH semptomlarından retrosternal yanma, regürjitasyon, boğazda takılma ve gece boğulma hissi gibi semptomlar ile sık birliktelik olduğu gözlemlendi.

Ayrıca hızlı kilo artışı, diş kaybı ile yakın ilişki tespit edildi.

Literatürden farklı olarak DM ile ilişki çalışmamızda tespit edilmezken HT, OSA, IKH, KOAH ile sık birliktelik gözlemlendi.

Sonuç: GÖRH olan hastaların günlük yaşam aktivitelerinin düzenlenmesi, yeme alışkanlıkları ile yeme tarzı ve kilo kontrolü sağlanması önemli faktörlerdir. HT, kronik kalp hastaları ve astım gibi kronik akciğer hastalıkları olanlar GÖRH olmaya daha yatkındır.

Kaynaklar

1. Katz PO, Gerson LB, Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American journal of gastroenterology, 2013. 108(3): p. 308.
2. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. Am J Gastroenterol. 2019 Mar;114(3):414-421. doi: 10.1038/s41395-018-0287-1. PMID: 30323266; PMCID: PMC6434899.
3. Pyo JH, Kim JW, Kim TJ, Lee H, Min YW, Min BH, et al. Physical Activity Protects Against the Risk of Erosive Esophagitis on the Basis of Body Mass Index. Journal of clinical gastroenterology, 2019. 53(2): p. 102-108
4. Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: a population-based cross-sectional study. Turk J Gastroenterol, 2012. 23(4): p. 323-32.
5. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorderin gastroesop-

KONUŞMA METİNLERİ

hageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences*, 2002. 47(3): p. 652-656.

6. Kellerman R., Kintanar T. Gastroesophageal reflux disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 2017. 44(4): p. 561-573.
7. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, Ferro A, Barutta F, Beccuti G, Gruden G, Pellicano R. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med*. 2020 Aug 7;9(8):2559. doi: 10.3390/jcm9082559. PMID: 32784573; PMCID: PMC7465150.
8. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, Kondo T, Yamashita H, Ishimura N, Kitasako Y, Iijima K, Koike T, Omura N, Nomura T, Kawamura O, Ohara S, Ozawa S, Kinoshita Y, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):267-285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226174; PMCID: PMC8938399.

KONUŞMA METİNLERİ

MALNUTRİSYON SAHADAN YANSIMALAR

ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU

1 MEHMET AKİF İNAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA 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 tanımlanmaktadır. Özellikle geriatrik popülasyonda çok yaygın olmasına ve artmış morbidite ve mortaliteye neden olmasına rağmen malnutrisyon pek çok klinisyen tarafından dikkat edilmeden klinik bir durumdur. Yaşlı bireylerde malnutrisyonun neden olduğu olumsuz sonuçlar arasında enfeksiyon ve bası yarası riskinde artış, kötü yara iyileşmesi, kas kaybı, fonksiyonellikte azalma, düşme ve kırık sıklığında artış, yürüme ve denge bozuklukları, hastanede kalış süresinde uzama, tekrarlayan hastane başvurularında artış ve mortalite artışı yer almaktadır. Sonuç olarak; fizyolojik rezervleri azalmış, çoklu komorbiditeye ve polifarmasiye sahip olan yaşlı bireylerde bu sürece eklenen malnutrisyon, bakım maliyetlerini artırmakta ve yaşlı bireyin yaşam kalitesini bozmaktadır. Geriatri merkezlerine başvuran herkes geçerli tarama testi ile sistematik ve düzenli olarak malnutrisyon açısından taranmalıdır. Takiben hastanın durumuna göre (bakımevlerinde kalan stabil durumlardaki bireylerde 3 ayda 1, genel pratikte en azından yılda 1 kez gibi) düzenli aralıklar ile tarama devam etmelidir.

Yaşlı bireyler için geliştirilmiş ve onaylanmış en sık kullanılan tarama testi Mini Nutrisyonel Değerlendirme kısa formu' dur (MNA-SF). MNA-SF' in Türkçe validasyonu Sarıkaya ve ark. tarafından ayaktan başvuran geriatrik hastalarda yapılmış ve 2015 yılında yayınlanmıştır. MNA-SF; son 3 ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma olup olmadığı; son 3 ay içindeki kilo kaybı durumu, hareketlilik, son 3 ayda psikolojik stres veya akut hastalık şiddeti olup olmadığı; nöropsikolojik problemler ve VKİ'ni içeren 6 sorudan oluşmaktadır. Vücut kütle indeksi hesaplanması mümkün olmayan hastalar için VKİ yerine alternatif olarak baldır çevresi seçeneği bulunmaktadır. MNA-SF 14 puan üzerinden değerlendirilir ve 12-14 puan normal nutrisyonel durumu, 8-11 puan malnutrisyon riskini, 0-7 puan malnutrisyonu gösterir. Birkaç dakika sürmekte olup tüm geriatrik merkezlerde uygulanabilmektedir.

Diğer bir tarama testi olan Nutrition Risk Screening- 2002'nin (NRS-2002) yatan hastalarda kullanımı önerilmektedir. Bolayır ve ark. tarafından 2014 yılında yatan hastalarda validasyonu yapılmıştır. NRS-2002 uygulanması iki temel aşamadan oluşur. İlk aşamada VKİ < 20,5, geçen haftadaki gıda alımı, son 3 aydaki kilo kaybı ve ciddi hastalık varlığı sorgulanır. Bu 4 sorudan birine pozitif yanıt alınıyorsa değerlendirmeye devam edilir. Skorumla 'beslenme durumu' ve 'hastalık ciddiyeti' olmak üzere iki bölümden oluşur. Her 2 bölüm de 0-3 arası skorlanır. En son olarak da hastanın yaşı 70 yaş ve üstü ise 1 puan daha eklenir ve toplam puan bulunur. Skor ≥ 3 ise hasta nutrisyon riski altındadır ve bir nutrisyon planı başlatılır. Malnutrisyon taramasında kullanılabilen diğer testler ise Malnutrition Screening Tool (MST) , Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) ve Short Nutritional Assessment Questionnaire' dir (SNAQ).

Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalında yapılan bir çalışmada, 2327 hastanın nutrisyonel durumu, mini nutrisyonel değerlendirme-kısa form ile değerlendirilmiş ve malnutrisyon riski %28 saptanmıştır. Malnutrisyon riski depresyon, hematokrit, açlık plazma glukozu, albümin, eritrosit sedimentasyon hızı, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ve kemik mineral dansitesi ile ilişkili bulunmuştur. Hastanede yatan yaşlı hastalarda malnutrisyon prevalansı %32,9-76 arasında bulunmuştur. Akademik Geriatri Derneği tarafından yapılan Türkiye huzurevleri ve bakımevleri nutrisyonel durum değerlendirme projesinde malnutrisyon riski %38,3, malnutrisyon oranı ise %11,9 bulunmuştur.

Malnutrisyonlu hastalar genellikle sadece malnutrisyon kliniği ile doktora başvurmazlar. Eşlik eden problem nedeniyle başvuru söz konusu olduğunda malnutrisyon da saptanır. Bu nedenle özel klinik durumlarda malnutrisyon tedavisi ele alınmalıdır. Örneğin major cerrahi planlanan orta ya da ciddi malnutrisyonu olan bir hasta için düzen-

KONUŞMA METİNLERİ

lenecek preoperatif 7-10 günlük agresif nutrisyonel destek perioperatif komplikasyonları, bazen mortaliteyi düzeltilebilir. Mümkün ise enteral yolla destek seçilmelidir. Postoperatif dönemde preoperatif dönemden farklı olarak agresif destek olumlu sonuç doğurmazken erken enteral beslenme daha yararlı görülmektedir. Malnütrisyonu olmayan ya da hafif olan hastalarda ise preoperatif agresif destek endikasyonu yoktur. Yoğun bakım hastasında nutrisyonel destek bir diğer önemli konudur. Yoğun bakım hastalarında hipermetabolizma ve malnütrisyon sık görülen durumlardır. Ancak verilmesi gereken optimal enerji için fikir birliği yoktur.

Tedaviye başlanmadan önce hastanın enerji, protein, lif ihtiyacı hesaplanmalıdır. Bazal metabolik hız (BMH) 25-35 kcal/gün olarak hesaplandıktan sonra hastanın aktivite derecesine göre belirlenen 'aktivite faktörü' (AF) ile çarpılmalıdır. Aktivite faktörü; yatakta hareketsiz olan bir hasta için 1.1, yatakta hareketli bir hasta için 1,2 ve mobil bir hasta için ise 1.3'dür. Ateş (termal faktör= TF) veya kırık, travma gibi ek stres faktörlerinin (SF) varlığında 1,1-2,0 arasında değişen katsayılar da eklenmelidir. Enerji ihtiyacı= $BMH \times AF \times SF \times TF$ olarak hesaplanabilir. Protein içeriği ise yaşlılarda >1 g/kg olacak şekilde (1,2-1,4 g/kg) hesaplanmalıdır. Günlük lif ihtiyacı ise kadınlarda 21 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün olarak belirlenmelidir.

Sonuç olarak, nütrisyon riski taraması; farkındalığı arttırmayı, erken tanıyı ve tedaviyi sağlamayı amaçlamaktadır. Hastalarda nütrisyonel riski belirlemede kullanılacak birçok tarama aracı bulunmaktadır. Ancak hastaya uygun olmayan testler ile malnütrisyon riskinin taranmaya çalışılması beslenme müdahalesinde gecikmeye, kaynakların doğru kullanılmamasına ve hastanın mevcut iyilik halinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle onkoloji gibi bazı özel hasta popülasyonlarının saptanmasında spesifik tarama testleri kullanılmalıdır. Hangi testin en doğru test olduğu bilinmemekle birlikte kanıta dayalı kaynakların önerileri doğrultusunda hastaya uygun tarama aracının kullanılması gereken beslenme desteğinin doğru bir şekilde verilmesini, kaynakların doğru kullanılmasını ve hastanın iyilik halinin sürdürülebilir olmasını sağlayacaktır.

KONUŞMA METİNLERİ

BASI ÜLSERİ OLAN HASTALARDA BESLENME DESTEK ÜRÜNLERİNİN KULLANIMI

GÜZİN ÇAKMAK

ŞANLIURFA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Yatak yaraları veya bası yaraları olarak da adlandırılan dekübit ülserleri, cilde uygulanan sürekli veya uzun süreli basınç sonucu oluşan cilt ve yumuşak doku yaralanmalarıdır. Bu ülserler, ischium, büyük trokanter, sakrum, topuk, malleol (medialden çok lateral) ve oksiput gibi vücudun kemikli bölgelerinde meydana gelir. Bu lezyonlar çoğunlukla hareket kabiliyetini azaltan, postüral değişikliği zorlaştıran kısıtlılıklara sahip kişilerde ortaya çıkar (1).

Dekübit ülserlerinin gelişimi karmaşık ve çok faktörlüdür. Duyusal algı kaybı, lokal ve genel bilinç kaybı ile birlikte hareket kısıtlılığı bu ülserlerin oluşumuna yol açan en önemli nedenlerdir, çünkü hastalar basıncı algılayamaz ve hafifletemezler (2). Bası ülserlerinin oluşumuna neden olan faktörler dış faktörler ve iç faktörler olmak üzere iki grupta ele alınabilir. Dış faktörler; basınç, sürtünme, kesme kuvveti ve nem olarak özetlenebilir. İç faktörler ise; ateş, yetersiz beslenme, anemi ve endotel disfonksiyonudur. Bası ülseri için riskli olan hasta grupları nörolojik hastalar, kardiyovasküler hastalıkları olanlar, uzun süreli anestezi alanlar, dehidratasyona maruz kalanlar, yetersiz beslenme ve dolaşım bozuklukları olan hastalar olarak özetlenebilir. Yatalak bir hastada veya ameliyat sonrası hareketsiz kalan bir hastada iki saat gibi kısa bir hareketsizlik dekübit ülserini başlatmak için yeterlidir (3).

Lokal kan akışının düzenlenmesinden sorumlu sinirsel düzenleyici mekanizmaların işlevsizliği, bası ülserlerin oluşumunda önemli rol oynar. Dokular üzerinde uzun süreli basınç, kılcıl damar yatağı tıkanıklığına ve dolayısıyla bölgede düşük oksijen seviyelerine neden olabilir. Zamanla, iskemik doku toksik metabolitleri biriktirmeye başlar. Daha sonra doku ülserasyonu ve nekrozu meydana gelir(4).

Sabit bir tedavi rejimi veya algoritması olmadığı için dekübit ülserlerinin tedavisi karmaşıktır. Tedavi ülserin yeri, evresi ve ilişkili komplikasyonları ile ilgili olarak değişir. Farklı bası ülserlerinin tedavisinde hidrokolloid yara örtüleri, köpükler, kremler ve vakum yardımcı kapama kullanılabilir. Bazı hastalarda ise flep rekonstruksiyonu ile cerrahi tedavi gündeme gelebilir (5,6).

Besin yoksunluğu ve yetersiz diyet alımı, basınç ülserlerinin gelişimi ve yara iyileşmesinin bozulması için temel risk faktörleridir (7). Japonya'da yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri basınç ülseri olan ve evde bakım takibinde olan hastaların %58,7'sinin yetersiz beslendiği gözlemlenmiştir (8). Montalcini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 3.1 g/dl'nin altındaki serum albümin seviyesinin basınç ülseri oluşumunu öngördüğü ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Beslenme durumu yara iyileşmesi sürecinde merkezi bir rol oynar. Kötü beslenme, kötü yara iyileşmesine ve daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur. Basınç ülseri olan tüm hastalarda malnütrisyon hızla fark edilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir (10).

Bası ülseri nedeniyle tedavi edilen hastaların besinsel değerlendirmesinde serum albümin, prealbümin, transferin ve retinol bağlayıcı proteinin gibi biyokimyasal değerlerin yanı sıra boy, kilo ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümler kullanılabilir (11). Serum albümini, yetersiz beslenmenin tanısı için hassas bir gösterge değildir çünkü seviyeleri, protein kaybetme durumları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyon ve iltihaplanma gibi beslenmeyle ilgisi olmayan çeşitli faktörlerden etkilenir (12). Bundan dolayı hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek için valide edilmiş nütrisyonel değerlendirme testlerinin kullanımı önerilebilir.

Subjektif global değerlendirme (SGA), tıbbi öykü ve fizik muayeneye dayalı beslenme durumunun değerlendirilmesi için bir değerlendirme yöntemidir. SGA tıbbi öyküyü (kilo değişiklikleri ve bir hastalığın varlığı ve beslenme gereksinimleriyle ilişkisi), fizik muayeneyi (deri altı yağ kaybı, kas kaybı ve asit ve ayak bileği ve sakral ödem varlığı),

KONUŞMA METİNLERİ

diyeti, gastrointestinal semptomların varlığını ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirir. NUTRIC skoru, kritik hastaların 'agresif beslenme tedavisi ile değiştirilebilecek advers olaylar geliştirme riskini' ölçmek için tasarlanmıştır. Bu skorlama APACHE, sıralı organ yetmezliği değerlendirme puanları, yaş, komorbidite sayısı, hastaneden YBÜ'ye kabule kadar geçen gün sayısı ve IL-6 düzeylerinden oluşmaktadır. IL-6, genel puan tahminine çok az katkıda bulunduğu ve rutin olarak mevcut olmadığından, toplam puan, IL-6 dikkate alınmadan hesaplanabilir. Yine NRS-2002 testi , Malnütrisyon Universal Tarama Aracı (MUST) ve GLIM kriterleri de bası yarası olan hastalarda nütrisyonel değerlendirme için kullanılabilir (13).

Yara iyileşme sürecinde enerji, protein, çinko ve Vitamin A, C ve E ihtiyacının arttığı bilinmektedir. Yüksek proteinli oral beslenme takviyeleri, risk altındaki hastalarda basınç ülseri insidansını %25 oranında azaltmada etkilidir. Enerji, protein, arginin ve mikro besinler (A, C Vitaminleri ve çinko) yara iyileşmesinde hayati öneme sahiptir. Proteinler dokuların onarımı için vazgeçilmez olduğu için en önemli makro besinlerdir. Proteinler, pozitif nitrojen dengesinin korunmasında ve fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, anjiyogenez ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonu dahil olmak üzere yara iyileşmesinin tüm aşamaları için hayati öneme sahiptir. Enteral formülasyonlarda protein bileşeni, bozulmamış proteinler, hidrolize proteinler veya serbest amino asitler formunda olabilir. NPUAP/EPUAP, basınç ülseri iyileşmesi için 1,25 ila 1,5 g/kg/gün kadar protein alımını önerir. Evre III/IV bası yarası olan hastalar için önerilen düzey, basınç ülserinin boyutuna ve drenaj yaralarından kaynaklanan toplam protein kaybına bağlı olarak 1,5–2,0 g/kg'dır (14). Bir çalışmada, daha yüksek protein (kg vücut ağırlığı başına 1.8 g protein) alan grup, daha düşük protein alımına (kg vücut ağırlığı başına 1.2 g protein) randomize edilenlere göre neredeyse iki kat daha fazla iyileşme oranı göstermiştir (15).

A vitamini epitelizasyonu ve bağışıklık sistemi yanıtını uyararak bası yarası iyileşmesine katkıda bulunur Normal günlük A vitamini ihtiyacı erkeklerde 3333 IU/gün, kadınlarda 2310 IU/gün'dür. Steroid alan hastalarda 1 hafta süreyle profilaktik 10000–15000 IU/gün düşünülmelidir. Tüm aşamalarda basınç ülseri tedavisi için doz, ciddi malnütrisyonu olan hastalar için ağızdan 10.000–50.000 IU/gün'dür ve maksimum doz 10–14 gün boyunca 25.000–50.000 IU/gün'dür. A vitamini eksikliği bağışıklık fonksiyonunun, kollajen birikiminin bozulmasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir (14).

C vitamini ise demir emilimini ve nötrofillerin yaraya göçünü teşvik ederek enfeksiyona karşı direnci artırır. C vitamini nötrofil ve fibroblast aktivitesini destekler ve anjiyogenez için gereklidir. Kollajen oluşumu sürecinde prolin ve lizinin hidroksilasyonu için bir kofaktördür. Sigara içmeyen erkek ve kadınlarda normal günlük C vitamini gereksinimleri sırasıyla 90 ve 75 mg/d'dir. Evre I ve Evre II ülserlerde basınç ülseri tedavisi için doz 100-200 mg/gün ve Evre III ve Evre IV ülserlerde 1000-2000 mg/gün'dür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda taş oluşumu riskini azaltmak için doz 60-100 mg/gün olarak ayarlanır (16). Yüksek doz C vitamini kullanımının yara iyileşmesi üzerine ek bir olumlu etkisi gözlenmemiştir (17).

Bakır, dokuların yeniden yapılandırılması için gerekli olan kolajen çapraz bağlanmasında rol oynar. Demir doku oksijen dağıtımını iyileştirir. Manganez doku yenileyici rollere sahiptir. Çinko, proteinlerin , DNA ve RNA'nın üretiminde ve hücre çoğalmasında rol oynayan bir antioksidan mineraldir (18). Erkeklerde ve kadınlarda günlük çinko gereksinimi sırasıyla 11 ve 8 mg/gün'dür. Çinko eksikliğinin klinik belirtileri mevcut olduğunda, günde 40 mg'dan fazla elementel çinko takviyesi yapılmamalı ve eksiklik giderildiğinde durdurulmalıdır (19). Herhangi bası yarası ve çinko eksikliği beraber görülen hastanın tedavisinde çinko takviyesi için önerilen doz 10-14 gün süreyle 220 mg/gün'dür. Şiddetli çinko eksikliğinde hastanın yakından izlenmesi ve 50–100 mg/gün dozunda sürekli intravenöz çinko infüzyonu gereklidir (14). Günlük devamlı yüksek doz çinko takviyesi (40 mg/gün'ün üzerinde), bakır durumunu olumsuz yönde etkileyerek anemiye yol açabileceğinden endike değildir. Aşırı çinkonun olumsuz etkileri arasında zayıf yara iyileşmesi (bağışıklık fonksiyonunun bozulması nedeniyle), gastrointestinal sorunlar ve kan dolaşımında bozulma yer alır (20).

K vitamini, karaciğerde üretilen protrombin ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin üretimi için kritik öneme sahiptir. Bu proteinler yara iyileşmesinin ilk aşamaları için gereklidir(21).

KONUŞMA METİNLERİ

Nemlendirme cilt bütünlüğünün korunmasında ve onarılmasında hayati bir rol oynar. Dehidrasyon hücre metabolizmasını ve yara iyileşmesini bozar. Yaralı dokulara kan akışını desteklemek ve cildin ek parçalanmasını önlemek için yeterli sıvı alımı gereklidir. Basınç ülserlerinin iyileşmesi için 30-40 ml/kg veya 1500 ml/gün önerilir. Sıvı replasmanı ayrıca hastanın yaşadığı kayıpların hacmine (örneğin akıntı yaraları, ateş ve gastrointestinal kayıplar) ve hastanın böbrek veya kalp hastalığı gibi komorbid durumlarına da bağlıdır (14).

Yetersiz beslenen yaşlılarda veya hiperkatabolizma durumu olan hastalarda başka bir adjuvan tedavi ornitin alfa-ketoglutarattır (OKG). OKG'nin 6 haftalık tedaviden sonra basınç ülserinin boyutunu küçültme üzerindeki etkinliği 6 hafta süren bir prospektif çalışmada gösterilmiştir (20).

Son ESPEN kılavuzu, yatak yarası olan polimorbid tıbbi hastalarda, yatak yaralarının iyileşmesini hızlandırmak için arginin, glutamin ve Beta-hidroksi beta-metilbutirat gibi spesifik amino asitlerin oral/enteral gıdalara eklenebileceğini belirtti (22).

Kritik hastalarda bası yaralarının iyileşmesi ve en önemlisi önlenmesi çok önemlidir. Kanıta dayalı beslenme kılavuzlarına dayalı olarak uygun beslenmenin değerlendirilmesi ve sağlanması, tıbbi yönetimin temel bir bileşeni olarak düşünülmelidir. Bu nedenle, beslenme durumu için uygun tarama, yetenekli diyetisyenle işbirliği ve makro ve mikro besinlerden oluşan özel formülün uygulanması, kritik hastalarda bası yarası yönetiminin önemli bir parçasıdır.

Kaynaklar:

1. Levine JM. Historical perspective on pressure ulcers: the decubitus ominusus of Jean-Martin Charcot. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jul;53(7):1248-51.
2. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Pröfener F, von Renteln-Kruse W. Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 May;107(21):371-81; quiz 382.
3. Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005 Oct;44(10):805-10.
4. Gefen A. Reswick and Rogers pressure-time curve for pressure ulcer risk. Part 1. *Nurs Stand.* 2009 Jul 15-21;23(45):64, 66, 68 passim.
5. McInnes E, Jammali-Blasi A, Bell-Syer SE, Dumville JC, Middleton V, Cullum N. Support surfaces for pressure ulcer prevention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 03;(9):CD001735.
6. Batra RK, Aseeja V. VAC Therapy in Large Infected Sacral Pressure Ulcer Grade IV-Can Be an Alternative to Flap Reconstruction? *Indian J Surg.* 2014 Apr;76(2):162-4.
7. Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Apr;22(4):283-289.
8. Iizaka S, Okuwa M, Sugama J, Sanada H. The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care. *Clin Nutr.* 2010 Feb;29(1):47-53.
9. Montalcini T, Moraca M, Ferro Y, Romeo S, Serra S, Raso MG, Rossi F, Sannita WG, Dolce G, Pujia A. Nutritional parameters predicting pressure ulcers and short-term mortality in patients with minimal conscious state as a result of traumatic and non-traumatic acquired brain injury. *J Transl Med.* 2015 Sep 17;13:305.
10. Guenter P, Malyszek R, Bliss DZ, Steffe T, O'Hara D, LaVan F, Monteiro D. Survey of nutritional status in newly hospitalized patients with stage III or stage IV pressure ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2000 Jul-Aug;13(4 Pt 1):164-8.
11. Alberti DC, Ascari RA, Schirmer EM. Biochemical parameters and nutritional status of surgical patients with gastrointestinal cancer: a literature review. *Rev Col Bras Cir.* 2020 Oct 26;47:e20202512. English, Portuguese.
12. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, Neeser O, Huber A, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med.* 2020 Jun;133(6):713-722.e7.
13. Serón-Arbeloá C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, Montoro-Huguet M. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients.* 2022 Jun 9;14(12):2392.

KONUŞMA METİNLERİ

14. Cox J, Rasmussen L. Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients. *Crit Care Nurse*. 2014 Dec;34(6):15-27; quiz 28.
15. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JMGA, Haesler E. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations. *Adv Skin Wound Care*. 2020 Mar;33(3):123-136.
16. Collins N. The facts about vitamin C and wound healing. *Ostomy Wound Manage*. 2009 Mar;55(3):8-9. PMID: 19673058.
17. Vilter RW. Nutritional aspects of ascorbic acid: uses and abuses. *West J Med*. 1980 Dec;133(6):485-92.
18. Stephens P, Thomas DW. The cellular proliferative phase of the wound repair process. *J Wound Care*. 2002 Jul;11(7):253-61.
19. Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(4):545-54.
20. Meaume S, Kerihuel JC, Constans T, Teot L, Lerebours E, Kern J, Bourdel Marchasson I. Efficacy and safety of ornithine alpha-ketoglutarate in heel pressure ulcers in elderly patients: results of a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2009 Aug;13(7):623-30.
21. Todorovic V. Food and wounds: nutritional factors in wound formation and healing. *Br J Community Nurs*. 2002 Sep;43-4, 46, 48 passim.
22. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, Fletcher J, Laviano A, Norman K, Poulia KA, Ravasco P, Schneider SM, Stanga Z, Weekes CE, Bischoff SC. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):336-353.

KONUŞMA METİNLERİ

YAĞLI KARACİĞERDE PİOGLİTAZON ETKİLİ Mİ?

ENVER AKBAŞ

GASTROEXPERT CLINIC, İSTANBUL

Yağlı karaciğer Nedir?

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) veya non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ; yağlanmaya neden olabilecek ikincil bir nedenin yokluğunda, karaciğerde görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile belirlenen % 5 veya daha fazla oranda yağlanmanın tesbit edildiği klinik bir tanıdır. NAYKH; basit yağlanma ile histolojik olarak hepatik steatoz, hepatik inflamasyon ve fibrozlu veya fibrozuz hepatosellüler balonlaşma olarak tanımlanan non-alkolik steatohepatit (NASH) spektrumunu kapsar. NASH, siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir (1). NAYKH, artık dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalansı yetişkinlerin % 30' unun üzerine çıkmıştır ve insidansı hala artmaktadır. NAYKH hastalarının çoğunda basit steatoz varken, hastaların 1/3'ünde daha şiddetli seyreden non-alkolik steatohepatit (NASH) denen forma ilerler. NAYKH, metabolik sendromun hepatik tezahürü olarak kabul edilir. Ancak karaciğer sadece pasif bir hedef olmayıp metabolik sendromun patogenezi ve komplikasyonlarını da etkilemektedir. Yağ dokusu, bağırsak bariyeri veya bağışıklık sistemi gibi diğer organlardaki patofizyolojik değişiklikler, NAYKH ilerlemesinin tetikleyicileri ve destekleyicileri olarak tanımlanmıştır (2). NAYKH, dünya çapında dramatik obezite ve diyabet salgın oranları nedeniyle gelişmiş ülkelerde olduğu kadar düşük ve orta gelirli bölgelerde de son on yılda kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biri haline gelmiştir. İnsülin direnci, NAYKH/NASH gelişiminde köşe taşı olarak kabul edilir. Karaciğer biyopsisi, NASH tanısında altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, NASH ve fibrozisin non-invaziv belirteçleri, ciddi karaciğer hasarı olan hastaları tanımlamak için kullanılan araçlardır (fibroscan). İnsülin sensitizörleri ve hepatoprotektif ajanlar umut verici ilaçlar olsa bile, şu anda NASH tedavisi için herhangi bir ilaç onaylanmamıştır. Diyet, egzersiz ve metabolik bozuklukların kontrolü hala NAYKH/NASH'ın yönetimi için önemli terapötik seçeneklerdir (3). Karaciğerde sekonder yağlanma yapan nedenler tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Sekonder karaciğer yağlanmasının bilinen nedenleri (4).

Makroveziküler yağlanma	Mikroveziküler yağlanma
Aşırı alkol tüketimi	Reye Sendromu
Viral enfeksiyon- Hepatit C	Viral enfeksiyon- Delta hepatiti
Wilson Hastalığı	HELLP Sendromu
Otoimmün Hepatit	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
Parenteral Nutrisyon	İlaçlar (ör. valproate, tetrasiklin, anti-retroviral ilaçlar)
İlaçlar (ör. amiodarone, methotrexate, tamoxifen, korticosteroidler, anti-retroviraller)	Genetik anomaliler ve doğumsal metabolik hastalıklar
Açlık - Kwashiorkor	Jamaica kusma hastalığı
Lipodistrofi	
Abetalipoproteinemi	

Mevcut tahminler, NAYKH'nin Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %30'unu etkilediği yönündedir. Orta-doğu nüfusunun %32'si; Güney Amerika nüfusunun %30'u; Asya nüfusunun %27'si (Doğu Asyalılarda en yüksek); Avrupa nüfusunun %24'ü; ve Afrika nüfusunun %13'ü etkilenir (5,6). ABD'de erkekler orantısız şekilde etkilenir (7)

KONUŞMA METİNLERİ

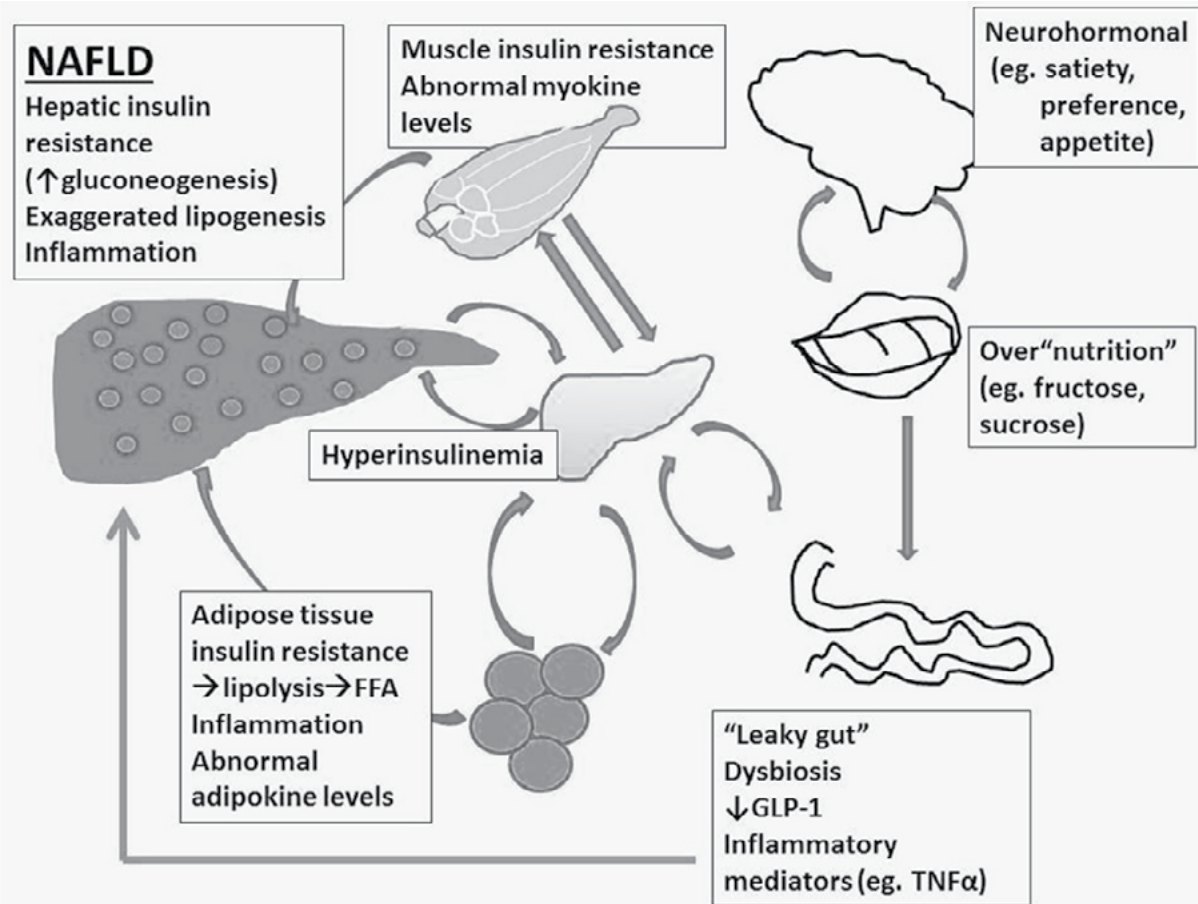
Hispanik Amerikalılar, Kafkasyalılara kıyasla daha yüksek NAYKH prevalansına sahiptir. ABD'deki tüm ırksal ve etnik gruplar arasında Afrikalı-Amerikalılar en düşük prevalansa sahiptir (8). Bu ırksal ve etnik grubun etiyojisi eşitsizlik muhtemelen çok faktörlüdür ve genetik, davranışsal ve sosyo-ekonomik faktörlerin katkılarını vardır (9).

Türkiye'de Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 verilerine göre %32,1 obezite prevalansı ile Avrupa'daki en obez ülke konumundadır. Türkiye'deki NAYKH prevalansı ise obezite ve DM prevalansında artış eğilimiyle beraber %30'dan fazla olarak tahmin edilmektedir. Son yıllarda Türkiye'de yapılan geniş çaplı tarama çalışmalarında NAYKH prevalansının %48,3- 60,1 arasında saptanması bu veriyi destekler niteliktedir (10).

Dünyada NAYKH prevalansı obezite salgınıyla paraleldir ve ilerleyen yıllarda son dönem karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olması beklenmektedir. Obeziteden muzdarip hastalar gibi, NAYKH'li hastaların diyabet, kardiyovasküler hastalık ve karsinoma gelişme riski daha yüksektir (11). Gerçekten de metabolik sendrom (açlık glukozunun ≥ 100 mg/dL, kan basıncının $\geq 130/85$, trigliseritlerin ≥ 150 mg/dL, erkeklerde HDL-C < 40 mg/dL veya < 50 mg kadınlarda /dL, bel çevresi erkeklerde >40 inç veya kadınlarda 35 inç (12) (Asyalı Amerikalı erkeklerde >35 veya kadınlarda >32 ise (13) NAYKH hastalarında yaygındır. Sonuç olarak, NAYKH sıklıkla obezite ve metabolik sendromun bir hepatic tezahürü olarak kabul edilebilir (14).

Yağlı karaciğerde patogenezi nasıldır?

NAYKH metabolik bir bozukluktur ve patogenezi hormonal, nütrisyonel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimle izah edilebilir. (15).



Figür 1. NAYKH'de patogenetik mekanizma (4).

Hormonların rolü; Obez ve NAYK'li hastalarda hem yüksek yağlı yiyeceklerin hem de şekerlerin aşırı alımı, beynin iştaktan sorumlu olan accumbens (16,17) bölgesindeki opioid ve dopamin reseptörlerini aktive etmesiyle bağlantılıdır. Fruktoz, glikoz ile karşılaştırıldığında tokluğu azaltmakta başarısız olarak, beynin motivasyon ve ödülünden sorumlu bölgelerine serebral kan akışını artırır (18). Bu yollar özellikle NAYKH'da iyi incelenmemiş olsa da, obeziteye katkıda buldukları düşünülebilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Belirli makrobesinlere yanıt olarak ödül merkezlerinin aktivasyonu ile birlikte, tokluğu artıran bağırsaktan üretilen hormonların sistemik seviyelerinin azalması (GLP-1) (18, 19) ve açlığı uyaran bağırsak kaynaklı hormonların seviyesinin artmasıdır (ghrelin). Bu değişiklikler dolaşımdaki trigliserit düzeylerindeki artışla ilişkilidir ve bu nedenle NAYKH patogenezinde rol oynarlar (19).

Bağırsak kaynaklı hormonlara ek olarak, adipoz kaynaklı hormonlar olan leptin ve adiponektinin NAYKH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin öncelikle besin alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için merkezi olarak hareket eder (20). Adiponektin hepatik insülin duyarlılığını artırır ve vücut yağını azaltır (21) NAYKH hastalarında leptin seviyeleri yükselmiş olması, leptin direncinin olası bir katkısını düşündürür (22); adiponektin düzeyleri ise düşüktür ve bu obez hastalarda bağımsız faktör olarak NASH riskini göstermektedir (23). Hormonların NASH hastalarında etkinlikleri araştıran bir çalışmada, plasebo alan hastaların % 9'una kıyasla, GLP-1 agonisti liraglutid alan hastaların % 39'unda NASH düzelmiştir. Liraglutide ayrıca fibrozis ilerlemesini de azaltmıştır, bu da hormonların NAFLD riskini ve şiddetini etkilemek için kullanılabileceğini göstermiştir (24).

Nutrisyon ve intestinal disbiyozisin rolü; Yüksek doymuş yağ, düşük lif ve karbonhidrattan zengin diyetlerin tümü NAYKH riski ile ilişkilendirilmiştir (25,26,27,28). Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, sakaroz ve fruktoz içeriği yüksek diyetlerin, belki de bağırsak disbiyozuna neden olmaları veya temel lipid metabolik yollarının ve hormonlarının düzensizliğini teşvik etmeleri yoluyla, steatojenik olduğunu göstermektedir (29). Bu verileri desteklemek için, yüksek fruktozlu diyet (30) ve yüksek sodalı yiyeceklerin tüketildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi insanlarda NAYKH riskini artırır (31). Bununla birlikte, bu tür çalışmalar diyet alım anketlerine dayanmaktadır ve besin alımı ile NAYKH arasında doğrudan bağlantı kuramazlar.

Mikrobiyota, gastrointestinal sistem içindeki birincil besin sensörleridir ve diyet, NAYKH hastalarında bağırsak bakteri kompozisyonunu modüle eder (32). Ortaya çıkan kanıtlar, NASH hastalarının, bakterilerin sistemik dolaşıma erişim sağladığı ve hepatik steatozu teşvik etmek için inflamatuvar sitokinleri saldırdığı bağırsak epitelyal sıkı bağlantılarını bozduğunu göstermektedir (33, 34).

İnsülin direnci, lipotoksisite ve hepatik inflamasyonun rolü; Hem hiperinsülinemi hem de insülin direnci, NAYKH patofizyolojisinin merkezinde yer alır (35). Normal koşullar altında, pankreas beta hücreleri, esas olarak dolaşımdaki glikoz seviyelerine yanıt olarak insülin salgılar. İnsülin, yağ asitlerinin esterleşmesini ve lipid damlacıklarına depolanmasını teşvik etmek için yağ dokusu dahil olmak üzere birçok metabolik doku üzerinde etki gösterirken, karşıt lipoliz sürecini engeller. Hepatositlerde insülinin üç temel etkisi vardır: glikojen depolanmasını teşvik etmek, glukoneogenezi inhibe etmek ve de novo lipogenezin temel düzenleyicilerini aktive etmek. NAYKH hastalarında, insülin direncinin gelişimi 1) artan adiposit lipolizisi ve daha sonraki hepatik alım için uygun olan yüksek dolaşımdaki serbest yağ asitleri, 2) hepatik glikojen depolanmasının azalması ve 3) glukoneogenezin artması ile sonuçlanır. Belki de sistemik insülin direncine yanıt olarak (veya insülin direncinin gelişmesinden önce (36), hepatik de novo lipogenez yolaklarını artıran hiperinsülinemi gelişir. Net etki, intrahepatik lipid birikiminin artması (steatoz) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein formunda trigliserit salgılanmasıdır. Artan lipid yükü adipoz dokuda dolaşır, böylece adipositlerin bu lipidleri lipid damlacıklarında depolamak için zaten azalmış olan yeteneğini birleştirir.

Hepatositlerde, lipid damlacıkları içinde nötr lipidleri barındıramama, hücreleri lipotoksik biyoaktif lipidlere maruz bırakır. Lipotoksisite ayrıca insülin sinyalini bozar, oksidatif hasara neden olur ve bir dizi mekanizma yoluyla inflamasyon ve fibrozis meydana gelir (37). Bu aşağı yönde etkilerin NAYKH'den NASH'a ilerlemeden ve NAYKH hastalarında fibrozis ve hepatoselüler karsinom gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Genlerin Rolü ;

NAYKH'ye genetik katkılar için ikna edici kanıt, Makkonen ve ark. monozygotik Fin ikizleri arasında karaciğer yağ düzeyi ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin obezite ve alkol kullanımından bağımsız olarak değişkenlik göstermesidir (38). En erken ve en yaygın olarak bildirilen ilişki, hem triaçilgliserol lipaz hem de açilgliserol transaçilaz aktivitesine sahip bir protein olan patatin benzeri fosfolipaz domain içeren PNPLA-3 genidir (39, 40).

KONUŞMA METİNLERİ

Fakat PNPLA-3'ün kendi başına NAYKH'ye patojenik olarak katkıda bulunup bulunmadığı, kısmen hücre kültürü ve in vivo genetik modellerdeki tutarsızlıklar nedeniyle hala belirsizdir.

Yağlı karaciğerde nasıl tanı konur?

NAYKH tanısı, klinik faktörlerin ve karaciğer görüntülemesinin bir kombinasyonuna dayanır. Klinik değerlendirme, ayrıntılı bir alkol tüketim öyküsü, kişisel ve aile metabolik risk faktörlerinin incelenmesi, ilaç öyküsü (takviyeler dahil) ve ilave serolojik testleri içerir. Non invaziv testler olarak adlandırılan bu testler ve yaklaşım tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Yağlı karaciğerde tanısal değerlendirme yaklaşımı

Öykü	Fizik Muayene	Seroloji
Kilo kaybı ve kilo alımı süreci, anti-obezite girişimler	Kan basıncı, boy, kilo (BMI hesabı)	Hepatik ve temel metabolik panel (kreatinin)
Diyet ve egzersiz paterni	Obezitenin dağılımı	Kan sayımı
Alkol alımı öyküsü	İnsulin resistansı bulguları (ör. akantosis nigrikans)	INR
Parenteral nutrisyon uygulaması	Hipertrigliseridemi bulguları (ör. ksantomalar)	Açlık lipidleri
Fertilite ve menstrüel öykü	Kronik karaciğer hastalığı bulguları (ör. kaşını, sarılık, asit, spider angioma, palmar eritem)	Açlık glukozu, insulin (HOMA-IR), HbA1C
Viral hepatit risk faktörleri	Primer endokrin hastalığı bulguları	Hepatit C virus antikorları
Otoimmün hastalık öyküsü veya bulguları	Otoimmün hastalık bulguları (ör. ciltte raşlar, eklem bulguları)	ANA ve demir paneli
Steatojenik ilaçların gözden geçirilmesi		*Diğer tetkikler (ör. ilave otoantikör titreleri, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, lizozomal asid lipaz aktivitesi)
Karaciğer hastalığı, obezite, diyabet, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, kanser için aile öyküsü		

*Bu testler hasta risk faktörlerine göre kişiselleştirilebilir.

Yağlı karaciğer hastalığı genellikle başka bir nedenden dolayı yapılmış karaciğer kan testlerinde yükselme (AST ve ALT) veya ultrasonda karaciğer yağlanması saptanmasıyla karşımıza çıkar. Karaciğer testlerinde yüksekliği yol açabilecek diğer karaciğer hastalıklarının olmadığını göstermek için ek kan testleri yapmak gerekecektir. NAYKH teşhisi konduktan sonra hangi tipi olduğu belirlenmelidir. Karaciğer hücrelerinde yağlanmaya bağlı iltihaplanma olup olmadığı karaciğer biyopsisi ile belirlenebilir.

Yağlı karaciğer hastalığında **fibroscan** karaciğerdeki yağlanmayı ve fibrozis evresini tahmin edebilir. Fibrozis; evre 1(F1 fibrozis) , evre 2(F2 fibrozis) , evre 3(F3 fibrozis) , ve evre 4 (F4 fibrozis = siroz) olarak sınıflandırılır. Fibrozis varsa yağlı karaciğer hastalığınız basit yağlanma olmayıp NASH olarak kabul edilir (NASH'i olan her hastada fibrozis olmayabilir). Karaciğer kaynaklı ölüm ihtimali fibrozis evresi arttıkça artar. Ayrıca evre 2 ve daha yüksek fibrozisde herhangi bir nedenden dolayı ölüm riski fibrozis evresi arttıkça artmaktadır. Bu nedenle özellikle \geq F2 fibrozis durumunda karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.

KONUŞMA METİNLERİ

Karaciğer biyopsisi;NAYKH hastalarında non-invaziv testlerin sınırlamaları nedeniyle, karaciğer biyopsisi NAYKH evrelemesi için altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, NAYKH prevalansı, hastaların çoğunda nispeten düşük ilerleyici hastalık olasılığı, tedavi seçeneklerinin olmaması, biyopsi riski ve invaziv testlerin belirsiz maliyet etkinliği, karaciğer biyopsisinin tüm hastalarda önerilmesini engellemektedir. Mevcut kılavuzlar, karaciğer biyopsisini, kesin olmayan bir teşhisi olan veya yukarıda açıklanan invaziv olmayan değerlendirme modalitelerine dayalı olarak ilerlemiş hastalığı olması muhtemel olan hastalarla sınırlandırmaktadır.

Yağlı karaciğerde tedavi yaklaşımları; NAYKH kaynaklı ölümler, kardiyometabolik hastalık (%12,7), HCC dışı malignite (%8,1) ve karaciğer hastalığına (HCC dahil) (%6,9) bağlıdır. On sekiz yıllık karaciğere bağlı ölüm, NASH'de NASH olmayanlara göre daha fazladır (sırasıyla %17.5'e karşı %2.7) (11). NAYKH hastalarında kardiyometabolik ve onkolojik hastalıktan ölüm riski, hem metabolik hem de kanser risk faktörlerine özel dikkat gösterilmesini gerektirir. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve aile öyküsüne göre standart kanser tarama tetkiklerinden geçmeleri önerilir. Yağlı karaciğerde tedavi yaklaşımları figüre 2'de gösterilmektedir.

CV	Oncologic	Hepatic
<ul style="list-style-type: none">• Glycemic control• Weight loss• Lipid lowering• Collaborate with cardiology, endocrin.	<ul style="list-style-type: none">• Glycemic control• Weight loss• Assess cancer risk• Offer routine screening	<ul style="list-style-type: none">• Glycemic control• Weight loss• Minimize/avoid alcohol• +/- Rx• Variceal and HCC screening (if advanced disease)

Figure 2. Yağlı karaciğerde tedavi yaklaşımları

Kilo kaybı ve fiziksel aktivite şu ana kadar etkisi kanıtlanmış en iyi tedavi yöntemleridir. Bu nedenle doktorunuz sizden diyet ve egzersiz yaparak kilo vermenizi isteyecektir. Ancak kilo kaybı kademeli olmalıdır (haftada en fazla 1,6 kg), çünkü daha hızlı kilo kaybı da yağlanmaya yol açabilir. NASH'i ortadan kaldırmak için 1 yıllık süre içinde vücut ağırlığının en az %7'si kadar, fibrozisin ortadan kaldırılabilmesi için en az %10'u kadar kilo verilmelidir. Diyetisyen eşliğinde beslenmenin yaşam tarzı değişikliği şeklinde yeniden düzenlenmesi önerilir. NASH'in kesin tedavisi için henüz onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır.

Yağlı karaciğerde Pioglitazon etkili midir ?

Şu anda NASH hastalarında kullanılmak üzere sadece iki terapi, Pioglitazon ve E vitamini önerilmektedir. Hem diyabetik (41) hem de diyabetik olmayan hastalarda, pioglitazon (günlük 30-45 mg) tedavisi, plaseboya kıyasla NASH'ı iyileştirmektedir (42). Vitamin E, diyabetik olmayan NASH hastalarında plaseboya karşı pioglitazon veya vitamin E'nin yararını inceleyen randomize bir kontrol denemesi olan PIVEN's çalışmasında araştırılmıştır. Doksan altı hafta boyunca günde 800 IU E vitamini ile tedavi edilen hastalarda yağlanma ve inflamasyonun azaldığı görülmüştür. E vitamini kullanımı, diyabetik olmayan hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış NASH için rezerve edilmiştir (42). Pioglitazon, alkolsüz steatohepatitli (NASH) hastalarda insülin direncini ve karaciğer histolojisini iyileştir-

KONUŞMA METİNLERİ

mede etkilidir. Disfonksiyone mitokondriyal metabolizma, NASH'ın temel bir özelliği olduğundan, pioglitazonun önemli bir hedefinin mitokondriyal oksidatif işlev bozukluğunu hafifleteceğini düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan bir hayvan çalışmasında, nükleer manyetik rezonans bazlı ¹³C izotopomer analizini kullanarak 20 hafta boyunca pioglitazon ile takviye edilmiş yüksek fruktozlu yüksek transyağlı diyet (TFD) ile beslenen farelerde hepatik mitokondriyal metabolizmayı incelenmiştir. Pioglitazon, TFD ile beslenen farelerde tüm vücudu ve yağ insülin duyarlılığını iyileştirdi. Ayrıca, pioglitazon, intrahepatik trigliserit içeriğini azalttı ve NASH'li farelerde plazma ketonları ve hepatik TCA döngüsü akışı, anapleroz ve piruvat döngüsünü besledi. Bu sonuçlar, NASH'de pioglitazon kaynaklı değişikliklerin hepatik mitokondriyal oksidatif işlev bozukluğundaki düzelmeler ve tüm vücut BCAA (branched-chain amino acids) metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olduğuna dair kanıt sağlamıştır (43).

Lian J. ve ark. 118 çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiği meta analizinde pioglitazonun, karaciğerin histolojik performansını ve insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirebildiği, ek olarak, açlık kan şekeri, glikozile hemoglobin, plazma AST, ALT ve diğer karaciğer biyolojik göstergelerini önemli ölçüde azaltabildiği sonucuna varılmıştır. İlgili randomize kontrollü çalışmaların ve kısa müdahale sürelerinin olmaması nedeniyle, etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için hala uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır (44).

18 ay boyunca 45 mg/gün pioglitazon ile tedavi edilen NASH hastalarında pioglitazon konsantrasyonları ölçüldü; karaciğer biyopsi örnekleri başlangıçta ve tedaviden sonra alındı. Bu çalışma, NASH'li hastalarda tedaviye değişken yanıtlara pioglitazon maruziyetinin önemini ortaya koymakta ve kronik pioglitazon tedavisinden en fazla fayda görmesi muhtemel hastaları tanımlayabilecek potansiyel faktörleri göstermektedir (45).

Pioglitazon, alkolsüz steatohepatit (NASH) tedavisinde etkili bir şekilde kullanılır, fakat yanıtta hasta bazlı belirgin değişkenlikler vardır. Kawaguchi ve ark çalışmasında, NASH'li hastalarda genetik varyasyonun pioglitazon yanıt değişkenliğine katkıda bulunup bulunmadığını incelemiştir. Bu genetik alt çalışma, NASH hastalarında uzun süreli pioglitazon tedavisinin etkinliğini belirlemek için tasarlanmış 55 katılımlı randomize kontrollü bir çalışmayı içermektedir. Klinik araştırmanın birincil sonucu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı aktivite skorunda (NAS) ≥ 2 puanlık azalma olarak tanımlandı. Bu alt çalışmada, varsayılan aday genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), birincil ve ikincil sonuçlarla ilişki açısından test edilmiştir. Seçilen genler için yanıt alellerinin toplamına dayalı olarak bir genetik yanıt skoru oluşturulmuştur. Bu çalışma ile, NASH hastalarında pioglitazon'a yanıt olarak bireyler arası değişkenliğin bir kısmını açıklayan anahtar genetik faktörleri tanımlanmıştır (46).

Musso G ve ark meta analizinde ise daha uzun süre ve özellikle 24 aya kadar tiazolidindion tedavisinin (özellikle pioglitazon kullanımı), NASH'de ileri fibroz evresinin tersine çevrilmesinde etkili olduğunu ve bu nedenle, karaciğer ile ilgili kötü sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olan bu hasta alt grubunda uzun vadeli prognozu iyileştirebileceği ortaya konmuştur. Bu faydalar, diyabeti olmayan hastalarda da gözlenmiştir ve bu, pioglitazon kullanımı için onaylanmış endikasyonların süresinin uzatılmasını gerektirebilir (47, 48, 49,50).

Sonuçlar;

Yağlı karaciğer tedavisinde kesin olarak onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur.

Tedavide diyet ve kilo verilmesine ilaveten vitamin E ve pioglitazon kullanılması önerilmektedir.

Pioglitazon yağlı karaciğerde bir çok çalışma ile olumlu etkisi gösterilmiş bir ilaçtır. Azalmış olan adiponektin düzeyini yükselterek, insülin direncini düzeltir ve fibrozis skorunun iyileştirir veya geri çevirebilir. Fakat etkinliği kişisel farklılıklar göstermektedir ve doz ve süre bağımlı bir etkinliktir.

Diğer tiazolidindionların NASH tedavisinde etkinliği gösterilememiştir. Roziglitazon etkisiz bulunmuştur.

Referanslar

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the american association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association. He-

KONUŞMA METİNLERİ

- patology. 2012;55:2005–2023.
2. Peter Dietrich, Claus Hellerbrand. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *t Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug;28(4):637-53. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.008. Epub 2014 Jul 11.
 3. Maud Lemoine. Lawrence Serfaty. Nonalcoholic fatty liver disease. *Presse Med*. 2012 Feb;41(2):169-89. doi: 10.1016/j.lpm.2011.04.006. Epub 2011 Jun 30.
 4. Rotonya M. Carr, Amanke Oranu, Vandana Khungar. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. 2016 Dec;45(4):639-652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003. Epub 2016 Oct 13.
 5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2015
 6. Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla Man C, Cobelli C, Shulman GI. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in asian-indian men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:18273–18277.
 7. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6:274–283.
 8. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the united states: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–1395.
 9. Saab S, Manne V, Nieto J, Schwimmer JB, Chalasani NP. Nonalcoholic fatty liver disease in latinos. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:5–12. quiz e19-10.
 10. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye’de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. Sonsuz A, editör. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-7.
 11. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7:234–238.
 12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
 13. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC, Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Zhao D. Ethnic-specific criteria for the metabolic syndrome: Evidence from china. *Diabetes Care*. 2006;29:1414–1416.
 14. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917–923.
 15. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47:181–190.
 16. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: Food-craving activation during fmri. *Neuroimage*. 2004;23:1486–1493.
 17. Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, Steininger TL, Will MJ, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav*. 2002;76:365–377.
 18. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, Cline GW, Naik S, Sinha R, Constable RT, Sherwin RS. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *Jama*. 2013;309:63–70.
 19. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D’Alessio D, Havel PJ. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2963–2972.
 20. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413–437.
 21. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology*. 2011;17:2801–2811.
 22. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in nash

KONUŞMA METİNLERİ

- correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*. 2002;36:403–409.
23. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:679–683.
 24. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hubscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679–690.
 25. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, Foess-Wood L, Sherbondy MA, Conjeevaram HS. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with nafld. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2247–2253.
 26. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37:909–916.
 27. Lai HS, Lin WH, Chen PR, Wu HC, Lee PH, Chen WJ. Effects of a high-fiber diet on hepatocyte apoptosis and liver regeneration after partial hepatectomy in rats with fatty liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:401–407.
 28. Sullivan S. Implications of diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:160–164.
 29. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2014;20:16079–16094.
 30. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993–999.
 31. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2009;51:918–924.
 32. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, McGilvray ID, Allard JP. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58:120–127.
 33. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Masciana R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1877–1887.
 34. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, Grieco A, Alisi A, Nobili V. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014;46:556–560.
 35. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9:25–53.
 36. McGarry JD. What if minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*. 1992;258:766–770.
 37. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: Friend or foe? *Gastroenterology*. 2016;150:1704–1709.
 38. Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50:1035–1042.
 39. Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, Sims HF, Gibson B, Gross RW. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase a2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *J Biol Chem*. 2004;279:48968–48975.
 40. He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, Cohen JC, Hobbs HH. A sequence variation (i148m) in pnpla3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2010;285:6706–6715.
 41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria

KONUŞMA METİNLERİ

- R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-2307.
42. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, Unalp A, Tonascia J. Pioglitazone versus vitamin e versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: Pivens trial design. *Contemp Clin Trials*. 2009;30:88-96.
43. Srilaxmi Kalayalapalli, Fernando Bril et all. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1; 315(2): E163-E173. doi: [10.1152/ajpendo.00023.2018](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00023.2018).
44. Lian j, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 16;13:840299. doi: [10.3389/fendo.2022.840299](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.840299).
45. M Kavaguchi-Suzuki, F Bril, S Kalavalapalli, K Cusi, R F Frye. Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *ment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(1):56-61. doi: [10.1111/apt.14111](https://doi.org/10.1111/apt.14111). Epub 2017 May 3.
46. Marina Kawaguchi-Suzuki, Kennet Cusi, Fernando Bril, Yan Gong, Taimour Langae, Reginald F Frye. A Genetic Score Associates With Pioglitazone Response in Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis. *harmacol*. 2018 Jul 17;9:752. doi: [10.3389/fphar.2018.00752](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00752).
47. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al.. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554.
48. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al.. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97. e10. doi:[10.1053/j.gastro.2015.04.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043).
49. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) . EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-1140.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49?unlid=311500465201610282942>. Published July 2016. Accessed August 10, 2016.

KONUŞMA METİNLERİ

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KARDİAK KORUMA OLGUSU

BENGÜR TAŞKIRAN

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜ

Günümüzde tedavideki bütün gelişmelere karşılık T2DM varlığında kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranları hala yüksektir. Metabolik faydalarına karşın DM'de hiperglisemi kontrolü tek başına mortaliteyi azaltmada yetersizdir. T2DM'li hastaların üçte birinde kardiyovasküler hastalık vardır ve %50'sinden fazlası kardiyovasküler sebeplere bağlı olarak ölür. Keza kalp yetersizliği riski de T2DM hastalarında daha yüksektir ve önemli bir kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedenidir. Kalp yetersizliği korunmuş veya azalmış ejeksiyon fraksiyonlu (sırasıyla, HFrEF ve HFpEF) olabilir. T2DM'li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranları DM bulunmayan kişilere göre iki kat daha fazladır. İlaç ruhsatlandırılmasında kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan inme ve fatal olmayan miyokard enfarktüsünden oluşan kardiyovasküler sonlanımların çalışmalarla ortaya konması gerekmektedir. Bu sonlanımlar majör advers kardiyovasküler olay (İngilizce kısaltma olarak MACE) olarak tanımlanmaktadır.

Sodyum glukoz transportör inhibitörleri (SGLT-2i), diyabet tedavisinde çığır açan moleküllerdendir. Bu grup içerisinde kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, remogliflozin, tofogliflozin ve sergliflozin yer alır. Ruhsatlandırma gereği kardiyovasküler güvenlik çalışmaları yapılırken beklenmedik şekilde olumlu kardiyovasküler etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Zeminde kardiyovasküler hastalığı olanlarda miyokard enfarktüs, inme ve kardiyovasküler ölüm açısından olumlu etkileri gözlenirken bu fayda primer prevansiyonda daha azdır. Özellikle sistolik disfonksiyonu olanlarda yeni başlangıçlı veya tekrarlayan kalp yetersizliklerinin gelişimini de azaltırlar. Meta analizler, sınıf etkisi olarak MACE'de %11'lik azalma ve kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon oranlarında %23'lük azalma olduğunu göstermektedir.

SGLT-2 inhibitörlerine (SGLT-2i) ait yapılmış olan çok sayıda kardiyovasküler sonlanım çalışmasının (KVSC) çalışma tasarımı hasta karakteristikleri ve primer sonlanımları açısından farklılık göstermesi bu çalışmaların karşılaştırılmalı değerlendirilmesinde güçlük yaratmaktadır. Örneğin ertugliflozinle yapılan VERTIS-CV çalışmasında MACE açısından non-inferior bulunmuştur.

KVSC'ni karşılaştırırken bu konudaki karışıklığı azaltabilmek ve gerçek yaşamda çalışma geçerliliğini pekiştirebilmek için FDA, çalışmalarda bulunması gereken minimum sayıda katılımcı değişkenlerini belirlemiştir. Bu değişkenler arasında yaş, altta yatan kardiyovasküler hastalık ve/veya renal hastalık bulunan katılımcı oranı yer almaktadır.

SGLT-2 inhibisyonunun kardiyovasküler faydalarının altında yatan mekanizmalar

Bu etkileri doğrudan ve dolaylı etkiler olarak sınıflandırmak mümkündür.

Dolaylı etkilerde Natriürez ve glukoz aracılı ozmotik diürez neticesinde glisemik kontrol, kan basıncında, renal fonksiyonlarda, kiloda ve lipid profilinde düzelme sağlanır.

Diürez ve natriürez ile plazma ve interstisyel sıvıda azalma olur. NT pro BNP düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın ventriküler basınçta ve gerilmeye azalmayla korele olduğu saptanmıştır.

Sonuçta kardiyak önyük (preload) azalır ve böylece pulmoner ve sistemik konjesyonda azalma gözlenir. Plazma azalmasına artmış sempatik aktivite eşlik etmez. Halbuki konjestif kalp yetersizliğinde kullanılan loop diüretikleri tuz ve su atılımını sağlarken nörohormonal aktivasyon oluşur. Böylelikle ventriküler yeniden şekillenmeyi (remodelling) etkilemez

Natriuresis ve arteriyel sertlikte azalma sonucunda kan basıncının sistolik bileşeninde 3-5 mmHg ve diyastolik bileşeninde 1-2 mmHg kadar azalmaya neden olur. Bu hemodinamik değişiklikler neticesinde hem önyük hem arka yükte azalma olur.

GLUT-9 transporter aracılığıyla ürik asit atılımında artış ise serum ürik asit düzeylerinde azalmaya yol açar. Bu azalma sonucunda kalp yetersizliği ve komplikasyonları azalır.

KONUŞMA METİNLERİ

Maküla densaya gelen sodyum gelişi arttıkça tubulo-glomeruler geribesleme sonucu aferent arteriollerde vazokonstriksiyon gelişerek hiperfiltrasyonun azalmasına yol açar. Böylece renal işlevler uzun vadede stabilleşir. Kalp yetersizliğinde kullanılan tiazid ve loop diüretikleri ise makula densaya sodyum girişinin engellerken bu geribeslemeye etki etmez.

Glukoz veya yağa göre enerji açısından daha etkin olan keton metabolizmasına kayışla miyokarda enerji etkinliğini sağlanmasına ılımlı da olsa katkıda bulunabilir.

SGLT-2i glukozüri ile adeta bir açlık taklidi yaparak sirtuin-1 (SIRT-1) ve adenozin monofosfat tarafından aktive olan protein kinaz (AMPK) enzimlerini aktifleştirir. Bu enzimlerin kalpte önemli anti-enflamatuar etkileri vardır.

Doğrudan olan etkilerine bakıldığında miyokardiyal Na⁺/H⁺ pompasının inhibisyonu sonucu endojen natriuretik peptidlere olan duyarlılığın artması ve kardiyak hipertrofi, fibroz ve yeniden şekillenmenin azalması ve endotelial işlevlerde düzelme görülür.

Bütün SGLT-2i aynı mıdır?

SGLT-2 reseptörlerine çok yüklenildiğinde veya inhibe olduğunda renal proksimal tubulün daha uzağında yer alan SGLT-1 reseptörlerinde artış olarak glukozun tubulden emiliminde artış olmaktadır. Ayrıca SGLT-1 reseptörleri barsaktan glukoz emilimini sağlamaktadır. Bu nedenle dual inhibitörlerin glisemik ve diğer metabolik değişkenlerin kontrolünde daha etkili olacağı düşünülmüştür. En az selektif olan kanagliflozin, en fazla selektif olan empagliflozindir. Oral yoldan alındığında biyoyararlanım açısından ertugliflozin en yüksek, kanagliflozin en düşük değere sahiptir.

Başlangıç renal fonksiyon düşük olduğunda kilo verdirici etki daha az olabilmektedir.

Kardiyovasküler sonlanım çalışmaları (KVŞÇ)

Geniş ölçekli randomize kontrollü kilit çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Çalışma adı	İLAÇ	Sayı (N)	Hasta popülasyonu	MACE	KY için hastaneye yatış	KV ölüm	Tüm nedenlere bağlı mortalite
KVŞÇ	CANVAS	Kanagliflozin	10 142	T2DM + KVH veya KVR	%14*	%33*	%13	%13
	DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	11 607	T2DM + KVH veya KVR	%7	%27	%2	%7
	EMA-REG OUTCOME	Empagliflozin	7 020	T2DM + KVH	%14*	%38	%38*	%32*
	VERTIS-CV	Ertugliflozin	8 246	T2DM + KVH	%3	%8	%8	%7
KY çalışmaları	DAPA-HF	Dapagliflozin	4 744	HFrEF ±T2DM	Veri yok	%30*	%18*	%17*
	EMPEROR-reduced	Empagliflozin	3 730	HFrEF ±T2DM	Veri yok	%31*	%8	%8
	EMPEROR-preserved	Empagliflozin	5 988	HFpEF ±T2DM	Veri yok	%27*	%9	Değişiklik yok
	SOLOIST-WHF	Sotagliflozin	1 222	Kötüleşen KY +T2DM	%28	%36*	%16	18%

T2DM: tip 2 Diabetes mellitus; KVH: kardiyovasküler hastalık; KVR: kardiyovasküler risk; KV: kardiyovasküler; KY: kalp yetersizliği; HFrEF: kalp yetersizliği azalmış ejeksiyon fraksiyonu; HFpEF: kalp yetersizliği korunmuş ejeksiyon fraksiyonu

* ile işaretli veriler istatistiksel olarak anlamlı verilerdir. Diğer veriler ise ya p değeri anlamlı olmayan veya rölatif riske ait p değerleri bildirilmemiş olan verilerdir.

KONUŞMA METİNLERİ

SGLT-2i'nin koruyucu kardiyovasküler etkilerinin olduğu, gerçek yaşam verilerinin bulunduğu geniş gözlemsel çalışmalardan oluşan çok uluslu CVD-REAL çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan kişilerde diğer glukoz düşürücü tedavilerle karşılaştırıldığında kalp yetersizliği veya ölüm riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Özetle SGLT-2i T2DM'li hastalarda kardiyak ve renal açıdan önemli olumlu etkilere sahiptir.

Jiang ve ark.nın yaptığı meta analizde nihai olarak 66 819 hastanın dahil olduğu 43 RKÇ çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalarda primer sonlanım noktaları vardır. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylar açısından SGLT-2i'leri doğrudan birbiriyle karşılaştıran az sayıda çalışma olduğu için farklı moleküllerin dolaylı karşılaştırmaları da yapılmıştır.

Tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma:

Empagliflozin 10 mg/25 mg ile kanagliflozin 100 mg kıyas plasebo: üstün

Empagliflozin 10 mg/25 mg kıyas dapagliflozin 10 mg: üstün

Dapagliflozin 5mg kıyas plasebo: üstün

Kardiyovasküler olaylar:

Dapagliflozin 10 mg ve empagliflozin 10mg/25 mg kıyas plasebo: üstün

Empagliflozin 10 mg/25 mg kıyas kanagliflozin 100/300 mg: üstün

Buna göre dapagliflozin 10mg, empagliflozin 10 mg/25mg and kanagliflozin 100mg tedavileri sadece yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan değil, yüksek riskli hastalar için de tedavide kullanılabilir. Kardiyovasküler hastalık için yüksek risk olarak tanımlanana durum, son organ hasarının bulunması (sol ventrikül hipertrofisi, retinopati, mikroalbuminüri gibi) ve/veya sigara, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi çok sayıda risk faktörünün bulunmasıdır. Aterosklerotik kalp hastalığı olarak tanımlanan klinik tablolar ise miyokard enfarktüsü, stabil veya dinstabil olmayan anjina, revaskülarizasyondan bağımsız olarak koroner kalp hastalığı, inme ve aterosklerotik zeminde periferik arter hastalığıdır.

Bu meta-analizin eksik noktaları tüm katılımcıların değil çalışmada sunulan hastaların verilerinin incelenmesi olması, DECLARE-TIMI 58, CANVAS Program, EMPA-REG OUTCOME çalışmalarının veri dökümleri sınırlı olduğu için dahil edilmemiş olmamasıdır.

DECLARE TIMI 58 çalışması %3.9 oranında azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği bulunan T2DM'li hasta, %7.7 oranında bilinen azalmış ejektasyon fraksiyonu olmayan kalp yetersizlikli T2DM'li hasta ve 88.4% oranında kalp yetersizliği öksü bulunmayan T2DM'li hastadan oluşmaktadır. Her 3 grup için de kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranları azalmıştır. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği bulunan T2DM'li hasta grubunda ise ayrıca hem kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranında hem de tüm nedenlere bağlı ölüm oranında azalma olmuştur. Benzer şekilde EMPA REG OUTCOME çalışmasında da zeminde kalp yetersizliği bulunan ve bulunmayan gruplarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış oranları %10.1 oranında azalmıştır.

Neticede SGLT-2i, zeminde kalp yetersizliği öyküsü olsun olmasın ve aterosklerotik kalp hastalığı bulunsun veya bulunmasın T2DM'li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltmaktadır.

DM bulunmayan hastalara bakıldığında SGLT-2i'lerin kalp yetersizliği bulunan hastalarda da olumlu etkilerinin bulunduğu gözlenmiştir.

Randomize kontrollü bir çalışma olan DAPA-HF çalışmasında günlük 10 mg dapagliflozin kullanan NYHA sınıf II, III

KONUŞMA METİNLERİ

ve IV ve ejeksiyon fraksiyonu %40 veya daha az olan kalp yetersizliği bulunan 4474 hastada kalp yetersizliğinin kötüleşmesi (hastaneye yatış gerektiren veya acil serviste intravenöz tedavi gerektiren olarak tanımlanmıştır) ve kardiyovasküler ölüm oranının anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (hazard oranı 0.74; %95 CI: 0.65–0.85; $P \leq 0.001$). Bu etki hastada DM bulunmasından bağımsızdır. Çalışmada DM'li hasta yüzdesi %41.8'dir.

Benzer şekilde EMPEROR isimli 3730 hastanın dahil edildiği çalışmada tüm hastalar NYHA sınıf II, III ve IV idi ve ejeksiyon fraksiyonu %40 veya daha az olan kalp yetersizliği bulunmaktadır. T2DM'li hasta oranı ise %49.8'tir. Bileşik primer sonlanım noktası olarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölüm oranları günlük 10 mg empagliflozin kullanımı ile anlamlı düzeyde azalmıştır (hazard oranı 0.75, %95 CI: 0.65–0.86; $P < 0.001$). Bu iki sonlanım ayrı ayrı değerlendirildiğinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranları anlamlı düzeyde azalmaya devam ederken kardiyovasküler ölüm oranı sayısal olarak daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Her iki çalışmada da hastalar kılavuzlara göre gereken kalp yetersizliği tedavisini almıştır.

Kılavuzlarda SGLT-2i'nin tedavideki yeri

AHA (American Heart Association), ACC (American College of Cardiology) ve HFSA'nın (Heart Failure Society of America) ortak kılavuzunda

SGLT-2i'nin HFmrEF olarak kısaltılan ejeksiyon fraksiyonu hafif azalmış kalp yetersizliğinde öneri düzeyi klas 2a'dır.

Bu önerinin altında yatan sebep yerleşik kardiyovasküler hastalık bulunan veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli olan T2DM'li hastalarda yapılmış olan pek çok randomize kontrollü çalışmada SGLT-2i'nin plaseboya göre kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları azaltmasıdır. Daha önce kalp yetersizliği bulunsun (%10-14) veya bulunmasın bu nedenle hastaneye yatış oranlarında genel olarak %31 oranında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu olumlu etki, glukoz düşürücü etkiden bağımsızdır. Bu veriden yola çıkılarak T2DM bulunmayan ancak kalp yetersizliği bulunan hastalarda sonlanımlar üzerine SGLT-2i'nin etkinliğini araştıran çalışmalar yürütülmüştür.

Bu çalışmalardan ortalama izlem süresinin 16-18 ay olduğu DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) ve EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heart Failure With Reduced Ejection Fraction) çalışmalarında sonlanımlar üzerine plaseboya göre sırasıyla dapagliflozin ve empagliflozinin faydaları gösterilmiştir. Çalışmaya alınan bu hastalar halihazırda kılavuzca önerilen medikal tedaviyi almaktaydı ve semptomatik kronik HFrEF olarak kısaltılan azalmış ejeksiyon fraksiyonu bulunan kalp yetersizliği (LVEF $\leq 40\%$, NYHA class II to IV, and elevated natriuretic peptides) bulunmaktaydı. Bu çalışmada hesaplanmış gşpmerüler filtrasyon hızı (eGFR) < 20 (EMPEROR-Reduced) veya < 30 mL/dak/1.73 m² (DAPA-HF) olanlar, tip 1 diyabetliler veya sistolik kan basıncı < 95 -100 mm Hg olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında plasebo ile karşılaştırıldığında, SGLT-2i'nin bileşik kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarını yaklaşık %25 azalttığı gözlenmiştir. Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında azalma %30 şeklinde daha fazladır. Kardiyovasküler ölüm oranını %18%, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %17 azaltmıştır. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının meta-analizinde empagliflozinle kardiyovasküler mortalitede anlamlı fayda görülmesi de tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve kardiyovasküler ölümden azalma belirlenmiştir. Her iki çalışmada da bu fayda, hastaların çalışma başlangıcında diyabet durumundan bağımsızdır.

SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes And Worsening Heart Failure) SGLT 1 ve 2'yi inhibe eden sotagliflozin, kardiyovasküler ölüm, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış veya kalp yetersizliği nedeniyle acil ziyaretlerinden oluşan bileşik sonlanım oranını %33 azaltmıştır.

ESC (European Society of Cardiology) ve EASD (European Association for the Study of Diabetes) ortak kılavuzunda HFmrEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonununun %41-49 olması şeklinde tanımlanmıştır.

KONUŞMA METİNLERİ

Klas I öneri olarak standart kalp yetersizliği tedavisine ek olarak diyabet durumunda bağımsız olarak HFrEF hastalarına kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltmak için dapagliflozin, empagliflozin veya sotagliflozin önerilmektedir.

Yine klas I öneri olarak kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış, majör kardiyovasküler olaylar, son dönem böbrek yetersizliği veya kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için T2DM hastalarına SGLT-2i (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin veya sotagliflozin) önerilmektedir.

Ciddi hedef organ hasarında SGLT-2i kullanım önerisi klas IIb, yerleşik KVH veya ciddi hedef organ hasarı bulunmayan ancak yüksek KVH riski olanlarda öneri düzeyi yine klas IIb olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca hipertansiyonu bulunan T2DM'li hastalarda SGLT-2i'nin tansiyon üzerine olan olumlu etkilerinin göz önüne alınması önerisi de kılavuzda klas IIa olarak yer almaktadır.

ADA (American Diabetes Association) kılavuzuna bakıldığında T2DM tedavisinde metformine ek olarak ilk basamakta SGLT-2i grubundan, hemogloblin A1c değerinden bağımsız olarak eğer kardiyovasküler hastalık varsa veya yüksek riskli ise empagliflozin veya kanagliflozinin eğer kalp yetersizliği varsa empagliflozin, ertugliflozin, dapagliflozin veya kanagliflozinin başlanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Williams DM et al. *Diabetes Ther* (2021) 12:55–70
2. Jiang Y, et al. *Frontiers in Endocrinol* (2022) 13, March
3. Tanna MS et al. *Curr Opin Cardiol* (2021) 36(6):764-8
4. Wilding JPH, et al. *Diabetes Ther* (2022) 13:847–72
5. AHA-AC-HFSA. *Circulation* (2022) 18:e895-e1032
6. ESC-EASD. *Eur Heart J.* (2021) 42:3599–3726
7. ADA. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement-1):S125–S143

KONUŞMA METİNLERİ

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

MERVE GÜNER OYTUN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GERİATRİ BD, ANKARA TÜRKİYE

Son yüzyılda sağlık alanındaki gelişmeler, ekonomik ve sosyokültürel koşulların gelişmesi, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşam süresinin giderek artmasına neden olmuştur.

Yaşlanmayla birlikte kronik hastalık sayısı da artmaktadır ve bu durum beraberinde çoklu ilaç kullanımı getirmektedir. Yaşlanmayla birlikte toplum geneline göre ilaç kullanımı artmaktadır. Çoklu ilaç kullanımı, ilaçların birbiriyle etkileşimi ve ilaç yan etkileri sonucunda hastaneye yatışlarda artış ile sonuçlanmakta ve tedavi maliyetlerini arttırmaktadır. Polifarmasi, çoklu ilaç kullanımı anlamına gelir. Polifarmasinin hastalar ve sağlık sistemi için ciddi sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir. Özetlemek gerekirse, düşük yaşam kalitesi, artan advers ilaç olayları riski, ilaç etkileşimleri, yetersiz ilaç kullanımı ve ilaç tedavisine uyumsuzluk dahil uygunsuz ilaç kullanımı, yaralanmalı düşmeler, kırılganlık, deliryum, bakımevine yatış ve hatta ölümlerle ilişkilidir[1,2]. Polifarmasinin sağlık sistemi açısından olumsuz sonuçlarına bakıldığında artan maliyetler ve sağlık sistemi üzerindeki yük, artan tıbbi hatalar ve iş akışının bozulması nedeniyle hekim işlevselliğinin azalması karşımıza çıkmaktadır.

Polifarmasi ve klinik sonuçları konusundaki farkındalık önemli ölçüde artmasına rağmen tanımı konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Birçok çalışmada, polifarmasiyi tanımlamak için kullanılan ilaç sayısı için bir sınır verilmiştir. sayısal tanımlar farklı çalışmalarda "2 veya daha fazla" ile "11 veya daha fazla" arasında değişmekle birlikte, bunlar arasında "5 veya daha fazla ilacın eşzamanlı kullanımı" en sık bildirilen tanımdır[3]. Güvenlilik ve endikasyonlara uygunluk açısından polifarmasinin "klinik olarak belirtilenden fazla sayıda ilaç kullanımı" veya "uygun olmayan fazla sayıda ilaç kullanımı" gibi tanımları da bulunmaktadır. Reçetesiz (Over-the-counter,OTC) ilaçlar, diyet takviyeleri ve topikal ilaçlar, hastaların ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalarda her zaman yer almasa da, bu ürünlerin muhtemelen hem hastalar hem de sağlık hizmetleri tarafından tahmin edilenden daha fazla etkisi olduğu akıld tutulmalıdır. Reçeteli ilaçlarla önemli etkileşimleri olabileceğinden, polifarmasinin değerlendirilmesi hastalar tarafından aynı anda kullanılan tüm ilaçları içermelidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Qato ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı araştırmaya göre, yaşlı yetişkinler arasında çoklu ilaç kullanımı (5 veya daha fazla ilacın eşzamanlı kullanımı) prevalansı %67,1 olarak gösterilmiştir [4]. Geriatrik popülasyondaki yüksek sıklığının ötesinde, yaşa bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, birkaç geriatrik sendromun varlığı ve bireyler arası geniş değişkenlik, yaşlı yetişkinlere reçete yazmayı daha karmaşık bir konu haline getirmekte ve polifarmasiye daha sofistike ve bütünsel bir yaklaşım gerektirmektedir.

Yeni teknolojilerin ve tedavilerin gelişmesi ve sağlık hizmetlerindeki ilerleme ile birlikte, beklenen yaşam süresi küresel olarak artmaktadır. Bu artış, birden fazla kronik tıbbi durumu olan yaşlı yetişkinlerin sayısının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca, primer veya sekonder koruyucu hekimlik uygulamalarının kullanımının artması, polieczacılığın gelişmesine katkıda bulunmuştur [2]. Polifarmasi ile ilişkili olduğu gösterilen diğer faktörler şu şekilde sıralanabilir: ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, depresyon, kalp hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı, kronik ağrı gibi klinik durumlar [2,5]; kırılganlık, ruh sağlığı koşulları, bilişsel bozukluk [6,7]; birinci basamak hekiminin olmaması ve birden fazla yan dal hekimine başvuru, tıbbi kayıtların yetersizliği ve bazı reçeteleme uygulamaları [1,2].

Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımının birçok nedeni vardır. Yaşlanmayla birlikte kronik hastalık sıklığı artması nedeniyle birden fazla ilaç kullanımı sorunu ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda çoklu komorbiditelerle ilgili yayınlanmış kılavuzların güncelliği ve uygulanabilirliği tartışmalıdır.

Çoklu hastalığı olan yaşlıların farklı doktorlara gitmesi sonucunda doktorların birbirinden habersiz çoklu reçete yazılımı da polifarmasi nedenleri arasındadır. Bazen aynı içerikli ilaçların bile aynı hasta tarafından kullanıldığı görülmektedir. Verilen bir ilacın kullanımı sonucunda ortaya çıkan istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmak için

KONUŞMA METİNLERİ

başka bir ilaç verilmesi yaşlılarda sık görülen bir durumdur ve bu durum «reçete kaskatı» olarak tanımlanır. Reçete kaskatı, yaşlı hastada polifarmasi nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Reçete kaskatını önlemede önemli nokta başlanan ilacın yan etkisinin fark edilmesi ve mümkünse bu yan etkiye yol açmayan başka bir ilaç ile değiştirilmesidir. Doktorların ilaç yan etki ve etkileşimlerini yeteri kadar bilmemeleri ya da bu konuda yeterince dikkat göstermemeleri de polifarmasi ile sonuçlanmaktadır.

POLİFARMASİNİN SONUÇLARI

Bir geriatrik sendrom olarak polifarmasi, birçok geriatrik sendromun ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilecek ciddi sonuçlara yol açması nedeniyle özellikle önemlidir. Kronik hastalıkların çoğunun prevalansının yaşla birlikte artma eğilimi ve yaşlı bireylerde birden fazla kronik hastalığın (multimorbidite) birlikte görülme prevalansının yüksek olması nedeniyle, akılcı ilaç kullanımı hem geriatri günlük klinik pratiğinde hem de klinik uygulamalarda en önemli konulardan biridir.

Polifarmasinin birçok istenmeyen etkisi vardır. Bunların başında ilaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri gelir. Yaşlanmaya bağlı gelişen fizyolojik değişiklikler ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle yaşlılar ilaç yan etkisi ve ilaç etkileşimlerine duyarlı hale gelir. Yaşlılarda yeni ortaya çıkan bir şikayetin aksi ispat edilene kadar başlanan ilaçlara bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Hastanın kullandığı ilaç sayısı arttıkça yan etki riski de artmaktadır. Çok sayıda ilaç kullanımı yaşlılarda tedaviye uyumsuzluğu beraberinde getirmektedir.

Polifarmasinin bir diğer önemli sonucu hastaneye başvuru ve yatışlarda artış olmasıdır.

Üriner inkontinans, malnütrisyon, kognitif kötüleşme, fonksiyonellikte azalma, kırılabilirlik, düşme ve kalça kırıkları polifarmasinin istenmeyen sonuçlar arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda deliryum etiolojisinde polifarmasi iyi bilinen bir neden olup bağımsız bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır.

AKILCI İLAÇ KULLANIMINDA ÖNERİLER

Polifarmasinin olası zararlarını azaltmak için sayı ve kanıta dayalı olması yönünden sınırlı olsa da çeşitli rehberler geliştirilmiştir. Bu konuda öne çıkan İlaç Yükü İndeksi (Drug Burden Index) antikolinergik ve sedatif etkileri ile uyumsuz ilaçları, toplam ilaç sayısı ve günlük dozları içeren modeldir.

Beers [8], ACOVE (Hassas Yaşlıların Bakımını Değerlendirmek) [9], STOPP (Yaşlı Kişilerin Potansiyel Olarak Uygun Olmayan Reçetelerini Tarama Aracı) ve START (Doktorları Doğru Tedaviler konusunda Uyararak için Tarama Aracı) kriterleri [10] en sık kullanılan rehberler arasında olup bunlara örnektir. Yaşlıda potansiyel uygunsuz ilaçlar için kullanılmakta olan bir diğer rehber Beer's kriterleridir. Beer's kriterleri ilk olarak 1991 yılında yayınlanmış sonrasında 1997, 2003, 2015 yıllarında yenilenmiştir. Yaşlıda her durumda ve özel durumlarda sakınılması gereken ilaçlardan söz edilmiştir. 2015 yılı Beer's kriterlerinde ön planda böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlılarda ilaç seçimi ve doz ayarlamasından bahsedilmiştir. Ayrıca ilaç-ilaç etkileşimi de ön plana çıkarılmıştır. Yapılan çalışmalar sonrasında Beer's kriterlerinin yeterli olmadığı gösterilmiş ve STOPP/START (Screening Tool of Older Person Prescription/ Screening Tool of Alert Doctors to Right i.e. Appropriate Treatment) adı verilen bir kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuz 87 kural üzerinde durularak hazırlanmıştır. STOPP kriterleri yaşlıda en sık görülen ve tehlikeli uygunsuz reçete örneklerini sunarak kaçınılması gerekliliğini vurgulamıştır. Yaşlılarda ilaçların çok kullanımının yanı sıra az kullanımı da yaşlıya zarar vermektedir. Potansiyel olarak faydalı olan ilaçların az kullanılmamasına yönelik START çalışması tasarlanmıştır. 2015 yılında STOPP/START kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve 114 kural belirlenmiştir. Yeni STOPP kriterlerinde antiplatelet ve antikoagulan ilaçlardan, ilaç etkilerinden, renal fonksiyonu etkileyen ve antikolinergik yükü arttıran ilaçlardan bahsedilirken START kriterlerinde ise ürogenital sistem ilaçlarından, analjeziklerden ve aşılardan bahsedilmiştir.

Ancak unutulmamalıdır ki, bu araçların hiçbiri mükemmel değildir veya uygunsuz reçete yazmanın tüm yönlerini ele alamaz. 2018 yılında yayınlanan Cochrane sistematik incelemesine göre, reçeteleme uygulamalarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin amaca hizmet edip etmediği belirsizdir [11]. Bu noktada, Fialová ve arkadaşlarının bir incelemesi, yaşlı yetişkinlerde uygunsuz ilaç kullanımı konusunu dört sorunlu alana odaklanarak ele almaktadır:

KONUŞMA METİNLERİ

1. Araştırmalarda ve “kanıta dayalı geriatrik tıpta” yaşlı yetişkinlerin yeterli düzeyde temsil edilmemesi,
2. Türkiye’de yaş ayrımcılığı, sağlık toplumu ve “yaş körü” reçete yazma,
3. Uygun olmayan ilaçların sık kullanımı ve
4. Faydalı farmakolojik olmayan yaklaşımların sık sık yetersiz kullanımı [12].

Bu incelemede yaşlı yetişkinlere reçete yazarken ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi konusunda karar vermeye yardımcı olmak için geriatrik popülasyonu içeren klinik çalışmalardan elde edilen kanıtların yetersiz olduğu ortaya konulmuştur ve yaş-kör yaklaşımını vurgulamaktadır.

Hasta her muayeneye geldiğinde reçetesiz ilaçlar da dahil kullandığı tüm ilaçları görmek, ilaçların jenerik isim ve hangi gruptan olduğunu belirlemek, reçetelenecek ilaçların endikasyonundan emin olmak, verilen ilaçların yan etki ve ilaç etkileşimleri bilmek, ilacın yan etkisini yakından takip etmek, ilaca düşük dozla başlamak ve keserken de doz azaltarak kesmek ve reçete kaskatından kaçınmak polifarmasiyi önlemede faydalı olabilmektedir.

SONUÇ

Yaşlılara oldukça sık görülen polifarmasi, morbidite ve mortaliteyi arttıran, yaşam kalitesini bozan ve maliyeti arttıran önemli bir sorundur. Bu nedenle yaşlıda uygun ilaç kullanımı, geriatrik hasta yönetiminde önde gelen hedeflerden biri olmalıdır. Polifarmasi bilincinin oluşturulması ve buna yönelik önlemler alınması önemli hale gelmektedir. Hastaya yeni bir ilaç başlanmadan önce interdisipliner bir yaklaşımla kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılarak endikasyondan emin olunmalı, mevcut fonksiyonel kapasitesi değerlendirilmeli ve sürekli kullandığı diğer ilaçlar da dikkate alınarak başlanmalıdır.

Bir geriatrist olarak akılcı reçete yazmanın zorluklarına rağmen, klinik uygulamada ilaç tedavisini optimize etmek için temel prensiplerin hastalara ciddi fayda sağlayacağı göz önünde tutulmalıdır. Bu ilkeler şu şekilde sıralanabilir:

1. OTC ilaçları ve diyet takviyeleri dahil olmak üzere mevcut ve tam ilaç listesini gözden geçirin.
2. İlaçları endikasyonlara göre değerlendirin ve uygun olan tüm ilaçları kar-zarar oranı ve hastanın klinik özelliklerini dikkate alarak tanımlayın.
3. Ortaya çıkan bir belirti veya semptomun ayırıcı tanısında daima advers ilaç etkisini göz önünde bulundurun. Reçete kaskad riskinin farkında olun!
4. Mümkünse yeni bir ilaç reçete etmeden önce farmakolojik olmayan alternatifleri deneyin.
5. “Düşük başla, yavaş git” kuralına uyun.
6. Yararlı ilaçları sadece hastanın yaşı ilerlediği için esirgemeyin.

References

1. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D (2019) Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. American Family Physician 100 (1)
2. Hovstadius B, Petersson G (2012) Factors leading to excessive polypharmacy. Clinics in geriatric medicine 28 (2):159-172
3. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE (2017) What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC geriatrics 17 (1):230-230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
4. Gato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC (2016) Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. JAMA internal medicine 176 (4):473-482
5. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S (2009) Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons. Drugs & aging 26 (6):493-503
6. Lunsky Y, Modi M (2017) Predictors of psychotropic polypharmacy among outpatients with Psychiatric disorders and intellectual disability. Psychiatric Services 69 (2):242-246
7. Pesante-Pinto JL (2017) Clinical Pharmacology and the Risks of Polypharmacy in the Geriatric Patient. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics 28 (4):739-746

KONUŞMA METİNLERİ

8. Panel AGSBCUE, Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Pezzullo L, Epplin JJ (2019) American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 67 (4):674-694
9. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J (2007) Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *Journal of the American Geriatrics Society* 55:S373-S382
10. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 44 (2):213-218
11. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C (2018) Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9)
12. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V, Costa S, project ftEH, IS WbgHcsfhaotECA (2019) Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (4):451-466. doi:10.1007/s00228-018-2603-5

KONUŞMA METİNLERİ

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

KADİR ESER

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD, TIBBİ ONKOLOJİ BD

GİRİŞ

Renal korteksten kaynaklanan renal hücreli karsinomlar (RCC'ler), primer renal neoplazmların yüzde 80-85'ini oluşturur. Renal pelvisin ürotelyal (geçiş hücreli) karsinomları böbrek tümörlerinin yaklaşık yüzde 8'ini oluşturur ve daha nadir olarak onkositomlar, toplayıcı kanal tümörleri ve renal sarkomlar gibi diğer parankimal epitelyal tümörler de görülür. Nefroblastom (Wilms tümörü) çocuklarda yaygındır (pediatrik malignitelerin % 5-6'sı).

Aşağıda tedavi yaklaşımına genel bir bakış sunulmaktadır.

GENEL YAKLAŞIM

RCC şüphesi olan bir hastaya ilk yaklaşımda, hastalığın yaygınlığının yanı sıra hastanın yaşı ve komorbiditesi de dikkate alınmalıdır.

RCC şu şekilde sınıflandırılabilir:

- **Lokalize hastalık** - Bu, evre I, II ve III'ü içerir.
- **İleri evre hastalık** - Gerota fasyasının ötesine geçen veya ipsilateral adrenal bez (T4) içine uzanan ve metastatik hastalık (M1) tümörü içerir. Bu bulgulardan herhangi biri evre IV RCC'yi oluşturur.

Tedavinin belirli yönlerine ilişkin daha ayrıntılı tartışmalar, aşağıda belirtildiği gibi diğer konularda tartışılmaktadır.

LOKALİZE BÖBREK HÜCRE KARSİNOMU

RCC'li hastalar lokalize hastalıkla başvurduğunda, kesin tedavi sıklıkla küratif yapılabilir.

Küratif tedavi — Metastazı olmayan RCC'li hastaların çoğunda cerrahi tedavi küratiftir. Bu nedenle evre I, II ve III hastalığı olan hastalar için cerrahi tercih edilen tedavidir.

Uygun şekilde seçilmiş hastalarda renal parankimi korumak için parsiyel nefrektomi tercih edilmesine rağmen, bazen de radikal nefrektomi gerekebilir. Cerrahi prosedürün seçimi, hastalığın yaygınlığına ve ayrıca yaş ve komorbidite gibi hastaya özgü faktörlere bağlıdır. Cerrahi, geleneksel bir yaklaşımla veya laparoskopi gibi minimal invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirilebilir.

Dikkatlice seçilmiş, rezeke edilebilir bir primer tümör ve eş zamanlı tek metastaz bulunan hastalarda, metastazın cerrahi rezeksiyonu, radikal nefrektomi ile birlikte küratif olabilir.

Diğer ablatif prosedürler (örneğin, kriyoterapi, radyofrekans ablasyon [RFA]), cerrahi aday olmayan nispeten küçük böbrek kitleleri olan hastalar için önemli bir alternatif olabilir.

Çoklu primer renal hücreli karsinomlar — Bilateral RCC'ler, kalıtsal rahatsızlıkları olan hastalarda (örneğin, von Hippel-Lindau hastalığı, tüberoskleroz, papiller RCC) daha yaygındır ve bazen sporadik tümörleri olanlarda da görülebilir. Bu durumlarda ameliyat önerilmektedir. Uygun yönetim, ilk tedavi sırasında mümkün olduğunca fazla renal parankimi korumayı ve ek RCC'lerin gelişiminin izlenmesini içermelidir.

Cerrahi yapılmayan hastalarda aktif sürveyans — Yaşlı erişkin hastalar ve önemli komorbiditesi olanlar cerrahi rezeksiyon için aday olmayabilir [1]. Cerrahi olmayan prosedürler (örneğin, kriyoablasyon, RFA) yararlı olabilir de, çoğu küçük tümör yavaş büyür ve semptomatik hale gelmez veya metastaz yapmaz [2-6]. Ek olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin yüzde 40 kadarı iyi huylu olabilir [7]. Bu ortamda, periyodik yeniden değerlendirme ile gözlem yapmak makul bir seçenektir.

KONUŞMA METİNLERİ

Lokorejyonel hastalık için adjuvan tedavi

Adjuvan tedaviye yaklaşım — Lokorejyonel olarak ilerlemiş şeffaf hücreli renal karsinomlu hastalarda nefrektomi yapılan hastalarda adjuvan tedaviye yaklaşım aşağıdaki gibidir:

- Orta-yüksek veya yüksek hastalık nüksü riski için patolojik kriterleri karşılayan, özellikle 5 yılda tahmini nüks riski (\geq yüzde 30) yüksek olan hastalar için, gözlem yerine bir yıllık adjuvan pembrolizumab önerilmektedir. Hastaliksiz sağkalım (DFS) ve genel sağkalımın (OS) bir faz III çalışmasında arttığı gösterildi ve ilaç iyi tolere edildi [8]. Tekrarlama riski, California Üniversitesi, Los Angeles (UCLA) Entegre Evreleme Sistemi (UISS) veya Mayo Clinic Leibovich prognostik modeli kullanılarak hesaplanabilir. [9][10,11].
- Bununla birlikte, adjuvan pembrolizumab ile DFS'yi gerçekten önlediği mi (yani hastalığı tedavi ettiği) yoksa geciktirdiği mi anlamak için uzun vadeli bir OS yararını doğrulamak gerekmektedir.
- Hastalık nüksü için daha düşük risk altında olan ($<$ yüzde 30) [9,10] veya hastalık nüksü için orta-yüksek veya yüksek risk için patolojik kriterleri karşılamayan hastalara nefrektomi sonrası aktif sürveyans önerilmektedir.
- Adjuvan sunitinib kullanımı önerilmemektedir. Adjuvan sunitinib, bir klinik çalışmada yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş hastalarda DFS'yi iyileştirmiş olsa da, net bir genel sağkalım (OS) faydası sağlamaz ve toksisiteyi artırmaktadır.
- Tamamen rezeke edilmiş oligometastatik hastalık için adjuvan tedavinin rolü aşağıda tartışılmıştır.

Pembrolizumab — Çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasında (KEYNOTE-564), nefrektomi ile tedavi edilen histolojik olarak doğrulanmış şeffaf hücreli renal karsinomu olan 994 hasta, bir yıla kadar her üç haftada bir 200 mg pembrolizumab (17 döngü) tedavisine veya plaseboya rastgele atanmıştır [8]. Hastalar nefrektomi geçirdikten sonraki 12 hafta içinde adjuvan tedaviye başlamıştır.

Hastalığın tekrarlama riski şu şekilde tanımlanmıştır:

- **Orta-yüksek riskli** – Grade 4 veya sarkomatoid özelliklere sahip pT2 tümörler; veya pT3, herhangi bir grade ve lenf nodu negatif tümörler.
- **Yüksek risk** – pT4, herhangi bir grade, lenf nodu negatif tümörler; veya herhangi bir pT, herhangi bir grade, lenf nodu pozitif tümörler.
- **Metastatik, rezidü hastalık kanıtı olmayan** – nefrektomiden sonraki bir yıl içinde hiçbir hastalık kanıtı (NED) olmaksızın tüm oligometastatik bölgelerin (M1) rezeksiyonu.

24 aylık medyan takipte pembrolizumab , tüm çalışma popülasyonunda (iki yıllık DFS %77'ye karşı %68, HR 0.68, %95 GA 0.53-0.87) ve orta-yüksek veya yüksek riskli olanlarda (HR 0.74, %95 CI 0.57-0.96) plaseboya kıyasla DFS'yi iyileştirdi. [8]. Adjuvan pembrolizumab ayrıca tüm çalışma popülasyonunda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi (iki yıllık OS %97'ye karşı %94, HR 0,54, %95 GA 0,30-0,96); ancak, OS sonuçları olgunlaşmamıştır ve daha fazla takip devam etmektedir. Grade \geq 3 tedaviye bağlı toksisite oranları, pembrolizumab ile plasebodan daha yüksekti (%19'a karşı %1) ve yeni bir toksisite profili kaydedilmedi.

Bu verilere dayanarak ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) , nefrektomiye takiben orta-yüksek veya yüksek rekürrens riski olan veya nefrektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonu sonrasında, RCC'li hastaların adjuvan tedavisi için pembrolizumab için kullanım onayı verdi [12] .

Metastazektomi yapılan hastalarda adjuvan pembrolizumabın etkinliğine ilişkin daha fazla veri aşağıda tartışılmaktadır.

Sunitinib — Sunitinib, yüksek riskli hastalığı olan hastalarda başlangıçta iyileşmiş DFS'ye dayalı adjuvan tedavi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olmasına rağmen, herhangi bir alt grupta OS yararı göstermemiştir ve toksisitelerle ilişkilidir . Sunitinib ve sorafenib (ASSURE ve SORCE), pazopanib (PROTECT) ve axitinib (ATLAS) gibi diğer hedeflenen ajanları değerlendiren klinik çalışmalar da adjuvan tedavi ile nüksüz sağkalım veya OS yararı gösteremedi [13-18] . Bu nedenle, RCC için bu ajanlardan herhangi birinin adjuvan kullanımı önerilmemektedir.

KONUŞMA METİNLERİ

Bu denemelerin diğer ayrıntıları aşağıda tartışılmaktadır.

- Faz III ASSURE çalışmasında, tamamen rezeke edilmiş orta, yüksek veya çok yüksek riskli RCC'li 1943 hasta, bir yıla kadar rastgele sunitinib , sorafenib veya plaseboya atandı [14]. Ortalama 5,8 yıllık bir takipten sonra, sonuçlar aşağıdakileri gösterdi:
 - Tedavi kollarının her biri için benzer DFS sonuçları (sunitinib'e karşı plasebo, medyan 5,8'e karşı 6,6 yıl, tehlike oranı [HR] 1,02, %97,5 GA 0,85-1,23; sorafenib için plaseboya karşı, medyan 6,1'e karşı 6,6 yıl, HR 0,97, 97,5 % GA 0.8-1.17).
 - Tedavi kollarının her biri için benzer OS (plaseboya karşı sunitinib için, HR 1.17, %97.5 GA 0.9-1.52; plaseboya karşı sorafenib için, HR 0.98, %97.5 CI 0.75-1.28). Yaşlı kadınlar da post-hoc alt grup analizinde artmış mortalite yaşadı [15].
 - Plaseboya kıyasla hem sunitinib hem de sorafenib ile daha fazla grade 3 veya daha yüksek toksisite (hipertansiyon %17 ve 16'ya karşı %4, el-ayak sendromu %1'e karşı %15 ve 33, döküntü %2 ve 15'e karşı %1 ve yorgunluk %18 ve 7'ye karşı %3) saptandı.
- Faz III S-TRAC çalışmasında, yüksek riskli şeffaf hücreli RCC'li 615 hasta sunitinib veya plaseboya rastgele atandı [13]. 5,4 yıllık medyan takipte, DFS (birincil sonlanım noktası) sunitinib alan hastalarda önemli ölçüde arttı (medyan 6,8'e karşılık 5,6 yıl, %59,3'e karşı %51,3 oranında 5 yıllık DFS, HR 0,76, %95 CI 0,59-0,95). Tedavi kolları arasında ölüm sayısı eşit olmasına rağmen, OS verileri olgunlaşmamıştı. Palmar-plantar eritrodisestezi ve hipertansiyon dahil olmak üzere plaseboya kıyasla sunitinib ile toksisite önemli ölçüde arttı.

Diğer ajanlar — Aşağıdaki ajanların bazıları, adjuvan tedavide açık bir klinik fayda gösteremediler veya klinik araştırmalarda halen araştırılmaktadır:

- **İmmünoterapi** – Çoklu faz III çalışmaları, alternatif immünoterapi ajanlarını plasebo ile karşılaştırmaktadır :
 - Nivolumab artı ipilimumab (NCT03138512)
 - Nivolumab (NCT03055013)
 - Atezolizumab (NCT03024996)
- **Pazopanib** – Tamamen rezeke edilmiş RCC'li 1538 hastayı kapsayan bir faz III çalışmasında (PROTECT), pazopanib (günlük 600 mg'lık bir dozda), plaseboya kıyasla DFS veya OS'yi iyileştirmede [16,19]. Bununla birlikte, daha yüksek (günlük 800 mg) dozlamaya atananlarda DFS'yi iyileştirdi (%66'ya karşı %56, HR 0.66, %95 GA 0.49-0.9).
- **Axitinib** – Nefrektomi sonrası lokalize RCC hastalığı olan 724 hastada yürütülen bir faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (ATLAS), aksitinib toplam çalışma popülasyonunda bir DFS avantajı gösteremedi [17]. OS verileri olgun değildi. Grade 3 veya daha yüksek toksisiteler, aksitinib kolunda daha sıktı (%61'e karşı %30).
- **Sorafenib** – Orta veya yüksek hastalık nüüsü riskinde tamamen rezeke edilmiş RCC'li 1711 hastada yürütülen bir faz III çalışmasında (SORCE), sorafenib , plaseboya kıyasla DFS veya OS'yi iyileştirmede ve toksisiteyi artırdı [18].
- **Girentuksimab** – Girentuksimab (karbonik anhidraz IX'u hedefleyen bir antikor) kullanan başka bir büyük faz III denemesi, ne DFS'de ne de OS'de herhangi bir fayda gösteremedi [20].
- **Everolimus** – Rezeke edilmiş metastatik olmayan RCC'li (hem şeffaf hücreli hem de şeffaf hücreli olmayan histolojiler dahil) 1545 hastayı kapsayan bir faz III çalışmasında (EVEREST), everolimus ile adjuvan tedavi toksisite nedeniyle yüksek oranda tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmıştır ve OS ve RFS'de plaseboya göre iyileşme sağlamamıştır. [21]. Bununla birlikte, RFS'yi, hastalık nüüsü açısından çok yüksek risk altında olanlarda (%51'e karşı 5 yıllık RFS %57, HR 0.79, %95 GA 0.65-0.97) iyileştirildi ve bu popülasyonda potansiyel etkinlik olduğunu düşündürdü.

KONUŞMA METİNLERİ

Sürveyans — Kesin tedaviden sonra dikkatli sürveyans, tümör yükü sınırlı olduğunda nüksün erken teşhisine izin vermek için önemlidir. Nükseden hastalarda tedaviye yanıt, iyi performans durumu ve sınırlı tümör yükü olanlarda daha iyidir. Ayrıca soliter nüksü olan bazı hastalar cerrahi metastazektomi ile tedavi edilebilir.

İLERİ EVRE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Birçok RCC, doğal özelliklerinden dolayı klinik olarak sessizdir. Bu nedenle, hastalık lokal olarak ilerleyene (rezeke edilemeyen hastalık) veya metastaz yapana kadar sıklıkla tanı konulamaz. Ek olarak, başlangıçta rezeke edilebilir olan birçok hasta sonrasında nüks eder. Sistemik tedavi (immünoterapi, moleküler hedefli ajanlar), cerrahi ve radyoterapi (RT), hastalığın derecesine, tutulum bölgelerine ve hastaya özgü faktörlere bağlı olarak bir role sahip olabilir.

Şeffaf hücreli RCC'yi tedavi etmek için genel tedavi yaklaşımı aşağıda tartışılmaktadır. Şeffaf hücreli olmayan RCC'ye yönelik tedavi yaklaşımı ayrıca tartışılmaktadır.

Genel tedavi yaklaşımı

Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom - Definitif lokal terapi ile kontrol edilmeyen ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan tedavi görmemiş hastalar, immünoterapi (kontrol noktası inhibitörleri) ve/veya moleküler hedefli tedavi ile sistemik tedavi alırlar. Ciddi hastalık yükü olan hastaların çoğunda sistemik tedavi hemen başlatılır. Düşük riskli hastalığı ve sınırlı hastalık yükü olan asemptomatik hastalara hastalık seyrini belirlemek için aktif sürveyans önerilebilir. Hastalar mümkün olduğunca klinik araştırmalara katılmaya teşvik edilmelidir. İlerlemiş veya metastatik RCC'li hastalarda başlangıç ve sonraki sistemik tedaviye yaklaşım ayrı ayrı ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

İlerlemiş hastalığı olan hastalar için tedavi seçimi genelde, tarihsel olarak vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) çağında geliştirilen prognostik risk faktörlerine dayanmaktadır.

Uluslararası Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) prognostik modeli, altı olumsuz faktörü birleştirir ve hastaları düşük, orta veya kötü risk gruplarına ayırır [22].

IMDC prognostik kriterlerinin kombinasyon immünoterapisi çağındaki önemi henüz belirlenmemiştir. Alternatif immünoterapiye dayalı prognostik kriterlerin yokluğunda, bu kriterler klinik çalışmalarda hastaların riskini sınıflandırmak için ve bir dereceye kadar ilaç üreticileri ve klinik kılavuzlar tarafından tedaviyi yönlendirmek için kullanılmaya devam edilmektedir.

Şeffaf hücreli olmayan renal hücreli karsinom — Metastatik şeffaf hücreli olmayan RCC'li hastalara tedavi yaklaşımı çeşitlidir ve tümörün histolojik alt tipine ve patolojik ve moleküler özelliklerine göre uyarlanmıştır. Şeffaf hücreli olmayan RCC'nin ana histolojik alt tipleri arasında papiller, kromofob, toplayıcı kanal (medüller karsinom dahil), translokasyon ve sınıflandırılmamış bulunur. Her ne kadar metastatik şeffaf hücreli olmayan RCC tedavisinde birçok ilerleme kaydedilmiş olsa da, bu tümörlerin nadir görülmesi nedeniyle tedavi yönetimini bilgilendirmeye yardımcı olacak sınırlı yüksek kaliteli veriler vardır. Şeffaf hücreli olmayan RCC için çeşitli tedavi yaklaşımlarına ilişkin ayrıntılar ayrı ayrı tartışılmaktadır.

Sarkomatoid özelliklere sahip böbrek hücreli karsinom — Sarkomatoid özelliklere sahip böbrek hücreli karsinom veya sarkomatoid RCC, RCC'nin farklı bir alt tipi olarak kabul edilmez, çünkü sarkomatoid özellikler, hem şeffaf hücreli hem de şeffaf olmayan hücre histolojileri dahil olmak üzere RCC'nin herhangi bir histolojik alt tipinde görülebilir. İleri veya metastatik sarkomatoid RCC, immünoterapiye dayalı rejimlere klinik olarak iyi yanıt verir. Sarkomatoid RCC'lerin yönetimi ile ilgili daha fazla ayrıntı ayrıca tartışılmaktadır.

Tedavi seçenekleri

İmmünoterapi — İmmünoterapi, hem başlangıç tedavisi olarak hem de moleküler hedefli tedaviden sonraki tedavi olarak ilerlemiş şeffaf hücreli RCC'li hastaların tedavisi için önemli bir seçenektir.

Kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi — Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1) yolunu ve/veya

KONUŞMA METİNLERİ

sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4>ü (CTLA-4) hedefleyen kontrol noktası inhibisyonu, şeffaf hücreli RCC dahil çoğu maligntenin tedavisinde önemli bir yer tutmuştur.

Nivolumab (bir anti-PD-1 antikoru) ve ipilimumab (bir anti-CTLA-4 antikoru) kombinasyonunun orta ve kötü riskli hastaların tedavisinde yerleşik bir rolü vardır [23,24]. Tek ajanlı nivolumab ayrıca, ilk antianjiyogenik tedaviden sonra progresyon gösteren hastalarda genel bir sağkalım (OS) yararı göstermiştir [25,26].

Kombine immünoterapi artı antianjiyogenik tedavi — İleri veya metastatik RCC'li hastalarda immünoterapi artı antianjiyogenik tedavi kombinasyonları aktiftir. OS yararı gösteren bu tür kombinasyonların örnekleri arasında pembrolizumab artı axitinib , cabozantinib artı nivolumab ve lenvatinib artı pembrolizumab bulunur. Mevcut başka bir kombinasyon avelumab artı axitinib'dir.

Nivolumab artı ipilimumab gibi kombinasyonlara kıyasla bu anti-VEGF/anti-PD-1 yol kombinasyonlarının rolünü tanımlamak için randomize çalışmalardan elde edilen olgun sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır . Ayrıca, sonuçların, az ya da çok yarar sağlama veya ciddi toksisite yaşama olasılığı olan belirli hasta alt grupları olup olmadığının analiz edilmesi gerekmektedir.

Kombinasyon tedavisi ile ilgili çözülmesi gereken önemli konular arasında, bu tür çalışmalarla gözlemlenen herhangi bir iyileştirilmiş etkinliğin sinerjistik mi yoksa basit ek katkı mı olduğu ve bu ajanların sıralı kullanımıyla benzer sonuçlara ulaşıp ulaşılamayabileceği yer alır. Önemli ek hususlar, farklı kombinasyon rejimleri ile ilişkili nispi etkinlik ve toksisiteyi ve birden fazla ajanın eşzamanlı kullanımından kaynaklanan ilaç maliyetlerindeki artışı içerir.

İnterlökin 2 — Yüksek doz bolus IL-2 ile immünoterapi, RCC'ye karşı bir bağışıklık tepkisini aktive edebilir ve bu da hastaların az bir kısmında tümör gerilemesi ile sonuçlanır. Tedavi şiddetli toksisite ile ilişkili olmasına rağmen, yanıtlar ek tedavi yokluğunda bile genellikle uzun yıllar devam eder ve tam yanıt verenlerin çoğunda uzun vadede nüks görülmez.

Yüksek doz IL-2, bu yaklaşımla ilişkili toksisiteyi tolere edebilen ve bu tedaviye erişimi olan özenle seçilmiş hastalar için önemli bir seçenek olarak kabul edilirken, daha aktif ve daha iyi tolere edilen kontrol noktası inhibitörü immünoterapi yaklaşımlarının oluşturulmasından sonraki rolü tanımsızdır. IL-2, başlangıçtaki immünoterapiye dayalı rejimlerde hastalığı ilerleyen hastalarda hala bir seçenek olabilir.

Moleküler hedefli tedavi — RCC patogenezinin moleküler düzeyde anlaşılması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu ve (memeli) rapamisinin mekanik hedefini (mTOR) terapötik müdahale için önemli hedefler olarak tanımlamıştır.

Antianjiyogenik (VEGF yolu) — İki farklı yaklaşım, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu bloke etmede klinik aktiviteye sahiptir: VEGFR'nin hücre içi alanını bloke etmek için küçük moleküllü TKI'lerin (örneğin sunitinib , pazopanib , cabozantinib , axitinib , sorafenib , lenvatinib ve tivozanib) kullanımı ve dolaşımdaki VEGF'yi bağlamak için bir monoklonal antikorun (bevacizumab) kullanımı ile VEGFR'nin etkinleştirilmesi önlenmektedir [27]. VEGF inhibitörleri, ilerlemiş RCC'nin ilk yönetimi için IFNa ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır. İlerlemiş veya metastatik şeffaf hücreli RCC'li hastalarda bu VEGF TKI'lerin aktivitesine ilişkin diğer veriler ayrıca tartışılmaktadır.

mTOR inhibitörleri — (memeli) Rapamisin yolunun mekanik hedefi (mTOR), fosfataz ve tensin homologu (PTEN) tümör baskılayıcı gen tarafından düzenlenen fosfoinositid 3-kinaz ve Akt yolunun aşağısındadır (şekil 2). mTOR yolunun inhibisyonu, birden fazla düzeyde tümör ilerlemesini inhibe etme potansiyeline sahiptir.

Bununla birlikte, mTOR inhibitörleri, ileri RCC'de tek ajan olarak sınırlı bir role sahiptir. Bunların başlıca faydası, hastalığı VEGFR TKI'ler ile ilk basamak tedaviye dirençli olan hastalarda ve/veya tümörleri PI3K yolunda mutasyonlara sahip olan hastalarda olabilir. Bunun dışında, kombinasyon kontrol noktası inhibitörü immünoterapi re-

KONUŞMA METİNLERİ

jimleri ve cabozantinible hastalığı ilerleyen hastalarda kullanımları önerilmektedir, böylece üçüncü veya daha üst basamak tedavide başlanması önerilmektedir .

- **Temsirolimus** – Daha önce hedefe yönelik tedavi almamış hastaların dört kollu faz II BEST çalışmasında, temsirolimus artı bevacizumab veya sorafenib , tek başına bevacizumab veya bevacizumab artı sorafenib kombinasyonundan daha kötü bir terapötik indekse sahipti [28]. Daha önce sunitinib ile tedavi edilmiş hastalarda yapılan INTORSECT çalışmasında OS, sorafenib ile olandan önemli ölçüde daha kötüydü [29].
- **Everolimus** – RECORD-3 çalışmasında everolimus , ilerlemiş RCC ile birinci basamak tedavi olarak sunitinibden daha kötüydü [30]. Daha önce tedavi görmüş hastalarda yapılan faz III çalışmalarında everolimus, hem nivolumab [25] hem de kabozantinib'den [31] daha kötüydü.

Kemoterapi ve hormonal tedavi — Hem kemoterapi hem de progestasyonal ajanlar, immünoterapi ve moleküler hedefli tedavinin geliştirilmesinden önceki erken çalışmalarda yalnızca çok sınırlı aktiviteye sahipti [32-35]. Kemoterapinin rolü, non-şeffaf hücreli toplama kanalı ve renal medüller karsinomlu hastalarda platin bazlı kemoterapinin kullanımı ile sınırlıdır.

Cerrahi — Evre IV RCC'li hastaların çoğunda rezeke edilemeyen hastalık vardır ve sistemik tedavi gerektirir. Ancak bazı hastaların tedavisinde cerrahinin rolü vardır.

Radikal nefrektomi - İlerlemiş hastalığın tek kanıtının ipsilateral adrenal bezin doğrudan tutulumu olduğu bir hasta alt grubu için, adrenalectomiye içeren radikal nefrektomi potansiyel olarak iyileştiricidir.

Sitoredüktif nefrektomi — Seçilmiş hastalarda sistemik tedaviye başlamadan önce primer tümörün çıkarılması (sitoredüktif veya debulking nefrektomi) endike olabilir (örn., iyi performans durumu, yüzde 75 debulking mümkün, semptomatik metastatik hastalık yok).

Moleküler hedefli ajanlarla tedavi edilen hastalarda sitoredüktif nefrektominin rolü daha az umut vericidir.

Metastazektomi — Tek veya sınırlı sayıda metastazın cerrahi rezeksiyonu, dikkatle seçilmiş hastalar için makul bir seçenektir. Bu bazen radikal nefrektomi ile birlikte yapılır, ancak ameliyattan sonra nüksetmeyi takiben de yapılabilir. Ek olarak, sistemik immünoterapiye majör ancak tam yanıtta daha az yanıt veren hastalarda rezidüel hastalığı rezeke etmek için bazen cerrahi yapılır.

Metastazektomi sonrası adjuvan tedavi — Nefrektomi ile tedavi edilen ve tüm uzak metastazlarının tam rezeksiyonu ile tedavi edilen oligometastatik şeffaf hücreli renal karsinomu olan hastalar arasında, bu yaklaşım bir faz III çalışmasında hastaliksız sağkalımı (DFS) iyileştirdiği için, gözlem yerine bir yıllık adjuvan pembrolizumab önerilmektedir. [8]. Buna karşılık, VEGF inhibitörlerinin kullanıldığı adjuvan tedavi, bu durumda bir sağkalım yararı sağlamaz.

Lokorejyonel olarak ilerlemiş RCC'nin cerrahi rezeksiyonundan sonra adjuvan tedavinin kullanımı ayrıca tartışılmaktadır.

- **Pembrolizumab** – Adjuvan pembrolizumab , nefrektomi geçirmiş şeffaf hücreli renal karsinomlu 994 hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasında (KEYNOTE-564) değerlendirilmiştir [8]. Bu çalışma, nefrektomiden sonraki bir yıl içinde (M1, NED) hiçbir hastalık kanıtı olmaksızın (NED) tamamen rezeke edilmiş, oligometastatik hastalığı olan 58 hastadan oluşan bir alt grubu içermektedir. Bu hasta alt grubunda adjuvan pembrolizumab, plaseboya kıyasla DFS'yi iyileştirmiştir (HR 0.29, %95 GA 0.12-0.69).

Bu verilere dayanarak ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) , nefrektomiye takiben orta-yüksek veya yüksek rekürrens riski olan veya nefrektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonu sonrasında RCC'li hastaların adjuvan tedavisinde pembrolizumab için kullanım onayı verdi [12] .

Oligometastatik hastalığı olmayan hastalarda bu çalışmanın diğer sonuçları yukarıda tartışılmıştır.

KONUŞMA METİNLERİ

- **Diğer ajanlar** – Diğer çalışmalar, oligometastatik hastalıkta adjuvan VEGF inhibisyonu için sağkalım yararı göstermedi. Örneğin, bir çift kör faz III çalışmasında (ECOG-ACRIN E2810), metastazektomiden sonra hastaliksız olan 129 RCC hastasında pazopanib , plaseboya kıyasla benzer bir hastaliksız sağkalım (DFS) ile sonuçlanmıştır (medyan DFS 17.3'e karşı 14.2 ay, tehlike oranı [HR] 0.85, %95 GA 0.55-1.31) ve kötüleşen OS (HR 2.65, %95 GA 1.02-6.9) [36]. Pazopanib için rapor edilen toksisiteler arasında yorgunluk, diyare, hipertansiyon ve transaminit vardı ve bir hasta da kafa içi kanamadan öldü. Benzer şekilde sorafenib aynı zamanda benzer bir hasta popülasyonunda yürütülen randomize bir faz II çalışmasında nüksüz sağkalımda iyileşme gösteremedi [37].

Metastazektomi sonrası klinik çalışma değerlendirmesi altındaki immünoterapi ajanları arasında KEYNOTE- 564'te (NCT03142334) pembrolizumab ve IMmotion101'de (NCT03024996) atezolizumab yer alır.

Radyasyon tedavisi — RCC radyorezistan bir tümör olarak nitelendirilmesine rağmen, konvansiyonel ve stereotaktik RT sıklıkla tek veya sınırlı sayıda metastazı tedavi etmek için faydalıdır [38]. Bu durumda, RT'nin faydası diğer tümör tiplerinin metastazlarına benzerdir.

RT'nin yararlı olduğu durumlara örnekler:

- Ağrılı kemik metastazları
- Beyin metastazları
- Böbrek yatağında ağrılı nüksler

RT, lokal nüks açısından yüksek risk altındaki hastalarda nefrektomiyi takiben bir adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır [39-41], ancak bu durumdaki rolü kanıtlanmamıştır ve genellikle önerilmemektedir.

Beyin metastazları, daha önce tedavi görmemiş - Beyin metastazları olan tedavi edilmemiş hastalar, potansiyel hemorajik doğası nedeniyle, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri veya immünoterapi ile sistemik tedaviye başlamadan önce cerrahi ve/veya RT (tercihen stereotaktik radyocerrahi) ile tedavi edilmelidir. Steroid gerektirmeyen aktif (tedavi edilmemiş) veya tedavi edilmiş sonrasında asemptomatik beyin metastazları olan ve ekstrakraniyal sistemik hastalığı tedavi etmek için immünoterapi endikasyonları olanlar için, VEGF inhibitörü tedavisi yerine nivolumab ve ipilimumab önerilmektedir.

Beyin metastazı olan hastalarda immünoterapinin optimal sıralaması gelişmektedir [42-48]. İlerlemiş RCC'li kişilerde beyin metastazlarının insidansı yaklaşık %10'dur [49]. Bu hastalar için medyan OS 4 ile 35 ay arasındadır [50]; Bireysel hastalarda OS'yi tahmin etmek ve tedavi seçeneklerine rehberlik etmek için dereceli prognostik değerlendirmeler mevcuttur. Bununla birlikte, RCC'de immünoterapiyi değerlendiren randomize çalışmaların çoğu, beyin metastazı olan hastaları dışlamıştır. Çoğu veri küçüktür, faz II çalışmalardan gelir. İmmünoterapi ve antianjiyogenik tedaviler, asemptomatik tedavi görmemiş beyin metastazları olan hastalarda bir miktar intrakraniyal etkinlik göstermiştir, ancak bu ortamda kalıcı yanıt ve güvenlik doğrulanmamıştır [51]. Örnek olarak, bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş beyin metastazları için tek ajan nivolumab alan hastaların yaklaşık üçte birinde ilerleyici hastalık için lokorejyonel beyin RT'si gerekmemiştir [46].

Aşağıdaki çalışmalar, bu ortamda immünoterapiyi değerlendirmiştir:

- Randomize olmayan, açık etiketli bir faz II çalışmasında (CheckMate 920), daha önce tedavi görmemiş RCC ve asemptomatik tedavi edilmemiş beyin metastazları olan 28 hasta, dört siklus boyunca ipilimumab ve nivolumab ve ardından idame nivolumab aldı [47]. 9 aylık medyan progresyonsuz sağkalım ile %32 yanıt görüldü. Merkezi sinir sistemi immün aracılı advers olaylar baş ağrısı, miyastenia gravis ve titremeyi içermiştir. Derece ≥ 3 immün aracılı toksisiteler arasında diyare, kolit, diyabetik ketoasidoz, hepatit, hipofizit ve döküntü yer alır.
- Ayrı, randomize olmayan, açık etiketli bir faz II çalışmasında (GETUG-AFU 26 NIVOREN), metastatik RCC ve asemptomatik beyin metastazı olan 73 hasta , antianjiyogenik tedavide hastalık progresyonu yaşadıktan sonra

KONUŞMA METİNLERİ

tek ajan nivolumab aldı [46]. Yaklaşık yarısı tedavi edilmemiş beyin metastazlarına sahipken, diğer yarısı daha önce en sık stereotaktik radyocerrahi ile beyin RT almıştı. Medyan takip süresi yaklaşık iki yıldır. Tedavi edilmemiş beyin metastazı olan 39 hasta arasında intrakraniyal objektif yanıt oranı %12 ve medyan intrakraniyal progresyonsuz sağkalım 2.7 aydır. Yaklaşık yüzde 70'i müteakip intrakraniyal lokal tedavi (RT veya cerrahi) gerektirdi. Buna karşılık, daha önce RT uygulanan 34 hastada hiçbir objektif yanıt görülmedi. Tedaviye bağlı ölüm olmaksızın dokuz hastada derece ≥ 3 toksisiteler rapor edilmiştir.

REFERENCES

1. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI, et al. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 2008; 179:857.
2. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004; 64:909.
3. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995; 197:589.
4. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100:738.
5. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. *J Urol* 2000; 164:1143.
6. Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004; 64:49.
7. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1281.
8. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385:683.
9. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4559.
10. Leibovich BC, Lohse CM, Chevillat JC, et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol* 2018; 73:772.
11. Oza B, Eisen T, Frangou E, et al. External Validation of the 2003 Leibovich Prognostic Score in Patients Randomly Assigned to SORCE, an International Phase III Trial of Adjuvant Sorafenib in Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40:1772.
12. Pembrolizumab: United States (US) Food and Drug Administration (FDA) Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s113lbl.pdf (Accessed on November 19, 2021).
13. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246.
14. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:2008.
15. Mamtani R, Wang XV, Gyawali B, et al. Association between age and sex and mortality after adjuvant therapy for renal cancer. *Cancer* 2019; 125:1637.
16. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3916.
17. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29:2371.
18. Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:4064.
19. Motzer RJ, Russo P, Haas N, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT

KONUŞMA METİNLERİ

Trial. Eur Urol 2021; 79:334.

20. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2016.
21. Ryan CW, Tangen C, Heath EI, et al. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy—A phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). J Clin Oncol 2022; 40; 175.
22. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013; 14:141.
23. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018; 378:1277.
24. Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol 2018; 73:311.
25. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373:1803.
26. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer 2020; 126:4156.
27. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. Kidney Int 2005; 67:2069.
28. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). J Clin Oncol 2015; 33:2384.
29. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014; 32:760.
30. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014; 32:2765.
31. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373:1814.
32. Vogelzang NJ. Another step toward the cure of metastatic renal cell carcinoma? J Clin Oncol 2010; 28:5017.
33. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1993; 20:303.
34. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. Cancer Treat Rev 1988; 15:195.
35. Stahl M, Wilke H, Schmoll HJ, et al. A phase II study of high dose tamoxifen in progressive, metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 1992; 3:167.
36. Appleman LJ, Puligandla M, Pal SK, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). J Clin Oncol 2019; 37S.
37. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. Eur Urol Oncol 2019; 2:699.
38. Tang C, Msaouel P, Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; 22:1732.
39. Rafla S. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. Cancer 1970; 25:26.
40. Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma--a clinical trial. Br J Urol 1973; 45:258.
41. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:665.

KONUŞMA METİNLERİ

42. Chevreau C, Ravaud A, Escudier B, et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12:50.
43. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117:501.
44. Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 2008; 53:376.
45. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010; 21:1027.
46. Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:2008.
47. Emamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer* 2022; 128:966.
48. Lehrer EJ, Gurewitz J, Bernstein K, et al. Radiation necrosis in renal cell carcinoma brain metastases treated with checkpoint inhibitors and radiosurgery: An international multicenter study. *Cancer* 2022; 128:1429.
49. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol* 2017; 19:1511.
50. Sperduto PW, Mesko S, Li J, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* 2020; 38:3773.
51. Hirsch L, Martinez Chanza N, Farah S, et al. Clinical Activity and Safety of Cabozantinib for Brain Metastases in Patients With Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* 2021; 7:1815.

KONUŞMA METİNLERİ

MYELODİPLASTİK SENDROMA PRATİK YAKLAŞIM

ABDULKADİR KARIŞMAZ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ

Myelodisplastik sendrom (MDS) hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi bulguları, periferik sitopeniler, ine-fektif hematopoez, tekrarlayan genetik anomaliler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kemik iliği neoplazisidir.

MDS çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup, tanı sırasında ortalama yaş sıklıkla ≥ 65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadir görülür.

Tedavi seçimi semptomların ve sitopenilerin şiddeti, MDS sınıflandırması, prognostik kategori, tıbbi uygunluk ve hasta tercihlerinden etkilenir. Prognozun değerlendirilmesi, MDS'li bir hasta için yönetim stratejisi seçmenin anahtarıdır.

Yeni tanı konulan asemptomatik hastalarda ilk birkaç ay hastanın kan değerlerindeki değişikliklerin takip edilmesi hastalık ilerlemesinin hızı hakkında bilgi verecektir. Ek olarak bu süre hastada sitopenilerin olası diğer sebeplerinin belirlenmesi ve aşılama için de fırsat sağlar. Asemptomatik hastaların tedavisi ile sağkalımın uzadığına dair delil yoktur. Semptomatik anemi, semptomatik trombositopeni veya ağır nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar gibi hastalık ilişkili komplikasyonların mevcudiyetinde acil tedavi endikasyonu vardır.

Günlük pratikte yeni tanı konulan MDS'li hastalar prognostik puanlama sistemlerine göre düşük ve yüksek risk grubu olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Düşük Riskli MDS Tedavisi:

Eritropoietin (EPO), del (5q) olmayan düşük riskli hastalarda anemi tedavisinde ilk tercih olmaya devam etmektedir. Hastalar kan kaybı, hemoliz, böbrek yetmezliği, ilaç yan etkileri, beslenme yetersizlikleri, tiroid disfonksiyonu, otoimmün bozukluklar ve kronik hastalık anemisi gibi potansiyel katkıda bulunan faktörler açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Hemogloblin değeri 10 gr/dL'nin, blast oranı %5'in ve serum eritropoietin düzeyi 500 mu/mL'nin altında olan hastalarda tedaviye başlanır. Hb seviyesi 12 gr/dL'yi aşınca tedavi kesilir.

EPO yetmezliği sonrası (primer direnç veya yanıt sonrası nüks) çoğu hastada uzun süreli eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gerekir. İkinci basamak tedaviler arasında antitimosit globulin (ATG) (immünosüpresif tedaviye uygun ise), hipometile edici ajanlar ve lenalidomid bulunmaktadır.

Lenalidomid; düşük riskli MDS tedavisinde etkili olan immünomodülatuar bir ilaçtır. Del(5q) pozitif hastalarda transfüzyon bağımlı anemi tedavisinde yüksek yanıt oranları ile en önemli tedavi seçeneği olmuştur. Hastaların 2/3'ünde transfüzyon ihtiyacını azaltır. Yüksek oranda hematolojik düzelme yanında hastaların çoğunda sitogenetik yanıt da elde edilebilmesine karşın lösemiye dönüşümü geciktiremez. Del(5q) olmayan hastaların ise yaklaşık 1/4'ünde transfüzyon ihtiyacını azaltır.

İzole mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 500/\text{mm}^3$ veya tekrarlayan ve/veya şiddetli enfeksiyonlar varlığında G-CSF (haftada 1-3 kez) tedavisi verilebilir. Yüksek nötrofil sayısı oluşursa haftada 1-2 enjeksiyona düşülür. G-CSF'nin kesilme ölçütü, nötrofil sayısının $6.000-10.000/\text{mm}^3$ olmasıdır. On altıncı haftadan sonra yanıtın alınmadığı durumlarda hipometile edici ajanlara geçilmesi önerilir.

İzole trombositopenisi olan hasta grubunda azasitidin, desitabin veya uygun hastalarda immünosüpresif tedavi birer tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Blast artışı olmayan düşük riskli hastalarda, diğer tedavilere yanıt alınamayan ağır trombositopeni veya transfüzyon ile kontrol edilemeyen kanama varlığında thrombopoietin receptör agonistleri tedavi seçeneği olabilir. Bu amaçla kullanılacak preparatlar eltrombopag ve romiplostimdir.

KONUŞMA METİNLERİ

İki veya üç seride sitopenileri olan semptomatik hastaların tedavi seçeneklerini belirlerken belirli patolojik ve/veya klinik özellikler göz önünde bulundurulur. Başlangıç tedavisi seçenekleri azasitidin, desitabin, veya lenalidomid ya da uygun hedefe yönelik ajanlardan biri olabilir. Immunsupresif tedaviye uygun hastalarda anti-timosit globulin ile birlikte siklosporin verilebilir.

Luspatercept, geç evre eritropoezi artırarak MDS'de anemiye iyileştirebilen bir eritroid olgunlaşma ajanıdır. Ring sideroblast oranı $>15\%$ olan veya $>5\%$ olup SF3B1 mutasyonu taşıyan ve kemik iliği blast oranı hastalar için uygun tedavi seçeneğidir.

Yüksek Riskli MDS Tedavisi:

Yüksek risk grubundaki hastalarda kür sağlama olasılığı ile beraber uzun süreli sağkalmaya ulaşmak ve hastalığın doğal seyrini değiştirmek hedeflenmelidir.

Yüksek yoğunluklu tedaviler: Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda ilk tercih allojeneik kök hücre naklidir. Uygunluk değerlendirilirken yaş sınırı tek başına bir dışlama kriteri olmamalıdır. Allojeneik transplantasyonu içeren yoğun tedaviler, uzun süreli hastaliksız sağkalmaya elde etme potansiyeline sahiptir, ancak bunlar önemli ölçüde kısa vadeli ve uzun vadeli toksisite ile ilişkilidir. Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan ancak kök hücre nakli istemeyen ya da vericisi olmayan hastalarda akut myeloid lösemi tedavisine benzer remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi tercih edilebilir.

Düşük yoğunluklu tedaviler: Bazı hastalarda bunun yerine daha düşük yoğunluklu tedaviler seçilebilir. Düşük yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda hipometile edici ajanlar (azasitidin veya desitabin) tercih edilir. Bu yaklaşım daha ılımlı toksisite (örn., nötropenik enfeksiyonlar) ile ilişkilidir ve semptomların giderilmesini sağlayabilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir ve sağkalmaya uzatabilir. Ancak tedavi edici değildir ve daha yoğun yaklaşımların daha sonra kullanılmasını engellemez.

KAYNAKLAR:

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
3. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood* 2019; 133:1096.
4. Fenaux P, Haase D, Sanz G, Santini GF, Buske C, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25;iii57-iii69
5. Steensma, D.P. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* 2018;8:47.

KONUŞMA METİNLERİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİSİ

NACİYE DEMİREL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİ

Anemi: Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre; hemoglobinin, 15 yaş üstü erkekte 13g/dl altında, 15 yaş üstü gebe olmayan kadında 12 g/dl'nin altında, gebelerde ise 11 g/dl'nin altında bulunması anemi olarak tanımlanmaktadır.(1) Dünya nüfusunun yaklaşık %30'undan fazlası anemik olup, bunların yarısı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır.(2)

Demir eksikliğinde iki basamak vardır:

- Demir eksikliği:** vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.
- Demir eksikliği anemisi (DEA):** demir eksikliğinin eritropoezi azaltması sonucu aneminin gelişmesidir.

Demir eksikliği anemisinde semptom ve bulgular;

Demir eksikliğinin klinik belirtileri: Aneminin derecesine ve oluş hızına bağlıdır. Genellikle; halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı, saç dökülmesi, tırnaklarda kolay kırılma, çocuklarda nörogelişimsel gecikme gibi şikayetler den, pika, huzursuz bacak sendromu gibi bir çok belirtiyi gösterebilir.(1,2)

Muayene normal bulunabileceği gibi solukluk, alopesi, kuru cilt, dilde atrofi, kaşık tırnak, batında kitle gibi bulgular da görülebilir.(1,2,3)

ETYOLOJİ

DEA; düzeyi ne olursa olsun nedeni araştırılmalıdır. Bunun için iyi bir anemnez gerekir. Çoğu hastada birden çok neden bir arada bulunabileceği gibi, tanısız gelişmelere rağmen halen etiyolojik bir neden tespit edilememektedir. (1,2,3) Tablo-1'de başlıca demir eksikliği anemi nedenleri sıklığı bildirilmiştir.(4) Premenopozal kadınlarda DEA nedeni sıklıkla menstrual kayıplardır. Erkek ve menopoz sonrası kadınlarda ise DEA genellikle kan kaybına bağlıdır.(2,3,4,5) Bu hastalarda gastrointestinal sistemden kanama tüm nedenlerin 1/3'ünü oluşturur.

DEA'si ile *Helicobacter pylori* (H.pylori) enfeksiyonu arasındaki ilişki son yıllarda giderek dikkat çekmektedir. H. pylori enfeksiyonunun hem DEA'sine neden olduğu, hem de oral demir tedavisine direnç oluşturduğu bildirilmektedir.(3) H.pylori bu etkilerini; I). Mide asit sekresyonunun baskılanması, II). Kronik eroziv gastrit ve III), Demiri kendi metabolizmasında kullanmak gibi çeşitli mekanizmalarla oluşturduğu ileri sürülmektedir. (3)

Tablo-1.Demir eksikliği anemisinin nedenleri.(4)

Azalmış demir emilimi
Celiac disease
Atrophic/autoimmune gastrit
<i>Helicobacter pylori</i>
Bariatric cerrahi
Mide asiditesini azaltan ilaçlar
Genetik bozukluklar, IRIDA gibi
Kanama ve Demir kaybının artması
Menstruasyon kanamanın fazla olması
Gebelik ve laktasyon
Duedonum ve mide ülserleri
Kolorektal kanserler
Hereditör hemorajik Telenjaktaziler
Kanama diyatezleri
Gastrointestinal parazitözlükler, divertikuloz

KONUŞMA METİNLERİ

Sık kan donasyonu
Cerrahi esnasında kanamalar
Mesane tümörleri, idiyopatik akciğer hemosiderozisi
Hemodiyaliz

IRIDA: iron refractory iron deficiency anemia;

Laboratuvar bulguları;

Tam kan sayımı; normal olabilir veya düşük kırmızı kan hücresi (RBC) ve retikülosit sayıları ve yüksek trombosit sayısı ile hipokrom mikrositik anemi şeklinde görülebilir.(1,2,3)

Demir eksikliğinin serum göstergeleri; düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir.(1,2,3)

Serum ferritini demir eksikliğini gösteren en güçlü testdir. Tanı için sınır değeri 12-15 mcg/L olarak belirlenmiştir. Bu değer eşlik eden hastalık yoksa geçerlidir. Eğer eşlik eden kronik hastalık varsa sınır değer <50 mcg/L.(1)

Periferik yayma bulgularında; Anizositoz, hipokromi, mikrositoz, kalem hücreleri izlenir.(1,3)

Tablo 2.DEA tanısı: Başlangıç testleri.(1)

Araştırma	Uygulama	Notlar
Hemogram	<ul style="list-style-type: none">Anemiyi saptarDEA düşündürülebilirTanı koydurucu değil	Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi, MCV ve MCH düşüklüğü DEA'ni kuvvetle düşündürür
Serum ferritini	<ul style="list-style-type: none">Tanıda seçkin testSerum ferritin değeri ve depo demir durumu (ug/L) Yetişkinlerde <15 DEA tanı koydurucu, Çocuklarda <12 DEA tanı koyduruc	<ul style="list-style-type: none">KHA* ve habis hastalık varsa güvenilirmezArtmış ferritin değeri DEA'yi dışlamazArtmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP de bakılmalıdır.
1. Serum demiri 2. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK)* 3. Transferrin saturasyonu	<ul style="list-style-type: none">Düşük serum demiri ve Yüksek TDBK ve <0.15 transferin saturasyonu Bu testler DEA tanısında yardımcı olabilir.	<ul style="list-style-type: none">Bu testler serum ferritini normal veya yüksek ise veKlinik olarak DEA düşünülüyorsa, veyaBöbrek yetersizliği varsa, veyaKronik enfeksiyon, iltihap, habis hastalık varsa önerilirSerum demiri genelde sabahları yüksekken akşamları daha düşük değerlerdedir. Bu nedenle tercihen sabah veya hemen öğleden sonra aç karına alınan kan örneklerinde çalışılmalıdır.
Demir tedavisi denemesini izlemek	<ul style="list-style-type: none">DEA olası ise tanı ve tedavi sağlar. Yetişkin ve çocuk dozları ayrıdır.	<ul style="list-style-type: none">Demir malabsorpsiyonu veya devam eden kanama varsa güvenilir değil,2-4 hafta içinde hemoglobin değerinde 1-2 g/dl artışının tanısız değeri vardır.

KONUŞMA METİNLERİ

TEDAVİ

Şiddetli / hayatı tehdit eden anemi - Şiddetli, ciddi semptomatik veya yaşamı tehdit edici anemili hastalar, Eritrosit suspansiyonu (ES) transfüzyonu ile tedavi edilmelidir.(3) ES transfüzyonu, aktif kanama nedeniyle hemodinami bozuk ve / veya şiddetli anemiye ikincil end-organ iskemisinin kanıtı mevcutsa, hayat kurtarıcı olabilir. Masif kanamalarda diğer kan ürünleri transfüzyonu da gerekebilir.(3)

Oral ve intravenöz (IV) demir arasındaki seçim, aneminin derinliği, farklı demir replasman ürünlerinin maliyetlerini ve bulunabilirliğini ve ayrıca hastanın oral demir preparatlarını tolere etme kabiliyetini içeren bir dizi faktöre bağlıdır.(1,2,3)

Çoğu hasta oral demir ile tedavi edilir, çünkü genellikle etkilidir, hali hazırda temin edilebilir, ucuz ve güvenlidir. (1,2,3,5) Bununla birlikte, oral demir reçete edilen hastaların neredeyse % 70'inde gastrointestinal yan etkiler görülmektedir.(2)

Hangi durumda iv preparat tercih edelim?

Oral demir tedavisine uyumsuzluk, intolerans durumunda iv demir tercih edilmeli,

Kronik kan kayıplarında günlük ihtiyaç oral demir tedavisi ile karşılanamıyor ise iv demir tercih edilmeli. Örn: hemorajik diyatez, anjiodisplazi, mukozal telenjektazi gibi durumlarda,

IBH (inlamatuar barsak hastalığı) olan çoğu hastada oral demir preparatlarına karşı ciddi intolerans söz konusu olup hatta oral demir hastalık semptomlarını kötüleştirebilmektedir. Son yıllarda bu nedenle iv demir tedavisi önerilmektedir.(1,3)

Gastrointestinal / bariatrik cerrahi - Gastrik bypass ve mide kanseri için total, subtotal gastrektomi gibi diğer gastrik ameliyatlarda, demir eksikliği riskini ve ayrıca birçok diğer vitamin ve mineral eksikliğini de artırır.(3,5) Mekanizma temel olarak, besin emilimi için gerekli olan bağırsak dokularının, özellikle de en zengin ferroportin kaynağı olan duodenumun çıkarılması veya by-passı nedeniyle Gastrik rezeksiyon yapılan hastalar için, ayrıca azalmış mide asit üretimi de demir emilimini azaltır.Bu hastalarda özellikle ağır olabilen gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi ve demir emilimin yetersizliğinden dolayı IV demir oral demire göre daha çok tercih edilmesi önerilmektedir.(3)

Diğer ameliyatlarda / perioperatif - Perioperatif hastalarda demir eksikliği anemisinin tedavisinde hızlı yanıt alabilmek ve transfüzyon ihtiyacını önlemek için IV demir uygulanabilir.(3)

Helicobacter pylori enfeksiyonu, otoimmün gastrit ve çölyak hastalığı- hastanın farkında olmadığı kronik durumlardır. Bu koşullar, kan kaybı kaynağı olmayan bireylerde demir eksikliğini yaygın nedenlerdir ve oral demir emilimini engelleyebilirler. Bu hastalarda IV demir tedavisi önerilmektedir.(3)

Kronik böbrek hastalığı - IV demir tedavisi, hem diyaliz hem de diyalizle ilişkili olmayan kronik böbrek hastalığında mevcut standarttır. Gereksiz kalsiyum içeren tuzların ve antasitlerin sık kullanımı, sürekli kan kaybı, eritropoyezi uyarıcı ajanlarla(EYA) sinerjizm gibi sebeplerdir.(1,3)

Transferrin saturasyonu \leq % 20 ve ferritin $<$ 200 ng / mL olan tüm hemodiyaliz hastaları arasında, yüklenme demir dozu verilmesi, Hgb ve EYA'lara duyarlılığı artırır. Bir EYA ile tedavi uygulanmadan önce demir verilmelidir **disadvantages**

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 3. Oral ve İV demirin avantajları ve dezavantajları.(3)

	Avantajları	Dezavantajları
Oral demir	<ul style="list-style-type: none">• Çoğu hasta için etkili• Son derece düşük ciddi yan etki riski• İlk maliyetler çok düşük	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın gastrointestinal yan etki• Uyum düşük olabilir• Şiddetli anemi veya devam eden kan kaybı için yetersiz olabilir• Birkaç ay boyunca uygulama gerektirebilir• Toplam maliyet daha yüksek olabilir
İV Demir	<ul style="list-style-type: none">• Çoğu hasta için etkili• Aneminin daha hızlı düzeltilmesi ve semptomların çözülmesi• Tek bir infüzyon da büyük dozlarda (1000 mg elementer demir) uygulama yeteneği• Yüksek uyum• Gastrointestinal yan etki yokluğu	<ul style="list-style-type: none">• İzlenen iv infüzyon gerektirebilir• Nadir görülen alerjik ve infüzyon reaksiyonları• Alerjik veya infüzyon reaksiyonları tedavisi için ekipman ve personel gerektirebilir• İlk maliyetler daha yüksek olabilir

Oral demir kullanımları; Oral demir, demir dengesini düzeltmenin ucuz ve etkili bir yolunu sağlar. Oral demir takviyeleri için kullanımlar aşağıdakileri içerir:

1. Demir eksikliği anemisinin tedavisi
2. Anemi olmadan demir eksikliğinin tedavisi
3. Eksikliği önlemek için profilaksi tedavisi. (1,2,3,5)

Buna karşılık, oral demir, devam eden kan kaybı, enflamatuar barsak hastalığı veya gastrik bypass, kronik böbrek hastalığı veya oral demirin yan etkilerinden etkilenen hastalar için etkili olmayabilir.(1,3,5)

Oral preparat seçimi: Çok sayıda oral demir formülasyonu mevcuttur ve çoğu zaman alındıkları sürece eşit derecede etkilidirler. En uygun form+2 değerli demir preparatlarıdır.(1,2,3,5)

- **Ferrik maltol** - 30 mg tablet, 30 mg elementer demir içerir.(3)
- **Ferro fumarat - (Feramät)** 324 veya 325 mg tablet (tablet başına 106 mg elementer demir içerir) (3)
- **Ferro glukonat;**
 - 240 mg tablet (tablet başına 27 mg elementer demir içerir)
 - 324 mg tablet (tablet başına 38 mg elementer demir içerir)
 - 325 mg tablet (tablet başına 36 mg elementer demir içerir). (3)
- **Ferro Sülfat (Ferrosanol, Tardyferon Oroferon)**
 - 567.7 mg tablet (tablet başına 100 mg elementer demir içerir) ferrosanol
 - 270 mg (80 mg elementer demir içerir) Oroferon ve Tardyferon. (3)

Parantral demir tedavisi:

Verilecek toplam demir dozu (mg)= ağırlık (kg) x Normal-hasta hemoglobin farkı x 2,4 + 500. (1,2)

Yukarıdaki formül ile hesaplanan toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir.(1,2,3)

Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir. Bunlar:

KONUŞMA METİNLERİ

- Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,
- Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir.(1.2.3)

Ferrik karboksimaltoz (Ferinject): İv demir preparatlarının yüksek dozda ve hızlı uygulanabilir olarak yeni geliştirilen ilk formülüdür. Test dozu gerektirmez ve maksimum dozu 20 mg/kg olmak üzere 500- 1000 mg olarak haftada 1 gün şeklinde 15 dakikada uygulanabilir.(2.3,6)

Yapılmış olan çalışmalarda, bu ajanın ağır uterin kanama, doğum sonrası kadınlar, diyalize bağımlı olmayan kronik böbrek yetmezliği enflamatuar barsak hastalığı, kalp yetmezliği, kemoterapiye bağlı anemi dahil olmak üzere demir eksikliği olan hastalarda etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir.(3)

İlk zamanlarda Ferinject uygulamayı takiben gözlemlenen hipofosfatemide konusunda endişelere yol açtı ancak daha sonra, hipofosfatemide nadir görülen komplikasyon olarak bildirilmiştir. Serum fosfat seviyeleri, başlangıçta düşük veya alt değere sahip olanlar tedavi sonrası izlem gerekebilir.(3)

Ferinject; Gebeliğin ilk trimestrında kontrendike, ayrıca 2 ve 3 ncü trimestrda, 14 yaş altı çocuklarda ve hemodiyaliz hastalarında kullanılmamalıdır. (3)

Demir sükröz (Venofer)

Maksimum 10-15 ml (200-300 mg elementer demir) olacak şekilde çoklu infüzyonlarla verilir. Genellikle 10 ml 15 dakika infüzyonlarla toplam 5 doz olarak uygulanır.(2,3) Uygulama öncesi her hastaya değil ancak ilaç alerjisi öyküsü varsa, bir test dozu (1.25 mL [25 mg]) yapılması önerilmektedir.(3)

EPO alan kanserli hastalar için, her iki ila üç haftada bir, 60 dakika boyunca 10 mL infüze edilebilir. Daha büyük dozlar (yani 300 mg'ın üzerindeki dozlar) önerilmez. Bu ürün kas içine verilemez.(3)

Hemodiyaliz, diyaliz dışı kronik böbrek hastalığı, enflamatuar barsak hastalığı, kemoterapinin neden olduğu anemi, gebelerde, gastrik bypass, ağır uterin kanama ve demir eksikliği ile ilgili diğer bir çok durumda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.(3,5,6)

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi;

DEA'si olan hasta demir tedavisine başladıktan birkaç gün içinde kendini iyi hissetmeye başlar

- Orta ve şiddetli anemili hastalarda, yaklaşık 7 ila 10 günde en yüksek seviyeye ulaşan, bir retikülositoz görülecektir. Hafif anemili hastalarda retikülositoz az veya hiç olmayabilir.(1,3,5,6)
- Hemogloblin düzeyi yavaşça artar, genellikle yaklaşık bir ila iki haftalık tedaviden sonra başlar ve sonraki üç hafta boyunca yaklaşık 2 g / dL artar.(1,3,5)

İzleme ve hemogloblin / demir hedefleri - Demir replasmanı alan hastaların izlenmesi aneminin ciddiyetine bağlıdır.

Oral demir alan hastalar için; tedavi başladıktan iki hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Hemogloblin ve retikülosit sayısını kontrol edip oral demirin tolere edilebilirliği gözden geçirilmelidir.(1,3)

IV demir için; genellikle demir verildikten dört ila sekiz hafta sonra hasta görülmesi önerilir. En az dört hafta boyunca tekrar demir parametreleri istenmemelidir.(1,3,5)

Demir genellikle ferritin ve transferrin doygunluğu normale dönene kadar verilir.(1,2,3,5)

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

- YetiŐkinde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
- Abdulkerim YILDIZ, Murat ALBAYRAK. Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi. Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2017;10(3):182-7
- Michael Auerbach, MD. Treatment of iron deficiency anemia in adults- UpToDate, Apr 14,2022.
- Michael Auerbach, MD. Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in adults- UpToDate, Jul 07,2022.
- KERN William F. PDQ HEMATOLOGY 2002;49-58
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:338-47. 19.

KONUŞMA METİNLERİ

MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA TEDAVİ

MÜFİDE OKAY ÖZGEYİK

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, HEMATOLOJİ KLİNİĞİ,
ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

Mantle hücreli lenfoma (MCL) B hücre kökenli nonhodgkin lenfoma (NHL)'dan biridir. Genellikle ileri yaşlarda görülür, lenfadenopati, dalak tutulumu veya ekstrapredüller organ tutulumu ile gidebilir (1). Tanı anında bir çok hasta ileri evredir, %75 hastada lenfadenopati ile %25 hasta ekstrapredüller tutulum ile prezente olur (1,2). Lenf nodu, dalak, Waldeyer halkası, kemik iliği (>%60), ektranodal tutulum (gastrointestinal system, meme, plevra, orbita) görülebilir (3-5). Hastaların 1/3'ünde ateş, gece terlemesi kilo kaybı gibi B semptomları görülür. Tanı anında bir çok hastada tedavi başlanmadığı takdirde yaşam ölümlerine sonuclandırılırken, az bir hasta stabil kalmaktadır. Düşük tümör yükü olan (Lugano classification) ve düşük riskli olan küçük bir hasta grubu tedavisiz izlenebiliyor, splenektomi veya KLL benzeri alkilleyici ajan kullanımı ile izlenebilmektedir (6-9). Bu hastaları en baştan tespit etmek önemlidir. Tabloda standart kullanılan Lugano evreleme sistemi görülmektedir (10).

Revised staging system for primary nodal lymphomas (Lugano classification)

Stage	Involvement	Extranodal (E) status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

Extent of disease is determined by positron emission tomograph/computed tomography (PET/CT) for avid lymphomas and CT for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.

* Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

From: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059-67. Reprinted with permission. Copyright © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

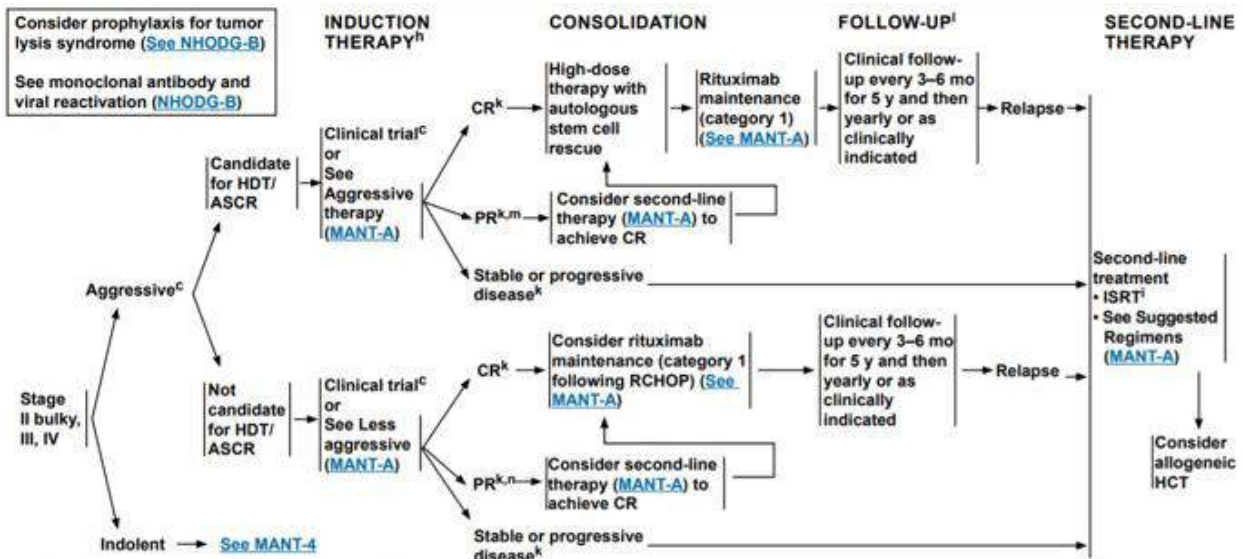
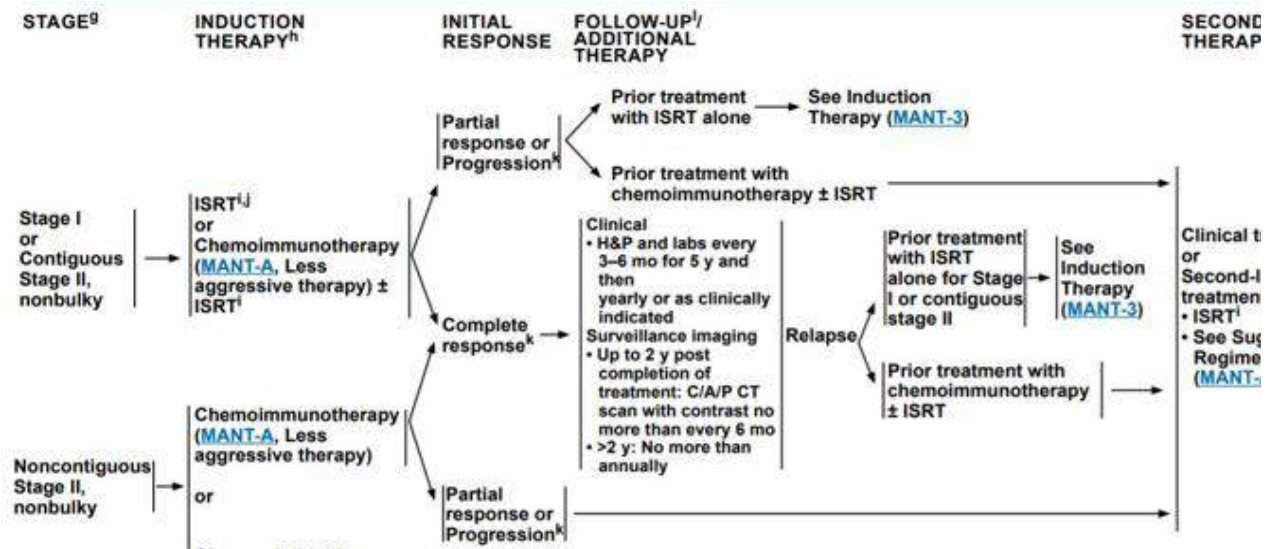
KONUŞMA METİNLERİ

Yapılan retrospektif analizlerde yeni tanı MCL hastaları arasında tedavisiz izlenen bir grup olsa da; çok-değişkenli analizde yaş, evre, WHO performans durumu, ektranodal tutulum, LDH seviyesinin hangi hastaların stabil kalacağını tahmin edemediği gösterilmiştir. MCL'da bazı patolojik özellikler progresyonu öngördürebilir (11-17):

- Ki-67 indexi → <30 olmasının, MIPI skorundan bağımsız olarak daha uzun PFS (progresyonsuz sağkalım), OS (genel sağkalım) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- SOX-11 pozitifliği (overekspresyonu, kötü prognozu gösterir)
- TP53 pozitifliği → Yüksek ekspresyonu daha düşük genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (17).

Tanı amacıyla yapılması gereken testler arasında, immunhistokimyasal panel (CD20, CD3, CD5, siklinD1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, TP53, Ki-67), periferik kandan ve/veya biyopsi örneğinden flow sitometri ile hücre yüzey markerları (kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10), TP53 sekanslaması (agresif klinik gidiş beklenen tipik MCL hastalarında özellikle otolog KIT yapılacaksa) bulunur. Nükleer Siklin D1 pozitifliği hastaların %95'inde bulunur. Tedavi öncesi değerlendirmede, fizik muayene, performans durumu, B semptomları, kan sayımı, geniş metabolik panel, LDH, PET/BT, hepatit B durumu, ekokardiyogram veya MUGA ile kardiyak ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmesi, gebelik durumu (Üreme çağında kadın hastada, radyoterapi veya kemoterapi planlanlıyorsa) yapılmalıdır. Ayrıca endoskopi/kolonoskopi, kemik iliği incelemesi, ürik asit, beta 2-mikroglobulin, hepatit C taraması, lomber ponksiyon (Blastik varyant veya SSS semptomu varsa).

Tedavide sık kullanılan rehber NCCN önerileri tablo şeklinde verilmiştir (18).



KONUŞMA METİNLERİ

Tedavide kullanılan seçenekler ise aşağıda sunulmuştur (18).

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b} An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.	
Aggressive therapy	INDUCTION THERAPY Preferred regimens <ul style="list-style-type: none">• RDHA (rituximab, dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin)• Alternating RCHOP/RDHAP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)/(rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin)• NORDIC regimen (dose-intensified induction immunochemotherapy with rituximab + cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone [maxi-CHOP]) alternating with rituximab + high-dose cytarabine• HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) + rituximab^c (NOTE: There are conflicting data regarding the need for consolidation with HDT/ASCR.)• Rituximab, bendamustine followed by rituximab, high-dose cytarabine Other recommended regimen <ul style="list-style-type: none">• Bendamustine^d + rituximab (category 2B)
Less aggressive therapy	Preferred <ul style="list-style-type: none">• Bendamustine + rituximab• VR-CAP (bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone)• RCHOP^e• Lenalidomide + rituximab Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none">• Modified rituximab-HyperCVAD in patients older than 65 y• RBAC500 (rituximab, bendamustine, cytarabine)
	CONSOLIDATION AFTER AGGRESSIVE THERAPY <ul style="list-style-type: none">• High-dose therapy followed by autologous stem cell rescue
	MAINTENANCE AFTER HDT/ASCR <ul style="list-style-type: none">• Maintenance rituximab every 8 weeks x 3 y (category 1)
	MAINTENANCE AFTER LESS AGGRESSIVE THERAPY <ul style="list-style-type: none">• Rituximab every 8 weeks until progression or intolerance (category 1 following RCHOP; 2–5 y following modified rituximab-HyperCVAD)• Prospective trial data suggest no benefit after BR• Not evaluated after VR-CAP, RBAC500
	See Second-line Therapy on MANT-A 2 of 4
	Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

Tedavi kararı verilirken yaş, performans durumu, komorbid hastalıkları, hastalık durumu (lösemik nonnodal MHL, klasik nodal MHL), organ disfonksiyonu, önceki tedaviler, KIT için uygunluk, önceki tedavilerin toksisitesi, klinik çalışmalara ulaşılabilirlik gibi faktörler değerlendirilmelidir. Düşük evre ve düşük risk olan az bir hasta grubunda tedavisiz izlem kararı verilir.

Çoğu merkez için kemoimmunoterapi hala standart tedavi seçeneğidir. Fakat şu anda kemoterapisiz rejimler primer ve relaps MHL'da tercih edilmeye başlanmıştır. Relaps durumunda ibrutinib, venetoclax, brexucabtagene kullanılabilirler (19).

65 yaşın altında daha önce tedavi almayan hastalar

Evre 1 ve evre 2 nonbulky hastalıkta tutulu alan radyoterapisi ve bazı vakalarda kemoimmunoterapi verilmelidir. Fakat evre 2-3-4 hastalar için standart tedavi yaklaşımı kemoimmunoterapi ve olog KIT ve idame rituksimab tedavisidir (19).

Fiziksel olarak fit, KIT yapılacak hastada intensif kemoterapi rituksimablı HCVAD ve yüksek doz metotreksat-ara-c standart protokol olarak önerilir. Tedaviden sonra merkeze göre değişmekle birlikte çoğu merkezde olog KIT ve rituksimab idame verilmektedir.

Nordic çalışmasında R-CHOP ve R yüksek doz ara-c alterne olarak verilmiş (20,21), Fransız çalışmasında R-CHOP ve R-DHAP alterne olarak verilmiş ve takibinde olog KIT yapılmıştır (22). Avrupa MHL çalışma grubunun çalışmasında ise olog KIT öncesi alterne rejim verilenlerle, sadece RCHOP verilenler karşılaştırılmış (23). Retrospektif başka bir çalışmada olog KIT'in eklenmesi genel sağkalım avantajı sağlamamakla birlikte hastalısız sağkalım avantajı sağlamıştır (24). Olog KIT sonrası da idame rituksimab 3 yıl devam edilmesi sağkalımda avantaj sağlamıştır.

Yeni tanı hastalarda bendamustin-rituksimab ile R-yüksek doz ara-c ve olog KIT denenmiş, ortanca sağkalıma ulaşamazken PFS %96 saptanmıştır (25). Olog KIT öncesi R-CHOP'a göre bendamustin-rituksimab'ın üstün olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

65 yaşın üstünde daha önce tedavi almayan hastalar

Kemoterapiyi ve olog KIT'i tolere edemeyen hastalarda genel olarak rejimin toksisitesinin daha az olması nedeniyle bendamustin ve rituksimab klinik pratikte kullanılmaktadır. Bendamustin rituksimab'ı R-CHOP ile karşılaştıran 2 çalışma mevcuttur. Aşağıdaki tabloda kullanılan rejimlerin sonuçları bulunmaktadır. Bendamustin-

KONUŞMA METİNLERİ

rituksimab ile daha az toksisite görülmüş. R-CHOP'tan sonra idame rituksimab hastalıksız ve genel sağkalımı iyileştirirken, BR'dan sonra rituksimab verilmesinde böyle bir etki gösterilememiştir (26-28).

65 yaşın üstünde lenalidomid ve rituksimab kombinasyonları araştırılmış fakat ibrutinib gibi BTK inhibitörlerine ulaşım kolaylığı olması ve lenalidomide bağlı sekonder kanserlerin görülme sıklığından dolayı tercih seçenekleri arasındadır (29,30).

BTK inhibitörü naif Relaps MHL

Son 5-7 yılda BTK inhibitörleri ve venetoclax MHL tedavisinde yenilik yaratmıştır. İbrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib onaylı bruton tirozin kinaz inhibitörleridir. Oral alınabiliyor olmaları, iyi tolere edilebilmeleri, mükemmel etkinlik, güvenlik profillerinin kemoterapiye kıyasla iyi olması yaşlı grup için iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Klasik olarak relaps MHL'da R-ICE, R-DHAP veya bortezomibli rejimler veya temsirolimus, lenalidomid tek ajanlı veya rituksimablı kombinasyonları kullanılmaktadır (19).

İbrutinib: BTK inhibitörüdür, irreversibl inhibe eder. MHL hücre survivalini, proliferasyonu, büyümesini inhibe eder. İbrutinib, temsirolimus ile karşılaştırılmış, sağkalım ve güvenlik verileri ibrutinib lehine daha iyi bulunmuştur. Yan etki olarak, trombosit fonksiyon bozukluğu yaptığı için kanama diyatezi yaratmaktadır, antikoagülan ve antiagregan kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kardiyovasküler yan etki özellikle ritm bozukluğu (atrial fibrilasyon) ve hipertansiyon açısından hasta yakın izlenmelidir (31-34).

Acalabrutinib: Kovalen, irreversibl BTK inhibitörüdür. İbrutinibe göre daha az kanama diyatezi ve atrial fibrilasyon yan etkisi bulunur. Rituksimab ile kombine, acalabrutinib-venetoclax, acalabrutinib-lenalidomid kombinasyonları denenmektedir, uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır (35,36).

Venetoclax: Daha önceden BTK inhibitörü tedavisi almış refrakter MHL'da kullanılabilen oral, Bcl-2 inhibitörüdür. Yapılan az sayıda çalışmada relaps refrakter MHL'da etkinliği gösterilmiş (37,38), fakat ilk basamak veya sonraki basamaklarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyacı vardır.

KONUŞMA METİNLERİ

Protocol Used	Number of Patients	Median Follow-up	ORR (CR), %	Median Remission Duration/PFS	Median OS	Comments
R-HCVAD/Mtx-ara-C (no auto-SCT) ^{148,229,230}	97	13.4 y	97 (87)	4.8 y	10.7 y	In young (<65 y; n = 65) patients, median FFS 6.5 y and OS 13.4 whereas in older adult (>65 y; n = 32), median FFS 3 y and OS 4.9 y 6.2% rate of myelodysplasia and acute myeloid leukemia Blastoid/pleomorphic histology (n = 15) not associated with survival FFS plateaued after 10 y
R-maxi-CHOP/R-HiDAC (with auto-SCT), Nordic regimen ^{152,153,231}	160	11.4 y	96 (54/89*)	8.5 y	12.7 y	145 patients received auto-SCT, and median PFS and OS were 11 y and NR 9.4% rate of second cancers (n = 20 with 15 solid tumors and 5 myeloid cancers) Plateau in survival curves not reached, 50% patients relapsed after 12 y
R-CHOP + auto-SCT R-CHOP/R-DHAP + auto-SCT ¹⁵⁵	234 232	6.1 y	97 (61) vs 98 (63)	4.3 vs 9.1 y	NR vs 9.8 y	Time to treatment failure longer in ara-C group (9.1 vs 4.3 y) OS was not significantly different 2.4% secondary leukemia and 4.3% other cancers with ara-C group
R-DHAP (4 cycles) + auto-SCT followed by rituximab maintenance vs observation alone ¹²²	120 each	50 mo	89 (77) after 4 th R-DHAP	4 y % (83% vs 64%)	4 y % (89% vs 80%)	Maintenance rituximab after R-DHAP induction therapy, followed by R-BEAM consolidation therapy, prevented relapses and was associated with a low risk of major infection
BR vs R-CHOP (StiL) ¹⁵⁹	46 vs 48	45 mo	93 ^b (40) vs 91 (30)	35.1 vs 22.1 mo	NR in both	Response rates were reported from both indolent and MCL patients Trend of longer time to next treatment with BR but OS was similar in BR vs R-CHOP Long-term follow-up and detailed subset analysis

KONUŞMA METİNLERİ

Protocol Used	Number of Patients	Median Follow-up	ORR (CR), %	Median Remission Duration/PFS	Median OS	Comments
BR vs R-CHOP (BRIGHT) ^{160,161}	37 vs 37	65 mo	^b 97 (31) vs 91 (25)	5 y 40% vs 14%	82% vs 85% alive at 5 y	Higher second cancers in BR group Detailed subset analysis is not reported Lesser toxicities with BR
Bortezomib-R-CHOP vs R-CHOP alone ¹⁶⁴	^c 243 vs 244	82 mo	92 (53) vs 89 (42)	25 vs 14.4 mo	^c 91 vs 56 mo	Improved overall survival with bortezomib-R-CHOP in patients with high Ki-67 (>30%) 42% died in bortezomib group vs 57% in R-CHOP alone group Similar incidence of second cancers
Lenalidomide-Rituximab ^{167,168}	38	64	92 (64)	5 y 64%	5 y 77%	6 patients (16%) had second primary cancers (mostly skin cancers) 42% grade ≥3 neutropenia Th2 to Th1 cytokine/chemokine switch after 3 cycles of induction showing immune modulation and effect on inflammation

Kaynaklar

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1720.
3. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89:2067.
4. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97:586.
5. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109:2473.
6. Yoong Y, Kurtin PJ, Allmer C, et al. Efficacy of splenectomy for patients with mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:1235.
7. Angelopoulou MK, Siakantariz MP, Vassilakopoulos TP, et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 68:12.
8. Ruchlemer R, Wotherspoon AC, Thompson JN, et al. Splenectomy in mantle cell lymphoma with leukaemia: a comparison with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 118:952.
9. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003; 101:4975.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059-67.
11. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients

KONUŞMA METİNLERİ

- treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008; 111:2385.
12. Goswami RS, Atenafu EG, Xuan Y, et al. MicroRNA signature obtained from the comparison of aggressive with indolent non-Hodgkin lymphomas: potential prognostic value in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:2903.
 13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016; 34:1386.
 14. Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res* 2012; 72:5307.
 15. Xu W, Li JY. SOX11 expression in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:1962.
 16. Fernández V, Salameró O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70:1408.
 17. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood* 2018; 131:417.
 18. Andrew D Zelenetz, Leo I Gordon, Julie E Chang, Beth Christian, Jeremy S Abramson, Ranjana H Advani. .NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021 Nov;19(11):1218-1230.
 19. MD Anderson Medical Oncology 4th Edition, 2022, section Mantle Cell Lymphoma.
 20. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. 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):2687-2693. 153.
 21. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year followup of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-418. 154.
 22. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121(1):48-53.
 23. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stemcell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, openlabel, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-575.
 24. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471-480.
 25. Armand P, Redd R, Bsat J, et al. A phase 2 study of rituximab-bendamustine and rituximab-cytarabine for transplant eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(1):89-95.
 26. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
 27. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-2952.
 28. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
 29. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1835-1844.
 30. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(19):2016-2025.
 31. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through

KONUŞMA METİNLERİ

inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829-3830.

32. Tuomi JM, Xenocostas A, Jones DL. Increased susceptibility for atrial and ventricular cardiac arrhythmias in mice treated with a single high dose of ibrutinib. *Can J Cardiol*. 2018;34(3):337-341.
33. Cheng C, Woronow D, Nayernama A, et al. Ibrutinib-associated ventricular arrhythmia in the FDA Adverse Event Reporting System. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(12):3016-3017.
34. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014;124(26):3991-3995
35. Bye AP, Unsworth AJ, Desborough MJ, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib. *Blood Adv*. 2017;1(26):2610-2623.
36. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(suppl 1):2876-2876.
37. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-inhuman study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826-833.
38. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-e71.

KONUŞMA METİNLERİ

MEMANTİN ERKEN Mİ? GEÇ Mİ? KOMBİNE EDELİM?

DİDEM ÖZ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
ATLANTIC FELLOW FOR EQUITY IN BRAIN HEALTH, GLOBAL BRAIN HEALTH INSTITUTE

Alzheimer hastalığı tedavisinde bir ilacın yararlı olduğunu söyleyebilmek için kognitif işlevlerin yanısıra klinik olarak da gözlenebilir bir etkisinin olması (günlük yaşam aktiviteleri ve genel klinik izlenim) gerekmektedir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonisti memantin günümüzde kanıta dayalı tıp bilgisiyle Alzheimer hastalığı tedavisinde etkileri gösterilmiş molekülüdür. Asetilkolinesteraz inhibitörleri hafif- orta evre, Memantin orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde endikasyon almışlardır. İleri evre Alzheimer hastalığı olan hastalarda da asetilkolinesteraz inhibitörlerinin yararı gösterilmiştir.

Asetilkolin bellek işlevleri için en önemli nörotransmitterdir. Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri edince asetilkolin yıkımını önler ve nöronal sinapstaki asetilkolin miktarını arttırarak kolinerjik sinapslardaki etkisini uzatır. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kognitif fonksiyonlarda, günlük yaşam aktivitelerinde ve genel klinik izlenimde istatistiksel olarak belirgin etkileri gösterilmiştir. Bütün asetilkolinesteraz inhibitörleri yapılan çalışmalarda ortaya çıkan ortak sonuç plaseboya göre anlamlı farklılığa yol açmasının yanısıra, 6. ayda başlangıç noktasından daha iyi durumda olma ve 1. yılda başlangıç noktasına dönmedir. Memantin ise, NMDA reseptörünün parsiyel antagonistidir. Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demansta semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur. Memantin; voltaj-bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir; NMDA reseptörlerini göreceli olarak zayıf bloke ederek glutamata azaltır ve kalsiyumun hücre içine patolojik olarak girişini önler. Patolojik olarak yükselmiş, nöron işlev kaybına yol açabilen, glutamat tonik seviyelerinin etkilerini modüle eder.

Memantin orta-ileri Alzheimer hastalığının kognitif semptomlarına ve günlük yaşam aktivitelerine etkilidir. Orta ve şiddetli Alzheimer hastalarında (MMSE-Mini mental durum muayenesi başlangıç toplam skorları 3-14 olan) yapılan çalışmalarda, kolinerjik tedaviye eklenen memantin, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde 6 ay içinde belirgin iyileşme sağladığını göstermektedir. Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı (MMSE başlangıç toplam skorları 10 – 22 olan) tedavisinde Memantin monoterapisi araştırılmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre LOCF (İleri taşınmış son gözlem), ADAS-cog (Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği) ve CIBIC-plus ölçekleriyle kanıtlanan belirgin iyilik hali gösterilmiştir. Benzer şekilde, orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skorları <20) olan hastalarla yürütülen 6 farklı faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin stabil bir dozunu alan hastaların katıldığı çalışmalar dahil) hastaların meta-analizi, memantin tedavisinin, kognitif, global ve fonksiyonel alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki oluşturduğunu göstermiştir. Hastalar bu üç alanda eşzamanlı meydana gelen kötüleşme ile tanımlandığında, sonuçlar, plasebo verilen birçok hastada bu kötüleşmenin memantin tedavisi gören hastaların iki katı şeklinde ortaya çıkması ile, memantin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Memantin için erken evre Alzheimer hastalığında yararlı olduğunu gösteren tutarlı çalışmalar yoktur. Çalışmaların geneline bakıldığında erken evre Alzheimer hastalığında az da olsa bir klinik iyileşme sağladığı görülmüştür ancak bunun klinik olarak anlamının ne olacağı tartışmalıdır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve Memantin ile yapılan retrospektif çalışmalar ve Donepezil ile Memantin birlikte kullanımına dair yapılan bir randomize çalışma kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre ek yarar sağlayabileceğini göstermiştir. Memantin davranışsal semptomlara da yararlı etki gösterebilir. Özellikle hastalarda ajitasyonu azalttığı ile ilgili veriler bulunmaktadır.

Tablet ve solüsyon formları olan Memantin 20mg/gün dozunda tek doz olarak kullanılabilir, Memantin kullanan hastalarda yan etkiler nadir görülmektedir. Yan etkiler arasında başağrısı, konfüzyon, vertigo ve halüsinasyonlar

KONUŞMA METİNLERİ

sayılabilir. Memantin böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve eğer gerekiyorsa dozu azaltılmalıdır.

Memantin ile NMDA antagonistlerinin (amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. NMDA antagonistleri memantin ile aynı reseptör sistemine etki eder ve istenmeyen etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık veya daha şiddetli görülmesine neden olabilir. Bunun yanısıra geçmişte konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan ve epilepsisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Vejeteryan diyet, mide tamponlarının fazlaca alınması, renal tübüler asidoz veya ciddi üriner sistem enfeksiyonları gibi idrar pH'ını yükselten durumlarda memantin kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir. Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kolinerjik periferik yan etkilerinin olması günlük pratikte zaman zaman zorluklar yaratabilmektedir. Yan etkileri azaltmak için dikkat edilmesi gereken kurallardan biri asetilkolinesteraz inhibitörlerinin titrasyon süresine uymak gerekliliğidir. Yan etkiler nedeniyle bir doz tolere edilemezse tolere edilebilen bir önceki basamak idame dozu olarak seçilmelidir. Yapılan çalışmalarda, kolinerjik tedaviye bağlı yan etkilerin, memantin ile kombine edildiğinde azaldığı hatta ortadan kaybolduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, uygun bir titrasyon periyodundan sonra eğer bir kontrendikasyon yoksa hedef memantin ile kombinasyondur.

Alzheimer hastalarında elimizdeki ilaçlar beklenen yararın var olduğu düşünüldüğü müddetçe kullanılmaya devam edilmelidir. Eğer hastada kognitif ve davranışsal olarak hiçbir beklenti yoksa ilaçların kesilmesi düşünülebilir. Ancak bazen ilaçlar kesildiğinde özellikle davranışsal semptomların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır .

Kaynaklar

1. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, ve ark. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 613-618.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.
3. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, ve ark. NIH State- of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *NIH Consens State Sci State-ments*. 2010;27(4):1-27.
4. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, ve ark. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509-2518.
5. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, ve ark. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 969-977.
6. Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003157.
7. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, ve ark. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27(10):1230-8.
8. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, ve ark. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11): 775- 786.
9. Hirsch C. Community-based occupational therapy improved daily functioning in older patients with dementia. *ACP J Club* 2007;146:34
10. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236-1248.
11. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, ve ark. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893- 903.
12. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti- inflamma-

KONUŞMA METİNLERİ

- tory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD006378. doi: 10.1002/14651858.CD006378..
13. 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;6:782-92
 14. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, ve ark. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356(9247):2031-6.
 15. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154.
 16. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD006455.
 17. Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(3): 915-924.
 18. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-9.
 19. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, issue 4. art. no.: CD001296. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001296.
 20. Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2012;72(1):41-52.
 21. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med.* 2007 Nov 27;4(11):e338.
 22. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3:CD006504.
 23. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(8):991-8.
 24. Singh S, Dudley C. Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:282-4.
 25. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:75-90.
 26. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, ve ark. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19(9):1159-79
 27. Stewart LA, Ryzewska LH, Keogh GF, Knight RS. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008; 70(15): 1272-1281.
 28. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-324.
 29. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210-6.
 30. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13(5): 261-271.
 31. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-7.
 32. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, ve ark. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(5-6):353-63.
 33. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, ve ark. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.* 2013;81(10):896-903

KONUŞMA METİNLERİ

ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA DESTEK ÜRÜNLERİ KULLANIMI

ZERRİN YILDIRIM

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ, SINIRBİLİM
ANABİLİM DALI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ
KLİNİĞİ

Alzheimer Hastalığı (AH) tüm demans tipleri arasında %60-80 görülme sıklığına sahiptir. 2019 yılı verilerine göre dünya çapında demans tanısı almış 50 milyon kişi yaşamaktadır. Bu sayının 2030 yılında 82 milyon, 2050 yılında ise 152 milyon kişiye ulaşacağı varsayılmaktadır (1). Bu kadar sık görülen bir hastalığın sadece semptomatik tedavisinin mevcut olması kişileri destek tedavilere yöneltmektedir. Bu da hasta ve yakınları tarafından biz klinisyenlere her gün yeni bir destek tedavinin sorulmasına neden olmaktadır.

Aslında AH için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinin vasküler risk faktörleri (diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi) olduğu artık iyi bilinmektedir (1). Bu nedenle bu risk faktörlere yönelik beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri oldukça önemlidir.

Akdeniz diyeti bir koruyucu faktör olarak en popüler araştırma konularından biridir. Akdeniz diyeti (MeDi) ile tahıllar, sebzeler, meyveler, peynir, süt, özellikle balık, zeytinyağı ve kırmızı şaraptan zengin bir diyet kastedilmektedir. MeDi'nin oleik asit, polifenoller, vitamin A, B, C, D ve E, omega 3 poli-ansature yağ asitleri, mineraller (demir, iyot, çinko gibi) ve aminoasitler sayesinde hücre içi reaktif oksijen türevlerini, apoptozu ve telomer kısalması gösteren hücreleri azaltarak oksidatif gerilimi azalttığı gösterilmiştir (1, 2).

Diyetle alınan antioksidanlar, B vitaminleri, polifenoller, poliansature yağ asitleri (omega 3 yağ asitleri gibi) ve balık, sebze tüketiminin artırılmasının AH gelişmesi riskini azaltacağına dair epidemiyolojik çalışmalar olmakla beraber randomize kontrollü çalışmalarla henüz kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır (2).

Hafif kognitif bozuklukta E ve B vitamini destek ürünleriyle yapılan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde 3 yıl yüksek doz vitamin E kullanımının demansa dönüşüm riskini azaltmadığı fakat verinin yetersiz olduğu belirtilmiştir. 6-24 ay B vitamini destek ürünü kullanımının da kognisyon üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sadece 1 çalışmada vitamin B kullanan katılımcılarda beyin atrofi hızının daha düşük olduğu gösterilse de daha sonra replike edilmemiştir (3). B6, B12 ve folik asit kombine kullanımında, 45-80 yaşında hastalarda, 4 yıl boyunca, yalnızca homosistein seviyesi yüksek, daha önce koroner hastalığı olan, iskemik inme geçiren hastalarda semantik bellek ve temporal yönelim daha iyi olduğu bulunmuştur (4). Bu nedenle ancak bazal yüksek homosistein konsantrasyonuna sahip, düşük B vitamini konsantrasyonuna sahip ya da kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan kişilerin B vitamini destek ürünlerinden fayda görebileceği bildirilmiştir (5).

Çoğu gözlemsel çalışmada B karoten kullanımının kognitif fonksiyon üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sadece bir çalışma yüksek plazma karoten konsantrasyonuna sahip kişilerde AH sıklığının daha az olduğunu göstermiştir (6).

Bir gözlemsel çalışmada antioksidan içeren destek ürünlerinin kullanımının (vitamin C, vitamin E ve karotenoidler gibi) 7 yıllık bir sürede kognitif bozulmada azalmış risk ile ilişkili olduğu (7), ve başka bir gözlemsel çalışmada da erkeklerde azalmış AH riski ile ilişkili olduğu (8) bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalar replike edilememiş ve antioksidan içerikli destek ürünleriyle yapılan klinik araştırmalarda bu ürünlerin kognisyon üzerinde herhangi bir faydalı etkisi gösterilememiştir (5). Bir çalışmada vitamin C ve E'den zengin bir beslenmenin AH gelişmesi riskini azaltabileceği bulunsada bu etkinin özellikle sigara içenlerde gösterilmiş olması özellikle yüksek oksidatif gerilim altındaki kişilerde antioksidanların daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (9).

KONUŞMA METİNLERİ

Vitamin D ve kognitif bozulma ya da demans ile ilgili yapılan çalışmalarda da vitamin D yüksek kan konsantrasyonunun koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (5). Fakat bir meta-analizde >35 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda bu koruyucu etkide bir artış olmadığı gösterilmiştir (10). Bu da ancak D vitamini düşüklüğü saptanan kişilerde replasman yapılmasının gerektiğini göstermektedir.

Adı sıklıkla geçen bir diğer destek ürünü de omega-3 yağ asiti destek ürünleridir. Bu destek ürünleriyle yapılan rasgele kontrollü 6 çalışmayı içeren bir meta-analizde AH hastalarında kısa ve orta vadede kognitif fonksiyonu arttırdığına dair bir delil bulunamamıştır (11).

Nöronların sağlıklı yaşlanabilmesi için vurgulanan yaşam tarzı değişiklikleri önerileri AH için de geçerlidir. Bunlar doymuş ve trans yağ tüketiminin azaltılması, sebze ve meyve tüketiminin artırılması, doğal besin maddelerinden alınan vitamin E ve vitamin B12 alımının artırılması, multi-vitaminler kullanılıyorsa demir ve bakır gibi ağır metalleri içeren vitamin komplekslerinden kaçınılması, alüminyum içeren ürünlerin ve ilaçların kullanımından kaçınılması ve aerobik egzersizin artırılmasıdır. Vitamin desteklerinin özellikle doğal yollarla karşılanması önerilmektedir (2).

AH'nin ilerlemesiyle birlikte malnutrisyon riski artmakta ve artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle malnutrisyonla karşı karşıya kalındığında da beslenmenin düzenlenmesi ve doğal yollarla karşılanamayan besin ihtiyacının kişinin ihtiyacına uygun destek ürünleriyle desteklenmesi önem taşımaktadır.

Referanslar

1. Yıldırım, Z., Gürvit, İ. H. 2022. "Alzheimer Hastalığı". Nöroloji. Editörler: Baykan, B., Öge A.E., Bilgiç B. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
2. Kızırlanoğlu MC, Cankurtaran M. Alzheimer Hastalığı ve Beslenme. <https://www.alzheimerderneği.org.tr/alzheimer-hastaligi-ve-beslenme/> Son erişim tarihi: 30.08.2022
3. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD011905. Published 2018 Nov 1. doi:10.1002/14651858.CD011905.pub2
4. Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Barberger-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P. Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. Am J Clin Nutr 2011; 94: 278–86.
5. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. Lancet Neurol. 2018;17(11):1006-1015. doi:10.1016/S1474-4422(18)30338-7
6. Feart C, Letenneur L, Helmer C, et al. Plasma carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016; 71: 683–88. 30
7. Gray SL, Hanlon JT, Landerman LR, Artz M, Schmader KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? Am J Geriatr Pharmacother 2003; 1: 3–10.
8. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. Arch Neurol 2004; 61: 82–88.
9. MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA 2002; 287: 3223–29.
10. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of dose-response. Nutr Neurosci 2018; 21: 1–10.
11. Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, et al. Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. Efectividad de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática con metaanálisis. Neurología (Engl Ed). 2020;35(2):105-114. doi:10.1016/j.nrl.2017.07.009

KONUŞMA METİNLERİ

KİM EPİLEPSİ KİM DEĞİL?

ÖZGE ÖCEK

SBÜ İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 2005 yılında epilepsiyi beyinin anormal, abartılı ve senkron nöronal aktivitesi sonucu geçici semptomlar ve belirtiler bütünü olarak tanımlamıştır (1). 2014 yılında ise epilepsi tanısı için (2);

Tekrarlayan provoke olmayan nöbetler: 24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbet ya da tekrarlayan provoke olmayan nöbetlere yüksek eğilim: 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin, klinik, elektroensefalografik (EEG) ve nörogörüntüleme ile yüksek (>%60) olduğunun gösterildiği tek nöbet ya da epilepsi sendromu varlığı gerektiğini bildirmiştir.

Tipik bir epileptik nöbet ani başlangıçlı, status epilepticus gelişimi dışında genellikle 1-3 dakikada kendini sınırlayan, nöbet tipine göre değişmekle birlikte post iktal sürecin biraz daha uzun sürdüğü paroksizmal olaylar olarak düşünülebilir (3, 4). Epileptik nöbetin klinik çeşitliliği serebral korteksin ilgili bölgelerine bağlıdır. Semiyolojik özellikler farkındalığın bozulduğu ya da bozulmadığı, motor veya non-motor (duysal, otonomik, davranış değişiklikleri, kognitif ve emosyonel) özellikler içerebilir. Epileptik nöbetlerin klinik anahtar özelliklerinden biri tipik aurasıdır. International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 sınıflamasında auralar farkındalığın korunduğu duysal veya emosyonel nöbetlerin yerini almıştır (5). Auranın farklı klinik özellikleri göz önüne alındığında özellikle migren gibi pek çok klinik tabloyu taklit edebilmekle birlikte zamanlaması ve ilişkili semptomları epileptik nöbetleri ayırabilir. Örneğin deja vu hissi ile birlikte deralizasyon olması, epigastrik auralar epileptik nöbetler için yüksek spesifiteye sahiptir (6). Bazı epileptik nöbetler sonrasında negatif iktal semptomlar da görülebilir. Örneğin oksipital nöbetler sonrasında körlük, negatif miyoklonus, amnezi, afazi sayılabilir (7). Postiktal parezi hastaların %10'unda rapor edilmiştir ve 2 dakikadan 36 saate kadar süren olgular bildirilmiştir. Post iktal afazi ise fokal epilepsilerin ardından %34 oranında bildirilmiştir (8). Epileptik nöbetin tetikleyicileri arasında anti-nöbet ilaç (ANI) doz dozunu atlama, emosyonel stres, uykusuzluk, yorgunluk, alkol alma, ateş yüksekliği, metabolik bozukluklar (hiponatremi, hipoglisemi v.b.), bazı ilaçların ve toksik maddelerin yan etkileri sayılabilir (9). Epileptik nöbetler ayrıca iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklara, demiyelinizan ve inflamatuvar hastalıklara, travmatik beyin hasarına, enfeksiyonlara eşlik edebilir. Anormal beyin görüntülemeleri olan hastalar uzamış ya da dirençli nöbetler geçirebilmeleri ve tedavilerinin daha zorlayıcı olabileceğinin bilinmesi açısından önemlidir (10).

Epilepsi olgularının tanısı için düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olmakla birlikte kullanılan bazı biyobelirteçler vardır. Bu testler özellikle tanıyı olmayan epileptik ve non-epileptik olayların doğru tanısı için bize yardımcı olabilir. Prolaktin sekresyonu, serum adrenokortikotropik hormon ve kortizon seviyelerinde değişimler, yüksek serum amonyak düzeyi, troponin I yükselmesi, kreatin kinaz artışı, ilk iki saat içindeki anyon açığının >10 mEq/L olması bunların içinde sayılabilir. Özellikle prolaktin düzeyleri ve jeneralize tonik klonik nöbetlerdeki kreatinin kinaz artışı daha yüksek bir spesifite ve orta düzeyde sensitiviteye sahiptir. Ancak hiçbir laboratuvar testi epileptik nöbet tanısını koyma ya da dışlama konusunda kesin bilgi veremez. (11).

Tanı koymanın ilk ve en önemli adımı hastalardan ve tanıklarından alınan dikkatli anamnezdir. Olayın paroksizmal olması dikkat edilecek diğer bir faktördür ancak ne zaman gerçekleşeceği tahmin edilemediğinden ve genellikle doktorun muayenesi sırasında yaşanmadığından tanıyı zorlaştırır. Bu nedenle hasta yakınının çekebileceği nöbet videosu bu konuda oldukça yol gösterici olabilir. Non-epileptik olayları epileptik olarak yanlış teşhis etmek doğru tanının ve tedavinin ertelenmesi yanında hastanın gereksiz yere anti-epileptik ilaç kullanarak bunun yan etkilerine, teratojenik etkilerine maruz kalmasına, sosyal yaşamda etiketlenmesine, istihdamlarında ve sürücü olma durumlarında maduriyetlerine neden olabilir. Ayrıca epilepsi tanısının atlanması nöbet sonucunda olası yaralanmalara, ani ölüm, status epileptikus riskinde artışa yol açabilir. Dolayısı ile hekim olarak bize düşen görev paroksizmal nörolojik olay ile başvuran hasta hangi yaşta olursa olsun, 'bu bir epileptik nöbet miydi yoksa değil miydi?' 'tekrarlar mı?' 'ilaç kullanma ihtiyacı var mı?' 'kişinin gelecek yaşantısını etkiler mi?' sorularına cevap aramaktır (3, 4).

KONUŞMA METİNLERİ

Non-epileptik paroksizmal olaylar (NEPO) nörofizyolojik bozukluklar ile tanımlanamayan, motor veya davranışsal aktivitede değişiklikler olarak kendini gösteren epileptik nöbetlere benzerlikleri nedeniyle sıkça karışan durumlardır. Ayırıcı tanının en önemli bölümünü tetikleyici faktörlerin sorgulanması, aileden alınan öykü ve klinik gözlemlerdir. NEPO'nun herhangi bir duygu sırasında, (sinirlenince, mutlu olunca, ağlayınca), hangi pozisyonda (oturunca, yatınca ya da vertikal pozisyonda), uyku sırasında ya da uyanıklıkta ortaya çıktığını bilmek yol gösterici olabilir. Laboratuvar destekli tanı EEG, video-EEG, MRG, EKG ve kan incelemelerini içerir. NEPO daha çok çocuklar ve adölesanlarda karşımıza çıkar (12).

Tablo 1. Çocuklarda NEPO etiyolojik nedenleri (3)

	%
Myoklonus	%4,2
Parasomniler	%2,9
Hemiplejik Migren	%2,2
Gece Terörü	%1,3
Sandifer Sendromu	%10,9
Senkop	%10,9
Nefes tutma	%7,1
Paroksizmal Tortikolis	%5,4
Paroksizmal Tremor	%7,4
Paroksizmal Vertigo	%22,8
Gündüz uykululuğu	%0,3
Paroksizmal kesin tanımlanamayan diğer olaylar (Spasmus nutans, jittiness, hiperekspleksia v.b)	%22,8

Epilepsi tanılı erişkinlerin %20-30'unun tanısının yanlış olduğu tespit edilmiştir. Bu oran özellikle tedaviye dirençli epilepsi hastalarında daha sıktır (13). Erişkinlerde epilepsi nöbetlerinin en yaygın taklitçisi senkop ve psikojen non-epileptik nöbetler (PNES)'tir. Bunu migren, parasomniler, geçici iskemik ataklar (GIA), paroksizmal distoni ve non-epileptik miyoklonus gibi hareket bozuklukları takip eder. İnteriktal nörolojik muayene normal olabilir ya da fokal özellikler içerebilir. İktal semiyoloji epileptik ve non-epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısını yapabilmek için anahtar noktadır (13,14).

Tablo 2. Epileptik nöbetlerin ana karakteristik özellikleri ve onların ayırıcı tanıları (3)

Bilinç kaybı olan	Jeneralize konvülsyon eşlik edebilen	Uyku boyunca paroksizmal bozukluklar olabilen	Düşme atağı olan	Fokal semptomlar olabilen
Senkop	Senkop	REM uyku davranış bozukluğu	Senkop	Geçici iskemik atak
PNES	PNES	Uyku apne Sendromu	Akut beyin sapı bozuklukları	Hareket bozuklukları
Panik atak/ Hiperventilasyon	Hareket bozuklukları kore gibi	Huzursuz bacak sendromu	Katapleksi	Migren
Hipoglisemi	Hipoksi	Uyku miyoklonusu	Metabolik bozukluklar periodik paraliziler	Psikiyatrik bozukluklar
Narkolepsi gibi uyku bozuklukları	Aurosal bozuklukları (parasomniler)	Aurosal bozuklukları (parasomniler)		Tik bozuklukları
Aurosal bozuklukları (parasomniler)				İnflamatuvar beyin hastalıkları

KONUŞMA METİNLERİ

Psikojen non-epileptik nöbetler (PNES) epileptik nöbetlere benzeyen ancak epileptik nöbetlerin EEG bulgularını içermeyen, davranış, bilinç ve otonomik fonksiyonlardaki paroksizmal değişiklikler olarak tanımlanır. PNES'in tanı almasındaki en büyük engellerden biri hastanın gerçek nöbetlerinin de olmasıdır. Tanıda altın standart video-EEG monitörizasyon (VEM)'dir. PNES temelinde psikojen stres yatar. Ciddi özür lülük yaratabilen tedavi edilmesi zor konversiyon bozukluklarındandır. En önemli işaretçilerinden biri telkin ile değişebilmesi, tanıkların davranışına bağlı olarak şiddetinin azalıp artabilmesidir. Hızlı postiktal düzelme PNES için tipiktir. PNES tedavisi için psikiatrik ilaç tedavisi, kognitif davranışsal psikoterapi, psikodinamik terapiler, grup veya aile terapileri, yaşam tarzında değişikliklerdir (3, 4).

Tablo 3. Psikojenik non-epileptik nöbetleri epileptik nöbetlerden ayırmamıza yardımcı olacak iktal semiyolojik özellikler (3)

Gözlem	Epileptik Nöbet	PNES
Durumsal başlangıç	Bazen	Nadir
Kademeli başlangıç	Sık	Nadir
Uyaran ile tetiklenme (ses, ışık)	Bazen	Nadir
Amaçlı hareket	Bazen	Çok nadir
Opistotonus	Bazen	Çok nadir
Dil ısırma (ucundan)	Bazen	Nadir
Dil ısırma (yanından)	Nadir	Sık
Uzamış iktal atoni	Bazen	Çok nadir
Tonik-klonik fazda vokalizasyon	Bazen	Çok nadir
Bilinçsiz iken tepki verme	Bazen	Çok nadir
Postiktal dönemde hızlı reoryantasyon	Sık	Tipik değil
Dalgalı motor aktivite	Sık	Çok nadir
Asenkron bacak hareketleri	Sık	Nadir
Ritmik bacak hareketleri	Bazen	Nadir
Her iki yana kafa sallama	Sık	Nadir
İktal ağlama	Bazen	Çok nadir
İktal kekemelik	Bazen	Nadir
Postiktal fısıldama	Bazen	Bildirilmemiş
Tonik fazda ağızını kapatma	Bazen	Çok nadir
Nöbet başlangıcında gözlerini kapatma	Sık	Nadir
Nöbet süresi > 2 dakika	Sık	Çok nadir
Dirençli göz kapağı açma	Sık	Çok nadir
Pupilla ışık refleksi	Sıklıkla korunmuş	Çoğunlukla kaybolmuş
Siyanozis olmaması	Sık	Nadir
İktal kavrama	Nadir	Frontal ve temporal lob nöbetlerinde olabilir.
Postiktal burun silme	Bildirilmemiş	Temporal lob epilepsilerinde olabilir.
Postiktal hırıltılı nefes alıp verme	Bildirilmemiş	Sık
Kendini yaralama	Belki olabilir	Belki olabilir
Üriner inkontinans	Belki olabilir	Belki olabilir

Nöroloji polikliniklerine senkop nedeniyle çok sayıda hasta başvurmaktadır ve epilepsi ayırıcı tanısında. Senkop kardiyak ve non-kardiyak nedenlerle olabilir. Bilinç kaybı gelişen her hastaya elektrokardiyogram (EKG) mutlaka çekilmelidir. Hastalar gözlerinde kararma, baş dönmesi, kulaklarında uğultu hissinin ardından asistoli gelişmesi ile 6-7 saniye kadar bilinç kaybı yaşayabilirler. Gözler genellikle açıktır ya da yarı açık, yukarı deviyedir, aşağı vurumlu nistagmus eşlik edebilir. Ten renginde açılma senkopta görülebileceği gibi epileptik nöbetlerde de görülebilir. Valsalva manevrası bilincin tekrar yerine gelmesine katkı sağlayabilir. Ancak konvulsif senkoplar epilepsi ile sıklıkla

KONUŞMA METİNLERİ

karışır. Senkop sırasında dirseklerde fleksiyonbileklerde supinasyon şeklinde irregular bilateral miyoklonik jerkler genellikle 30 saniyeden daha kısa süreli olarak görülebilir. Son yayınlarda konvulsif senkop ile epilepsi ile ayırıcı tanısını yapmak için 10/20 kuralı önerilmiştir. Eğer hastalarda 10 dan az myoklonik jerk görülürse daha çok senkop tanısı, 20 veya daha fazla myokloni olursa daha çok epilepsi tanısı olasıdır (15, 16).

Tablo 4. Epileptik nöbetler, senkop ve psikojenik non epileptik nöbetlerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması (3)

	Epileptik Nöbet	Senkop	PNES
Tetikleyici	Nadir	Sık (ayakta uzun süre durma)	Sık (Duygu durumuna bağlı değişken)
Prodrom	Aura (Deja vu, korku)	Terleme, göz kararması	Nonspesifik bayılma
Düşmeler	Sıklıkla tonik	Flask tonüs	Aniden düşme, gerinme hareketi
Dil ısırma	Sıklıkla lateral taraf	Nadir	Sıklıkla uç taraf
Gözler	Açık	Açık, gözler yukarı dikilmiş	Kapalı
Konvülsiyonlar	Ritmik jeneralize	%80'inde aritmik, multifokal, <30sn	Hareketlerin şiddeti ve lokalizasyonu değişken, her iki yöne kafa sallama
Üriner inkontinans	Sık	Bazen	Nadir
Süre	1-2 dakika	<30 sn	>3 dakikadan uzun, saatler sürebilir.
Postiktal Durum	Konfüzyon, uyku hali	Kısa sürede uyanma ve yeniden oryantasyon	Uykudan uyanma gibi yavaşça açılma

Narkolepsi tip 1 ise posterior hipotalamustaki hipokreatin üreten hücrelerde kayıp nedeniyle olan kronik santral kaynaklı hipersomnolans bozukluğudur (17). Gündüz aşırı uykululuğu ve katapleksi şeklinde iki ana semptomu vardır. Katapleksi emosyonel olarak tetiklenen uyanıklık sırasında gelişen ani kas tonusu kaybıdır. Aniden tüm vücutta ya da baş gibi belli bölgelerde ve birkaç saniye ile dakika arasında değişen sürede olabilir. Diğer özellikleri ise uyku paralizi ve hiponogojik/hiponopompik halüsilasyonlardır. Epilepsi ile ayırıcı tanının yapılmasında atak sırasında bilincin korunması ve emosyonel tetikleyici olması önemlidir. Ancak katapleksi hastalarında iktal ve interiktal EEG'de paroksizmal teta aktivitesi görülmesi epilepsi olarak yanlış tanı almasına neden olabilir (18).

Migren de epilepsi gibi toplumda yaygın olarak görülen ve paroksizmal olan bir klinik durum olduğundan ayırıcı tanıda karşımıza çıkmaktadır. Migren bazı özellikleri nedeniyle epilepsi ile karışabilir. Özellikle migren auralarındaki oksipital vizüel semptomlar, parietal bölgeye bağlı lokalize pareteziler, temporal bölgeye bağlı psişik fenomen buna neden olur. Ayrıca migren ve epilepsi komorbiditesi de oldukça sıktır ve migren aurası epileptik nöbetleri tetikleyebilir. Bu duruma daha önceden migralsepsi deniliyordu. Aurayı takiben migren baş ağrısı ya da epileptik nöbet gelişmesi tanıyı kolaylaştırabilir. Ayrıca migren aurası dakikalar sürerken epileptik olanlar saniyeler içinde sona erer. Auralı migren ile epilepsi birlikteliğinde en çok bilateral tonik klonik nöbetler %50, farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler %16, farkındalığın korunduğu fokal nöbetler %8 oranında görülür. Ancak aurasız migren ile epilepsi komorbiditesine dair bir kanıt yoktur (19-21).

Postiktal parezi, afazi, amnezi görülmesi epilepsinin GIA ve iskemik stroke ile karışmasına neden olur. Tek merkezli bir çalışmada, beş GIA atağından birinin diğer tanılarının taklitçisi olduğu, bunlardan da en sık görülen tanıların epileptik nöbet ve migren olduğu gösterilmiştir. Unilateral hemiparezi daha çok TIA lehine bir semptom iken, afazi dizatri veya duyu kaybı ayırt ettirici bulunmamıştır. Hafıza kaybı ise daha çok epileptik nöbet lehine bir semptom olarak bulunmuştur (22). İktal körlükte GIA olarak yanlış yorumlanabilir (23).

NEPO'ları doğru tanılandırmak oldukça zorlayıcıdır. Nöbetin epileptik doğada olup olmadığını gösteren tek bir klinik bulgu ya da kesin tanıya götüren laboratuvar testi yoktur. Anahtar özellikler bilmek pek çok ayırıcı tanı arasından doğru tanıya ulaşmamızı kolaylaştırabilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(10): 1698-9.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et. al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy: *Epilepsia* 2014;55(4): 475-82.
3. Annette Leibetseder, Monika Eisermann, W. et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord* 2020; 22 (6): 716-38.
4. Oto M. The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017; 44: 143-6.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 31(4) 58(4): 522-30.
6. Adachi N, Akanuma N, Ito M, et al. Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 18(3): 218-22.
7. Manfred M. Assessment and investigation of possible epileptic seizures. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2): 113-8.
8. Subota A, Khan S, Josephson CB, et al. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 94: 243-51.
9. Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, Dang N, Tripathi M. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure* 2013; 22(9): 743-7.
10. Berges GK. Management of a first seizure. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 38-50.
11. Catarina Franco A, Parreira S, Bentes C, Pimentel J. Management of a first unprovoked epileptic seizure in adolescence and adulthood. *Epileptic Disord*. 2021 Aug 1;23(4):537-51.
12. Sullo F, Venti V, Catania R, et al. Non-Epileptic Paroxysmal Events: Clinical features and diagnostic differences with epileptic seizures. A Single Tertiary Centre Study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Aug;207:106739.
13. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure* 2016; 41: 167-74.
14. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998; 7(5): 403-6.
15. Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* 2018; 90(15): 1339-46.
16. Lempert T. The eye movements of syncope. *Neurology* 1996; 46(4): 1086-8.
17. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy -clinical spectrum aetiopathophysiology diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(9): 519-39.
18. Baiardi S, Vandi S, Pizza F, et al. Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: Diagnostic and therapeutic challenges in dual cases. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(11):1257-62.
19. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15(1): 15-21.
20. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44(10): 28-32.
21. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure* 2011; 20(4): 271-5.
22. Amort M, Fluri F, Schäfer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32(1): 57-64.
23. Manfred M. Assessment and investigation of possible epileptic seizures. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2): 113-8.

KONUŞMA METİNLERİ

PALYATİF BAKIMDA MALNÜTRİSYON DESTEĞİ

PINAR TOSUN TAŞAR

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI/ GERİATRİ BİLİM DALI, ERZURUM

Palyatif Beslenme:

Tedavisi mümkün olmayan hastalığın tanısından itibaren tüm süreçlerinde hastalara sağlanan nutrisyonel destek tir. Amaç yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Palyatif beslenme sırasında ciddi kısıtlamalardan kaçınılmaktadır. Beslenme ölçümlerinin sınırlarına palyatif döneme göre karar verilir. Erken dönemde enerji, protein ve element desteği hasta için gereken en yüksek miktarda sağlanmalıdır. İleri dönemdeki hastaya beslenmenin yanında hasta ve hasta yakınları için sağlanacak psikososyal destek öncelik taşır. Terminal dönemde beslenme desteği daha fazla stres yaratacağı için kaçınılmalıdır[1, 2].

Palyatif Bakım Gereksinimi Olan Hastalar:

Palyatif bakım gerektiren hastalıkların sıklığı yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Motor nöron hastalıkları ve ilerleyici nörolojik hastalıklar (Alzheimer, ALS), ileri dönem organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, beyin), tedaviye yanıtız kanserler, HIV/AIDS, çocuklarda genetik/konjenital, ilerleyici hastalıkları olanlardır [3].

Malnütrisyon; alım azlığı ya da fiziksel ve zihinsel fonksiyonlarda azalma, hastalık kaynaklı klinik bozulmaya bağlı olarak vücut kompozisyonunda değişikliğe sebep olan durum olarak tanımlanır. Akut durumlar nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hastaların %71'den fazlasında malnütrisyon olduğu tahmin edilmektedir. Malnütrisyon mortaliteyi arttıran bir geriatrik sendromdur[4].

Malnütrisyon sebepleri

Digoksin, teofilin, serotonin geri alım inhibitörleri, antibiyotikler gibi ilaçlar, depresyon, anksiyete gibi duyu durum bozuklukları, alkolizm, yaşlı ihmali, uzamış yas, yutma bozuklukları, tat kaybı, tüberkuloz, pnomoni gibi enfeksiyonlar, demans ilişkili faktörler, hipertroidizm, hipoadrenalizm gibi endokrinolojik problemler, özafagus striktürü, gluten enteropati gibi enteral problemler, yutma problemleri, düşük kolesterol ve diğer terapatik diyetler, sosyal izolasyon, kronik kolesistittir [5].

Malnütrisyon Lehine Değerlendirilen Bulgular

Yetersiz enerji alımı, kilo kaybı, kas kitlesi, subkutan yağ dokusunda kayıp, kilo kaybını maskeleyen ödem, el sıkma ile tespit edilebilen azalmış fonksiyonel durumdur[5]. Yaşlılarda malnütrisyon tarama yöntemleri en yüksek duyarlılık (>%83) ve özgüllüğe (>90) sahip olan iki test Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MND) kısa form MST (Malnutrition Screening Tool)'dur[6]. 2019' da malnütrisyon tanısının küresel standardizasyonun sağlanabilmesi tanı/tedavideki gecikmelerin önüne geçilebilmesi "Küresel Beslenme Üzerine Liderlik Girişimi [Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)]" yapısında klinik beslenme organizasyonlarının birçoğu bir araya gelerek GLIM kriterlerini geliştirmiştir. GLIM'e göre, malnütrisyon tanısı için en az bir fenotipik kriter ve bir etiyolojik kriter gerekmektedir. GLIM kriterlerinin malnütrisyonu olan hastaların taramasında kullanılabilir olduğu ESPEN/ ASPEN tarafından da kabul görmüştür [7].

Beslenme durumunun saptanmasında kullanılan yöntemler besin tüketiminin saptanması ve fizik muayene, antropometrik yöntemler biyokimyasal ve fonksiyonel testler, klinik belirtiler, sağlık öyküsü, psikososyal verilerdir. Vücut ağırlığında %20'den fazla kayıp, serum albümin düzeyinin 2,1 gr/dl'den, transferinin 0,1 gr/dl'den, total lenfosit sayısının 800/ μ L'den düşük olması malnütrisyonun ciddi olduğunu gösterir[8].

KONUŞMA METİNLERİ

Spesifik Hasta Gruplarına Yaklaşım

Demans

Terminal dönemdeki demans hastasının iştahı azalır. Polifarmasi varlığı iştah kaybına neden olmaktadır. Yemeyi reddetme, disfaji, aspirasyon sıklığı yüksektir. CASCADE çalışmasında yeme problemleri başladıktan sonra mortalite oranının % 38.6 olduğu belirtilmiştir. Demans hastalarında malnutrisyon nedenleri akut infeksiyonlar, anosmi, ağrı, oral hijyenin kötü olması, ilaç yan etkisi (kolinesteraz inh.), beraberinde serebrovasküler hastalık varlığı, yiyeceğe ulaşımında zorluk, diş problemleri, konstipasyondur[9]. Amerikan Geriatri Derneği, Amerikan Hospis ve Palyatif Tıp Akademisi, Uzun Süreli Bakım Tıbbi Derneği'nin önerilerine göre demans hastasında iyi hissetmenin sağlanması amaçlanmalıdır. Ön planda yaşam kalitesi, konfor sağlanmalı, semptom giderilmesi ve gıdadan keyif alma sağlanmalıdır. Hasta ve yakınlarına iştah azalmasının beklenen bir durum olduğu anlatılmalıdır. Geri dönebilecek semptomların geri döndürülmesi değerlendirilmelidir. Hastanın almakta olduğu besinlere tereyağı, krema, peynir, süt tozu eklenerek hastanın aldığı gıdaların besin değeri artırılabilir. Elle yenen yiyecekleri yedirilmesi denemelidir[10]. Demans hastalarında feeding tüple beslenme sırasında yapılan çalışmalarda huzurevlerinde, yoğun bakım hastalarında feeding tüple beslenmede ajitasyon, bası yaraları tüp komplikasyonlarına bağlı olarak akut sağlık ihtiyaçlarını, fiziksel kısıtlamaları arttırdığı gösterilmiştir[11, 12].

Nazogastrik ve Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) uygulamasının fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi üzerine etkisinin olmadığı, aspirasyon pnömonisi, mortalite riski üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir [13].

Konjestif Kalp Yetersizliği

İleri Konjestif Kalp Yetersizliği'nde kaşeksi yaygın bir komplikasyondur. Kas ve yağ doku kaybını içeren zayıflamayla karakterizedir. Genellikle anoreksi eşlik ederken, katabolik/ anabolik dengesizlikler nedeniyle yeterli kalori alımına rağmen ortaya çıkabilir. Sodyum ve su alımı kısıtlanmalıdır. Solunum yetmezliğinde yağların oksidasyonu glikoz oksidasyonuna göre daha az karbondioksit üretimine neden olacağından glikoz yerine yağ ağırlıklı beslenmek avantajlı olabilir[14].

Böbrek Yetersizliği:

Sıvı, elektrolit, eser element ve vitaminler renal yetersizliğin derecesine ve renal replasman tedavisine göre değişiklikler gösterir. Diyaliz uygulanan hastalarda da protein alımı kısıtlanmayabilir. Protein miktarı tartışmalıdır. Erken-orta evre böbrek yetmezliğinde 0.55-0.8 gr/kg/gün arasında değişir[14].

Kronik Karaciğer Yetersizliği

Kronik karaciğer yetersizliğinde lipoliz artacağı için hipertrigliseridemiyi önlemek amacıyla 1g/kg/gün dozunda yağ vermek gereklidir. Hepatik ensefalopati varlığında protein 0,5 g/kg/güne kısıtlanmalıdır. Dallı zincirli aminoasitlerden düşük protein desteği tercih edilmelidir[15].

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda malnutrisyon sıklığı % 20-70 arasındadır. Artmış inflamatuvar aktivite, artmış ş yüküne bağlı artmış metabolik hız, dispneye bağlı oral alımda azalma, düzleşmiş diyafram, kronik balgam, ilaç yan etkileri malnutrisyon nedenleri arasındadır. Bu konuda yapılan 12 çalışmanın 10'unda nutrisyonel desteğin antropometrik, immün kas gücü ve solunum fonksiyonlarında olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir[8].

İleri Evre Kanseri Bulunan Yaşlı Hastalarda Beslenme:

Malnutrisyon kanser hastalarının %40-80'inde görülür. İleri evre hastalığı olanlarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Sindirim yolu, baş boyun, karaciğer, akciğer tümörü bulunan hastalarda daha sık görülür. Yeme, absorpsiyon problemine, kanser tedavisi, kanser ilişkili anoreksi- kaşeksine bağlı olabilir. Genel olarak oral alımı 7-10 günden fazla süredir ihtiyacı olanın %60'dan az ise beslenme desteği başlanmalıdır. Yemekler küçük parçalara ayrılmalıdır. Yemeği çekici kılacak araçlarla en sevdiği yemekler sunulmalıdır. Kısıtlamalardan olabildiğince kaçınılmalıdır. Gıdalardaki iştahı olumsuz etkileyen güçlü kokular engellenmeli, hazırlama ve sunuma dikkat edilmelidir. Kaloriden zengin yiyecekler sağlanmalı, yemek ortamı sakin ve neşeli olmalıdır. Semptomları gidermek için yemeğin formu değiştirilebilir. Yemek boyunca sıvı alımından, sıcak ve baharatlı gıdalardan kaçınılmalıdır. Ye-

KONUŞMA METİNLERİ

mekten tiksinimeyi azaltmak için yeni yemek fikirleri veya takviyeleri uygun bir zamanlamayla verilmelidir. İlaçları yemek ortasında veya sonunda verilmeli, yemek öncesinde bir takım faaliyetler yapması ve açık havada bulunması sağlanmalıdır. Hasta acıktığında beslenmeli, eleştirici değil teşvik edici olunmalıdır [16].

Sonuç olarak,

Palyatif bakım daha önceleri yaşam sonu bakımıyla eşanlamlı olarak görülürken günümüzde yaşamı tehdit eden herhangi bir hastalığa sahip olan hatta yaşamı uzatan tedaviler alan hastalara da sunulan bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Ortalama yaşam süresi ve yaşlı hastaların sayısı giderek artmaktadır. Hem kronik hastalıklarda hem de yaşlılarda sık görülen malnütrisyonun yönetimi tüm sağlık profesyonellerini ilgilendiren önemli bir sorun haline gelmiştir.

Kaynaklar:

1. Druml, C., et al., *ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration*. Clin Nutr, 2016. **35**(3): p. 545-56.
2. Cederholm, T., et al., *ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition*. Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 49-64.
3. Borasio, G.D., *Translating the World Health Organization definition of palliative care into scientific practice*. Palliat Support Care, 2011. **9**(1): p. 1-2.
4. de Luis, D., A. Lopez Guzman, and C.-L. Nutrition Group of Society of, *Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study*. Eur J Intern Med, 2006. **17**(8): p. 556-60.
5. White, J.V., et al., *Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012. **36**(3): p. 275-83.
6. Skipper, A., *Agreement on defining malnutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012. **36**(3): p. 261-2.
7. Cederholm, T., et al., *GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019. **10**(1): p. 207-217.
8. Halter JB, O., *Malnutrition and enteral/parenteral alimentation*, in *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 2017, Mc- Graw-Hill Education: New York. p. 511-25.
9. Mitchell, S.L., et al., *The clinical course of advanced dementia*. N Engl J Med, 2009. **361**(16): p. 1529-38.
10. Robinson, M.T. and R.G. Holloway, *Palliative Care in Neurology*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(10): p. 1592-1601.
11. Mitchell, S.L., *Financial incentives for placing feeding tubes in nursing home residents with advanced dementia*. J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(1): p. 129-31.
12. Teno, J.M., et al., *Continuity of Hospital Care and Feeding Tube Use in Cognitively Impaired Hospitalized Persons*. J Am Geriatr Soc, 2020. **68**(8): p. 1852-1856.
13. Mitchell, S.L., *Advanced Dementia*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1276-7.
14. Toigo, G., et al., *Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2)*. Clin Nutr, 2000. **19**(3): p. 197-207.
15. de Kruif, J.T. and A. Vos, *An algorithm for the clinical assessment of nutritional status in hospitalized patients*. Br J Nutr, 2003. **90**(4): p. 829-36.
16. Nitenberg, G. and B. Raynard, *Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas*. Crit Rev Oncol Hematol, 2000. **34**(3): p. 137-68.

KONUŞMA METİNLERİ

İLAÇ ALERJİLERİ

HALE ATEŞ

UZMAN DOKTOR, ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ KLİNİĞİ

İlaçlar ile ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar ilaçların insanlarda kullanılan normal dozlarında ortaya çıkan, istenmeyen ve zararlı etkileridir. Bu reaksiyonlardan Tip A reaksiyonlar doza bağımlı olarak ortaya çıkan ve öngörülebilir reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlar ise dozdan bağımsız ve öngörülemez reaksiyonlardır. Aynı zamanda "ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları" olarak da tanımlanan Tip B reaksiyonlar "Alerjik" ve "Nonalerjik" olarak iki gruba ayrılırlar. İmmunolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlar "alerjik", non-immunolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlar ise "nonalerjik" ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanır. İlaçlar ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığı bilinmemektedir (1,2,3). İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına en sık neden olan ilaçlar beta laktam antibiyotikler ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardır. Ayrıca genel anestezi maddeleri ile epilepsi ilaçları da sık olarak alerjik reaksiyona neden olan ilaçlar arasındadır. Kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında son yıllarda artış izlenmektedir. İlaçlar ile aşırı duyarlılık reaksiyonları her kişide değil, belli risk faktörleri ve eşlik eden hastalık/komorbiditelere sahip bireylerde görülür (1,4).

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları altta yatan immün mekanizmadan bağımsız olarak, reaksiyonun ortaya çıkış zamanına göre "erken tip reaksiyonlar" ve "geç tip reaksiyonlar" olmak üzere iki grupta incelenir. Altta yatan immün mekanizmalar açısından değerlendirildiğinde ise Gell ve Coombs sınıflamasına göre tanımlama yapılır. Bu sınıflamaya göre ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları Tip 1 (IgE aracılı), Tip 2 (IgG antikör aracılı), Tip 3 (immün kompleks aracılı) ve Tip 4 (T hücre aracılı) reaksiyonlar olmak üzere dört grupta incelenir. Tip 1 reaksiyonda klinik ürtiker, anjiyödem, rinit, bronkospazm, larenks ödemi ve anafilaksi şeklindedir. Tip 2 reaksiyonda klinik sıklıkla anemi ve trombositopeni şeklinde iken tip 3 reaksiyonda serum hastalığı, ateş ve vaskülit şeklindedir. Tip 4 reaksiyonda ise kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, akut jeneralize egzantematöz püstülozis gibi çeşitli klinik tablolar yer alır (1,5).

İlaç alerjisi şüphesi ile başvuran hastalarda acil müdahale gerektiren akut bir reaksiyon varsa öncelikle hastanın tedavisi sağlanmalıdır. Daha sonra detaylı bir anamnez ile hastanın tanımladığı reaksiyonun gerçekten bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Tanımlanan reaksiyon Gell ve Coombs'un sınıflamasındaki klinik durumlara uyuyorsa bu durumda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphelenilebilir. Reaksiyonun şüpheli ilacın hangi dozunda ve son dozdan ne kadar süre sonra çıktığı öğrenilerek erken tip/geç tip reaksiyon ayrımı yapılır. Bu aşamadan sonra kontrendike bir durum söz konusu değilse tanınan testlerin yapılması önerilir. Erken tip reaksiyonda prik ve intradermal deri testleri, geç tip reaksiyonlarda ise yama testi ve intradermal deri testlerinin geç okuması yapılır. Deri testleri negatif ise ilaç provokasyon testleri yapılır. Diğer yaklaşım hastanın kullanabileceği emniyetli bir alternatif ilaç (öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacı ile benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzemeyen) bulmaktır. Alternatif ilaç, provokasyon testi ile hastanın tolere ettiği gösterildikten sonra verilebilir. Hastanın alerjik reaksiyon tarif ettiği ilacı mutlaka kullanması gereken ve alternatif bir tedavi seçeneğinin olmadığı bir klinik durum mevcut ise ilaca geçici tolerans sağlayan desensitizasyon işlemi önerilen yaklaşımdır (1,5).

Hafif semptomlar ile ortaya çıkabileceği gibi mortalitesi yüksek klinik tablolara da neden olabilen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yeniden ortaya çıkmasını önlemeye yönelik uygulamalar gereklidir. Bu amaçla tüm hekimlerde farkındalığın artırılmasına yönelik eğitim çalışmaları yapılmalı, tüm hastalar ilaç alerjisine yönelik sorgulanmalı, pozitif öykü veren hastaların o ilaçtan ve kimyasal olarak benzeyen diğer ilaçlardan uzak durması sağlanmalı, bu hastalar alerji-immünoloji merkezine yönlendirilmeli, hastalara ilaç alerjisi olduğunu belirten bir kart düzenlenmelidir (1).

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

1. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Çelik G ve Dursun B (editörler). İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. Ankara, 2019
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
4. Gomes ER and Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4:239-257.
5. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy Principles and Practice. Eds. Adkinson NF, Bochner BS, Wesley Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir ER. Elsevier Saunders. 8th edition 2014, 1274-1295.

KONUŞMA METİNLERİ

ANAFLAKSİYE YAKLAŞIM

MUSTAFA HARI

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GİRİŞ

Anafilaksi, mast hücre mediatörlerinin ani salınımının neden olduğu akut, yaşamı tehdit eden, sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur(1). Çoğunlukla gıdalara, ilaçlara ve böcek sokmalarına karşı immünoglobulin E (IgE) aracılı reaksiyonlardan kaynaklanır ancak mast hücrelerinin ani sistemik bir degranülasyonunu tetikleyebilen herhangi bir ajan bunu indükleyebilir(2). Yıllık insidansın 100 000’de 50-112 arasında olduğu ve prevalansın %0.3-5.1 olduğu tahmin edilmektedir(3-4).

RİSK FAKTÖRLERİ

Astım, egzema, atopik dermatit, Anjiotensin-converting enzim(Ace) inhibitörleri, beta-adrenerjik blokörler, sedatifler, antidepressanlar, narkotikler, bağımlılık yapan/uyuşturucu amaçlı kullanılan ilaçlar, alkol, gıda alerjisi, lateks alerjisi, venom duyarlılığı, egzersiz başlıca risk faktörleridir (5).

PATOFİZYOLOJİ

Anafilaksi mast hücreleri ve bazofillerden salınan mediyatörlere bağlı ani gelişen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Birden fazla mekanizma ile anafilaksi gelişebilmektedir. Birincisi ve en sık görülen besin, venom, lateks ve ilaçlar gibi allerjenlerin sebep olduğu IgE aracılı anafilaksidir. İkincisi IgE’den bağımsız IgG aracılı olduğu düşünülen anafilaksi (6-7). IgG aracılı anafilaksi hayvan modellerinde gösterilmesine rağmen henüz insanlarda gösterilememiştir.

IgE aracılı anafilaksi iki fazda gerçekleşir. Birinci fazda duyarlanma, ikinci fazda ise allerjenle tekrar karşılaşıldığında mast hücre/bazofil degranülasyonu meydana gelir.

İmmün kompleks aracılı c3a ve c5a gibi anafilatoksinlerin sebep olduğu anafilaksi de bir diğer mekanizmadır. Anafilaksiye neden olan non-immünolojik faktörler arasında egzersiz, soğuk ve çeşitli ilaçlar (opiyatlar, vankomisin, radyokontrast madde, siklooksijenaz [COX]-1 inhibitörleri) yer almaktadır. IgG aracılı anafilaksi ilk maruziyet sonrası meydana gelir ve tekrar eden karşılaşmalarda reaksiyon olmaz veya daha hafif reaksiyonlar görülür. Ayrıca reaksiyonlar infüzyon hızının azaltılması, steroid ve anti-histamin ile premedikasyon uygulanmasına cevap verir.

Non-immünolojik faktörlerin hangi mekanizma ile anafilaksi yaptığı tam aydınlatılamamıştır.

Anafilakside Rol Oynayan Kimyasal Mediyatörler

Anafilaksi sırasında mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu sonucu birçok farklı biyokimyasal mediyatörler, kemokinler ve sitokinler salınır. Bunlardan bir kısmı hücre içerisindeki granüllerde önceden oluşturulmuş olan histamin, triptaz, heparin ve karboksispeptidaz gibi mediyatörler; bir kısmı ise yeni üretilen platelet aktive edici faktör (PAF), prostaglandin (PG) D2, lökotrien (LT) B4 ve sisteinil lökotrienlerdir (LTC4, LTD4, LTE4).

Histamin reseptörlerinin uyarılması ile vasküler düz kas gevşer, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış meydana gelir, ekstrasvasküler düz kaslarda kasılma, bronkospazm, gastrointestinal sistem (GIS) ve uterusu spazm, kardiyovasküler sistemde (KVS) taşikardi ve koroner vazospazm gelişir. H2 reseptörlerin uyarılması ile vasküler düz kasta gevşeme, vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte ve mukus sekresyonunda artış, uterusu gevşeme meydana gelir. KVS’de ventriküler kasılmada artış ve taşikardi gelişir.

Triptaz, mast hücrelerde bulunur ancak bazofillerde ve myeloid prekürsör hücrelerde az miktarda triptaz içerir. Triptaz kompleman sistemi, koagülasyon yolu ve kinin-kallikrein kontakt sistemini aktive ederek anjiyoödem, hipotansiyon ve dissemine intravasküler koagülopati gelişmesine sebep olur (8). Triptaz düzeyleri ile anafilaksi şiddeti arasında genellikle koreasyon mevcuttur.

KONUŞMA METİNLERİ

Araşidonik asit, lipooksijenaz ve COX(siklioksijenaz) yolağı ile lökotrien, prostaglandin ve PAF(platelet aktivasyon faktör) gibi çeşitli proinflatuar mediyatörlere dönüşür. Bu mediyatörler bronkospazm, hipotansiyon ve eriteme neden olurlar (8). Lökotrien B4 bifazik ve uzamış anaflaktik reaksiyonlarda rol oynayabilirken, LTC4 mast hücre degranülasyonunu artırır (40). Lökotrien D4 ve E4 güçlü bronkokonstrüktörlerdir ve mikrovasküler geçirgenliği artırır.

Anaflakside rolü olduğu düşünölen başlıca sitokinler İL-4, İL-5, İL-13, İL-25, İL-33 olup etkilerini eozinofilleri uyararak ve mast hücre mediyatörlerinin boşalmasını sağlayarak gösterirler.

UYARANLAR

Her yaş gurubunda uyarılar benzer olup en sık neden olan besinlerdir. Besinleri, venomlar ve ilaçlar takip eder. Erişkinlerde ve yaşlılarda venomlar ve ilaçlar daha sık karşımıza çıkmaktadır. Besinlerden en sık inek sütü, yumurta, yerfıstığı, kuruyemişler, tahıl ürünleri, deniz kabukluları ve balıklar yer almaktadır (9-10).

En sık araştırılan venomlar Hymenoptera takımına (bal ve yaban arıları, ateş karıncaları) ait böcek venomlarıdır. Ülkemizde balarısı venomuna bağlı anafilaksiler daha sıktır (11).

Bütün ilaçlarla anafilaksi gelişebilir. Antibiyotikler; beta-laktam grubu antibiyotikler ilk sırayı almaktadır. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, kemoterapi ilaçları (asparaginazlar, carboplatin, doxorubicin), biyolojik ajanlar (cetuximab, rituximab, infliximab ve nadiren omalizumab gibi monoklonal antikorlar), radyokontrast maddeler, nöromüsküler blokörler (suxamethonium, rocuronium), hipnotikler (thiopental, propofol), opioidler, antimikrobiai ilaçlar, protamin, klorheksidin, lateks ve dekstran gibi kolloid plazma genişleticiler başlıca anflaksi yapabilecek ilalardır (12-13).

Ayrıca intradermal testler,deri testleri, besin ve ilaç yükleme testleri, allerjen-spesifik immünoterapi ve ilaç desensitizasyonu sırasında da anafilaksi gelişebilir (14).

TANI

Anafilaksinin başlıca belirti ve bulguları ; deri ve mukoza kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntü, konjonktival eritem, göz yaşarması, dudak, dil, damak ve uvulada kaşıntı ve şişlik, burunda kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hapşırık, solunum yollarında kaşıntı, darlık hissi, disfoni, seste kabalaşma, kuru-sert öksürük, stridor, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, derin öksürük, hışıltı/bronkospazm (azalmış PEF) siyanoz, bulantı, kramp tarzında karın ağrısı, kusma, ishal, disfaji, göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, mental değışiklik, hipotansiyon, sfinkter kontrolünün kaybı, şok, arrest, ölüm hissi, huzursuzluk, zonklayıcı baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyondur (15-16).

Belirti ve bulgular allerjenle maruziyetten sonraki ilk 2 saat içinde gelişse de son 4-6 saat içinde kullandığı ilaçlar ve tükettiği besinlerin neler olduğu, olay gelişmeden önce böcek veya arı sokması olup olmadığı, olay egzersiz esnasında gelişti ise olayın olduğu yer (ev, iş, okul), egzersiz sırasında gelişmediyse olaydan önce sıcak, soğuşa maruziyet ve olayın cinsel aktivite sırasında gelişip gelişmediği sorulmalıdır.

Anafilaksi tanı kriterleri

Aşağıdaki 3 kriterden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde anafilaksi olasılığı çok yüksektir.

1. Akut olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği) ve aşağıdakilerden en az biri ;
 - a. Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı,bronkospazm, stridor, PEF(Zirve ekspiratuar akım) azalması, hipoksemi).
 - b. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. Hipotoni, senkop, inkontinans)
2. Hastanın olası bir allerjen ile karşılaşmasından sonra hızla (dakikalar-saatler içinde) aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması

KONUŞMA METİNLERİ

- a. Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği)
 - b. Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) / bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi) ,
 - c. Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
 - d. İnatçı gastrointestinal belirtiler (örn. kramp tarzında karın ağrısı, kusma)
3. Hasta için bilinen bir allerjen ile karşılaştıktan sonra (dakikalar-saatler içinde) kan basıncının düşmesi
- a. Bebek ve çocuklarda: Yaşa uygun sistolik kan basıncının düşüklüğü veya sistolik kan basıncında >30 düşme
 - b. Erişkinlerde: Kan basıncı $\%30$ düşme.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken başlıca patolojiler; vazovagal senkop, flushing yapan; feokromasitoma, medüller trioid ca, karsinoid sendrom, bozulmuş balık yenmesi sonucu oluşan histamin zehirlenmesidir. Vazovagal senkopu anafilaksiden ayıran en önemli parametre flushing yerine solukluk yapmasıdır. Karsinoid sendrom, feokromasitomada hipotansiyon yerine hipertansiyon beklenir. Serum tiptaz yüksekliği yapan sistemik mastositozis, bazı miyelodisplastik sendromlar, mast hücreli lösemi, ailesel alfa hipertriptazemi ve son dönem böbrek yetmezliği de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

LABARATUVAR BULGULARI

Şüpheli durumlarda Anafilaksi sırasında serum/plazma triptaz, plazma histamin ve 24 saatlik idrarda histamin ve histamin metabolitlerinin (N-metil histamin) ölçülmesi tanıya yardımcı olabilir. Plazma histamin düzeyi 5-10 dakika içinde yükselmeye başlar ve 30-60 dakika yüksek kalır. Histamin metabolitleri ise daha uzun süre yüksek kalabilmektedir. 24 saat idrar biriktirilerek histamin metabolitlerini saptamak mümkündür.

Anafilaksi sırasında bakılan en değerli laboratuvar parametresi serum triptaz düzeyidir. Serum/plazma triptaz düzeyinin anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan sonra en geç 3 saat içinde ölçülmesi önerilir (17). İlaç ve venom anafilaksilerinde çoğunlukla yükseklikten gıda anafilaksilerinde serum triptaz düzeyi yükselmeyebilir.

Serum triptaz düzeyi 30-60 dakika içinde pik yapar ve 5 saate kadar serumda saptanabilir.

Reaksiyon sırasında ölçülen triptaz düzeyinin bazal düzeye göre $\%20+2$ ng/ml artış göstermesi anafilaksi tanısını destekler. Serum triptaz düzeyinde artış, anafilaksi dışında, sistemik mastositozis, bazı miyelodisplastik sendromlar, mast hücreli lösemi, ailesel alfa hipertriptazemi ve son dönem böbrek yetmezliğinde de görülebilir. Bu nedenle anafilaksi tablosunun iyileşme döneminde serum triptaz düzeyinin normal ya da normal seviyeye yakın olduğunun gösterilmesi tanıda önemlidir. Serum triptazının iki alt tipi vardır(alfa-triptaz, beta-triptaz). Sistemik mastositozda alfa triptaz artarken diğer nedelerle olan anafilakside normal kalır. Bu yüzden sistemik mastositoz ilişkili anafilaksi ayırımında total triptaz(alfa+beta triptaz) / beta triptaz oranına bakılır. Oran 11 ng/ml üzerindeyse sistemik mastositoz düşündürür (18).

Anafilaksi tanısını doğrulamak, yeni atakları önlemek, duyarlı olunan durumu belirlemek için bazı provakasyon testleri yapılmaktadır. Bu testlerin pozitifliği kesin tanı koydurmadığı gibi negatif çıkması da anafilaksi tanısını ekarte ettirmemektedir (19).

Başlıca kullanılan yardımcı tanı testleri;

1. Allerjen deri testleri
 - Deri prik testi
 - İntradermal test (venom ve bazı ilaçlar için standardize edilmiştir)
2. Allerjene spesifik IgE düzeyleri

KONUŞMA METİNLERİ

3. Allerjen provokasyon testi

- Genellikle besinler veya ilaçlar ile yapılır
- Egzersiz
- Soğuk
- Sıcaklık
- Güneş ışığı

TEDAVİ

Anaflakside hızlı ve etkili tedavi oldukça önemlidir. Anaflaksi şüphesi varlığında hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, solunum yolu açılmalı, antijenle teması hemen kesilmelidir. Vital bulgular kontrol edildikten sonra hızlıca aşağıdaki tedaviler sırasıyla uygulanmalıdır.

Bacaklar gövde hizasından yukarıda olacak şekilde sırtüstü yatırılmalı ve havayolu açıklığı sağlanmalıdır. Aspirasyonu önlemek için yana yatar pozisyona getirilmelidir.

Verilmesi gereken ilk ilaç adrenalindir. Adrenalinin yetişkin dozu 0.5 mg; çocuk dozu 0.01 mg/kg'dır (maksimum doz 0,30 mg). Adrenalin uyluğun önyan tarafına (vastus lateralis kasına) intramüsküler (İM) yolla verilmelidir. Yakınmaların devam etmesi halinde adrenalin dozu 10-15 dakika ara ile birkaç kez tekrarlanmalıdır (20).

İM yolla verilen adrenaline rağmen hipotansiyon ve solunum sıkıntısının devam etmesi halinde adrenalin intravenöz (İV) yolla infüzyon şeklinde verilebilir. Erişkinde 2-10 µg/dk, çocuklarda 0,01-1 µg/dk infüzyon şeklinde verilebilir. Adrenalin dozu tansiyon durumun göre artırılıp azaltılabilir (21).

Hastaya hızlıca damar yolu açılır ve 10 dakikada 10-20 ml/kg olacak şekilde serum fizyolojik başlanır. Serum fizyolojik dozu hastanın tansiyonuna göre 100 ml/kg a kadar artırılabilir.

Adrenalinden sonra olmak koşulu ile oral, İM veya İV (3-4 dakikada) yollardan H1 antihistamin verilir. Difenhidramin 1mg/kg (maksimum 50 mg) verilir. Gerektiğinde 4-6 saate bir tekrarlanır.

Bronkospazm varlığında salbutamol nebulizatör ile veya inhaler yolla 2,5 mg verilir. 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlanabilir.

Ranitidin, 1mg/kg (maksimum 50 mg), damar yolundan verilir.

2 mg/kg (maksimum 50 mg), metilprednizolon, oral/İM/ İV yavaş infüzyon ile verilir. Doz gerekirse 6 saate bir tekrarlanır.

Beta-blokör kullanma öyküsü olanlarda glukagon, yetişkinlerde 1-5 mg, çocuklarda 20-30 µg/kg, maksimum 1 mg ve en az 5 dakikadan uzun sürede gidecek şekilde İV yolla verilmelidir. Ardından glukagon 5-15 µg/dakika, İV infüzyon olarak devam edilir (22).

Hipotansif şok olması halinde dopamin 2-20 µg/kg/dk hızında ve kan basıncı kontrol edilerek verilmelidir.

Anaflaksi tedavisi verilen hastalarda izlem süresi hastanın kliniğine göre değişmektedir. Bifazik anaflaksi riski göz önüne alınarak en az 6-8 saat gözlem önerilmektedir. Dolaşım bozukluğu gelişen hastalarda 12-24 saat gözlem önerilmektedir (23). Klinik bulguları tamamen düzelen hastalar kısa süreli kortikosteroid ve antihistaminik ile taburcu edilebileceği görüşü yaygın olsada bu konu tartışmalıdır. Bu karar hastanın kliniği ve başvuru şekli göz önüne alınarak verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J 2020; 13:100472.
2. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54:366.

KONUŞMA METİNLERİ

3. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
4. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1027-39.
5. Lee S, Bashore C, Lohse CM, Bellolio MF, Chamberlain A, Yuki K, et al. Rate of recurrent anaphylaxis and associated risk factors among Olmsted County, Minnesota, residents: A population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:655-60.
6. Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008;28:581-89.
7. Kalesnikoff J, Galli SJ. Anaphylaxis: mechanisms of mast cell activation. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:45-66
8. Lieberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson N, Busse W, Bochner, B, Holgate S, Simons FE, Lemanske R (eds). *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: MosbyElsevier, 2009:1027-1049.
9. Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Kristensen T, Moller MB, Vestergaard H, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017 May 19. doi: 10.1111/all.13207.
10. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multicentre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-77.
11. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-76.
12. Thong BY, Yeow-Chan. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:619-28
13. Berges-Gimeno MP, Martin-Lazaro J. Allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: is newer better? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:35-40.
14. *Allergy Clin North Am* 2007;27:213-30. 71. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-S148.
15. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-76.
16. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691-98.
17. Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1660-62.
18. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
19. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
20. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:451-52.
21. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-73.
22. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on betablockers. *Emergency Medicine Journal* 2005;22:272-73.
23. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.

KONUŞMA METİNLERİ

YOĞUN BAKIMDA DELİRYUM VE TEDAVİSİ

SERKAN ÖZEN

ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR HASTANESİ, YOĞUN BAKIM VE GENEL CERRAHİ UZMANI

GİRİŞ

Yoğun bakım sendromu, yoğun bakım psikozu, akut konfüzyon durumu, akut beyin sendromu diye pek çok isimle anılan deliryum, terminoloji kargaşası ve tanı zorluğu nedeniyle yakın döneme kadar karmaşık kalmış bir konudur (1). Deliryum kelimesi Yunanca "saçma konuşmak" anlamına gelen "Leros" kelimesinden ve Latince "izin dışında çıkmak" anlamındaki "delirare" veya "delirare decedere" kelimelerinden köken almaktadır (2).

DELİRYUM TANISI KOYMAK

Deliryum tablosu, morbidite ve mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğundan tanısını koymak ve tedavisine başlamak, risk faktörlerini belirlemek ve deliryum tablosundan "kaçınmak" oldukça önem taşımaktadır. Deliryumun tanımında altın standart; tüm diğer psikiyatrik tanıların da sınıflandırıldığı, uluslararası kılavuz olan, "Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-V)" kriterleridir:

- Dikkat (belli bir konu üzerine odaklama, sürdürme veya yeni bir konuya kaydırma yeterliliğinde azalma) ve ayırımında olma bozukluğu (çevreye yöneliminde azalma). (KARDİNAL ÖZELLİK)
- Oluşan bozukluk kısa süre içerisinde gelişir ve gün içinde dalgalanma eğilimi taşır.
- Bilişte ek bir bozukluk (örn. bellek, yönelim, dil vb) mevcuttur.
- Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen veriler, bu bozukluğun genel tıbbi durumun, madde etkisi ya da yoksunluğunun, bir toksinin, doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğunu gösterir.
- E. A ve C, başka bir nöro-bilişsel bozukluk ile daha iyi açıklanamaz ve hasta komada ise bu tanı konmaz.

DELİRYUM TIPLERİ

Deliryum, birkaç saat ve gün ile sınırlandırıldığında akut, haftalar ve hatta aylar söz konusu olduğunda kronik deliryum olarak adlandırılabilir. Hiperaktif ve hipoaktif deliryum olmak üzere deliryum tablosunun iki klasik tipi mevcuttur. Hiperaktif deliryumda hasta uyarılara karşı aşırı duyarlıdır ve psikomotor aktivitesi artmıştır. Bu tablo genellikle ilaç yoksunluklarında görülür. Düşmelerle sonuçlanabilen ortamdaki kaçma çabası, kateterlerin, damar yollarının, oksijen tüplerinin vb çekilmesi ile kendini gösterebilen tıbbi cihazlardan kurtulma çabası, bağırma, çağırma, şikayet, küfür etme, anlamlı/anlamsız söylenmeler, insanlara saldırma, düşme ile sonuçlanabilen hiperaktif deliryumun davranışsal örnekleri arasında sayılabilir. (3) Hipoaktif deliryumda ise hastada duyarlılık ve psikomotor aktivite azalmış olarak görülür. Depresif, letarjik, katatonik vb durumlarda olabilir. Bir hasta aynı gün içinde hem hiperaktif hem de hipoaktif deliryum tablosuna girebilir ve bu durum mikst tip olarak da adlandırılabilir (3). Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların %94'ünde hipoaktif deliryum gözlenirken, %6'sında hiperaktif deliryuma rastlandığı bildirilmiştir (4).

İNSİDANS

Deliryum tanısını koymak için çok farklı yöntemler ve araçlar olduğu için görülme sıklığı yayımlanan çalışmalarda %40-80 oranında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (2). Yoğun bakıma yatışının ilk ikinci üçüncü gününde en sık görülmeye başlar ancak tablonun ne zaman bittiği net olarak belli değildir.

DELİRYUM RİSK FAKTÖRLERİ

Deliryumun risk faktörlerinin daha kolay akılda kalması için kısaltmalar kullanılmıştır. IWATCHDEATH ve DELIRIUM. (5)

I – Infection (Enfeksiyon)

W – Withdrawal (Çekilme)

A- Akut Metabolik

KONUŞMA METİNLERİ

- T – Travma/ağrı
- C – Central nervous system pathology (Santral sinir sistem patolojisi)
- H – Hipoksi
- D – Deficiency (Vitamin B12, tiamin eksikliği)
- E – Endokrin patolojileri
- A – Akut vasküler (hipertansiyon, şok)
- T – Toksinler/ilaçlar
- H- Heavy metals (Ağır metaller)
- D – Drugs (İlaçlar)
- E – Elektrolit ve fizyolojik anomaliler
- L – Lack of drugs (Çekilme)
- I – Enfeksiyon
- R – Reduced sensory input (körlük, sağırılık gibi uyarı eksikliği)
- I – İntrakraniyal patolojiler (Serebrovasküler olay, menenjit, nöbet)
- U – Üriner retansiyon ve/veya fekal impakt
- M – Myokardiyal patolojiler (Myokard infarktüsü, aritmi, Konjestif kalp yetmezliği)

Deliryum ile İlişkili Sık Kullanılan İlaçlar

- Benzodiazepinler
- Opiatlar (özellikle meperidin)
- Antikolinergikler
- Antihistaminikler
- H2 reseptör blokörleri
- Antibiyotikler
- Kortikosteroidler
- Metoklorpropamid

DELİRYUM PATOFİZYOLOJİSİ

Deliryumun patofizyolojisi tam olarak anlaşamamış olmakla birlikte, birkaç hipotez mevcuttur.

- Nörotransmitter dengesizliği : Dopamin (fazlalığı), asetilkolin (rölatif azlığı), Gamma-aminobütirik asit (GABA), serotonin, endorfin, norepinefrin ve glutamat (6-7).
- İnflamatuar mediatörler: Tümör nekrozis alfa – TNF-alfa, İnterlökin-1, IL-1 ve diğer sitokinler ve kemokinlerin santral sinir sistemi endotelinde yaptığı hasar, trombin formasyonu ve mikrovasküler fonksiyonda bozulmalar deliryuma yol açtığı için suçlanmıştır. (7).
- Azalmış oksidatif metabolizması
- Büyük nötral aminoasitler: Triptofan ve tirozinin alımının artması santral sinir sisteminde serotonin, dopamin ve norepinefrini arttırarak deliryuma yol açtığı hipotezi mevcuttur.

DELİRYUM DEĞERLENDİRİLMESİ

Yoğun bakımda konfüzyonun değerlendirilmesi amacıyla Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyonun Değerlendirme Ölçeği (YBÜ-KDÖ) [The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)] de geliştirilmiştir(8). Bu ölçeğin İngilizce orjinalinin sensitivitesi %93-100, spesifisitesi %98-100 ve güvenilirliği K= 0.96 olarak bildirilmiştir (8). Görsel dikkat dizileri testinde, hastaya beş tane resim üçer saniye ara ile gösterilir, daha sonra on tane resim (beş tanesi yeni, beş tanesi daha önce gösterilen resimler) gösterilir ve arasından daha önceki resimleri hatırlaması istenir. Bu testte sekizden az doğru cevap verilmesi deliryum lehine değerlendirilir. YBÜ-KDÖ'de iki maddenin pozitif olması ve üçüncü veya dördüncü maddelerden birinin olmasıyla deliryum tanısı konabilmektedir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği (YBÜ-KDÖ).

1. Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci açılıp, kapandı mı?
 - Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu?
 - Son 24 saatte bilinci açılıp, kapandı mı? Uygunsuz davranışının düzelip, kötüleştiği oldu mu?
 - Sedasyon skalası veya koma skalası (Glasgow koma skalası) değerleri son 24 saat içinde değişti mi?
2. Dikkat bozukluğu
 - Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu?
 - Hastanın dikkatini sürdürmekte veya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı?
 - Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu?
 - » Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız (bir harfi bir saniyede okuyun).
 - LTPEAOAICTDALAA
 - ANIABFSAMRZEOAD
 - PAKLAUCJTOEABAA
 - ZYFMUSAHEVAARAT
 - Sekizden fazla doğru cevap verdi mi?
3. Düşünce organizasyonunun bozulması
 - Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu, düşünce içeriği konudan konuya atlama şeklinde mi?
 - Hasta ventilatörde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu?
 - » Taş suda yüzer mi?
 - » Denizde balık var mı?
 - » 1 kg 2 kg'dan daha mı ağırdır?
 - » Çivi çakmak için çekiç kullanabilir misiniz?
 - Hasta soruları izleyebiliyor, aşağıdaki komutlara uyabiliyor mu?
 - » Düşüncelerinizde karışıklık, düzensizlik var mı?
 - » Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden, hastanın görebileceği mesafede iki parmağını kaldırır)
 - » Aynı hareketi öbür elinizle yapın
4. Kapanmış bilinç düzeyi
 - Aşırı alert
 - Letarjik (uykulu fakat hemen uyandırılabilir, çevresinde olup bitenlerin bazılarının farkında değil)
 - Stupor (zorla veya tekrarlayan stimuluslarla uyandırılıyor, çevresinde olup bitenlerin çoğunun veya hiçbirisinin farkında değil)
 - Koma (uyandırılmıyor)

DELİRYUM TEDAVİSİ

Deliryumun tedavisinde, farmakolojik tedaviden daha önemli olan diğer parametreler mevcuttur.

Fizyolojik destek: Sıvı-elektrolit dengesizliğini düzenlemek, beslenme, vücut ısısını normalize etmek, normal uyku-uyanıklık siklusunun sağlanması, kan şekeri, kan basıncı, oksijenizasyonun normalize edilmesi, mobilizasyonun sağlanması

İletişim: Hastaya ismiyle hitap edilip, günün tarihinin ve saatinin güncel olarak bildirilmesi, nerede olduğunun,

KONUŞMA METİNLERİ

hangi hastanede yattığının belirtilmesi, tedavi konusunda bilgilendirilme yapılması, kısa kolay cümlelerle ve ses tonuna dikkat ederek konuşulması, hastanın dinlenmesi, güven verilmesi çok önemlidir.

Çevre ışıklandırılması ve ses düzeyi: Yoğun bakım özellikle geceleri daha loş ışıklandırılmalı, ses düzeyleri minimuma indirilmelidir. Çoğu yoğun bakımda pencere olmadığından ya da hastanın yüzü dışarıya dönük olmadığından gündüz/gece oryantasyonu ışıklandırma ile sağlanmalıdır. Hastaya bağlı tüm cihazlar, kateterler, vb anlatılmalıdır. Kişisel müzik dinlendirilebilir, odalarda televizyon varsa, gündüzleri istenilen programlar açılabilir, gece kapatılmalıdır. Konfüze hastalara kişi-yer-zaman oryantasyonu sürekli yapılmalı, kendi evinden temizlik ve sterilizasyona dikkat edilerek eşyalar getirilebilir, hasta yakınları ile konuşularak hastanın başında bekletilebilir.

Psikososyal destek: Hastanın ne durumda olduğu sorulmalı, psikiyatri konsültasyonu ile desteklenmelidir. Duygudurumu dinlenmeli ve ona göre destek sağlanmalıdır. Hastaya düşünceler ile değişebilecek komutlar değil, kısa ve net komutlar verilmelidir.

Farmakolojik Tedavi:

Deliryumun farmakolojik tedavisinden önce halihazırda verilen ilaçların hepsi ayrı ayrı kontrol edilmeli ve yan etkileri/deliryuma yol açma üzerinden değerlendirilmeli ve gerekirse doz azaltımına ya da değişikliğe gidilmelidir.

Deliryum tedavisinde halen ilk basamak tedavide tipik antipsikotik ilaç olan "haloperidol (Nörodol)" kullanılmaktadır. Doz olarak 0.5 mg-1 mg her 12 saatte bir po/im olarak verilebilir (her 4-6 saatte bir duruma göre tekrarlanabilir). İntramüsküler yapılacaksa, yapılan bölge, o bölgenin kanlanması ilaç etkisinin başlangıcını ve etki süresini etkileyecektir. Damla formu olarak her 10 damla 1 mg a eş değerdir. Yan etkileri olarak ekstrapiramidal etkiler görülebilir ve düzeltilmiş Qt aralığını uzatabilir.

Diğer basamaklarda *atipik antipsikotikler* kullanılabilir.

- *Risperidon (Risperdal):* 0,5-1 mg/gün
- [Deliryumda sınırlı bilgi mevcuttur, ekstrapiramidal yan etki gösterebilir]
- *Olanzapin (Zyprexa):* 5-10 mg/gün
- [Metabolik sendroma yol açabilir, demans hastalarında mortaliteyi arttırabilir]
- *Ketiapin (Seroquel):* 25-400 mg/gün
- [Daha sık kullanılır, daha fazla sedasyon yaratabilir]

Benzodiazepinler, deliryumu şiddetlendirebildiğinden kullanımından kaçınılmalıdır. Midazolam deliryuma neden olabilir. Benzodiazepin ve alkol çekilme sendromunda ise *lorazepam (Ativan)* kullanılabilir (0,5- 3 mg/gün). Yine de deliryumu kötüleştirebileceği, paradoksik ajitasyona neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Ağrı da deliryum tablosunu egzajere edebileceğinden hem sedatif hem de analjezik olan *morfin sülfat* kullanılabilir ancak histamin deşarjı olabileceği akılda tutulmalıdır. *Fentanil* hem sedasyon hem de analjezi sağlayabileceğinden kullanılabilir ancak narkotik analjeziklerin oluşabilecek yan etkilerinden korunma amacıyla böbrek fonksiyon testlerine de dikkat ederek *ketorolak* gibi *non-steroid antiinflamatuvar* ilaçlar da pür analjezik olarak kullanılabilir.

Yüksek selektif alfa-2 adrenerjik reseptör agonist olan deksmetomidin yaygın çapta kullanılmaya başlanmıştır, anksiyolitik, analjezik ve sedatif etkiler gösterir ancak deliryum üzerindeki etkisi açısından daha ciddi araştırmalara ihtiyaç gerekmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda anti-depresanlar ve melatonin agonistlerinin kullanımı da yaygınlaşmıştır. Ancak henüz sonuçlar belli değildir. [5]

SONUÇ

Deliryum yoğun bakım morbidite ve mortalitesi ile bağımsız ilişkilidir. Deliryumdan sonraki tabloda sekelsiz iyileşme, koma ve ölüm, geçici süreçte affektif, duygudurum bozukluğu sonrasında tam iyileşme, kalıcı bilişsel fonksiyon bozukluğuna kadar geniş bir yelpazede sonuçlanabilir. Deliryumdan korunmak tedavinin en önemli basamağıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

KAYNAKLAR

1. Tullmann DF. Assessment of delirium: Another step forward. Crit Care Med 2001;29:1481-3.
2. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM. Early recognition of delirium: Review of the literature. J Clin Nurs 2001;10:721-9.
3. Rapp CG, Menten JC, Titler MG. Acute confusion/delirium protocol. J Gerontol Nurs 2001;27:21-33.
4. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med 2001;27:1892-900.
5. Vincent JL, Textbook of Critical Care, 7th Edition,
6. Trzepacz PT. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. Psychiatr Clin North Am 1996;19(3):429-448.
7. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in intensive care unit. Crit Care Clin: 2008; 24(1):45-65
8. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) JAMA 2001;286: 2703-10.

KONUŞMA METİNLERİ

OBEZİTENİN CERRAHİ TEDAVİSİ

BARIŞ BAYRAKTAR

KOCAELİ SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır.

Erkek: % 15-20; >% 25= Obezite

Kadın: % 25-30; >% 30= Obezite

WHO 2008 yılı: 1 500 000 000 fazla kilolu
500 000 obez

WHO 2015 yılı: 2 300 000 000 fazla kilolu
700 000 obez

Taş devrinde Savunma - mücadele gücü - kuvvet

Sonraki dönemlerde Güzellik - başarı - otorite - iktidar

20. Yüzyılda Komplikasyonlara neden olan yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkileyen Kronik bir hastalıktır !

Vücut Yağ Oranı

Erkek	VYO = % 12-20
Kadında	VYO = % 20-30

VYO = 1.2 (BKİ) + 0.23 (Yaş) - 10.8 (Cinsiyet) - 5.4

(Cinsiyet erkek için 1, kadın için 0)

Deurenberg P ve ark. Br J Nutr 1991; 65:105-114

Kategori	Vücut Adipözitesi (%)	
	Kadın	Erkek
Normal	20 - 30	12 - 20
Sınır	31 - 33	21 - 25
Obezite	> 33	> 25

KONUŞMA METİNLERİ

Obezitenin değerlendirilmesi

Vücut kütle indeksi=VKI (Kg / boy m ²)	
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Fazla kilo	25 – 29,9
Obez	30 – 34,9
1. Derece	35 – 39,9
2. Derece	> 40
3. Derece	

YAĞ DAĞILIMI İÇİN BKİ İYİ BİR ÖLÇÜT MÜDÜR?

1.72 metre **Ht** 1.72 metre

84 Kg **Wt** 84 Kg

28.4 **BMI** 28.4

(a) (b)

?
THINK

Which of these men is at risk of ill health and why?

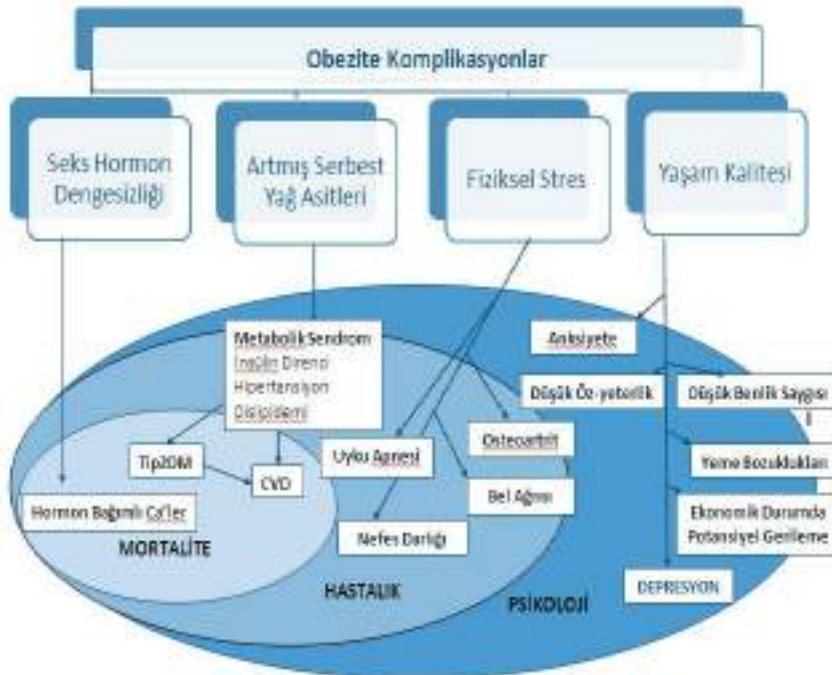
Yaş?

Cinsiyet?

Vücut yapısı?

İrk?

Obezite Komplikasyonlar



KONUŞMA METİNLERİ

Yağ Dağılımının Değerlendirilmesi

Santral Obezite Kriterleri

Bel/kalça oranı:

Erkeklerde	> 0.95
Kadınlarda	> 0.80

Bel çevresi ölçümü:

	Risk
Erkeklerde	> 94 cm
Kadınlarda	> 80 cm

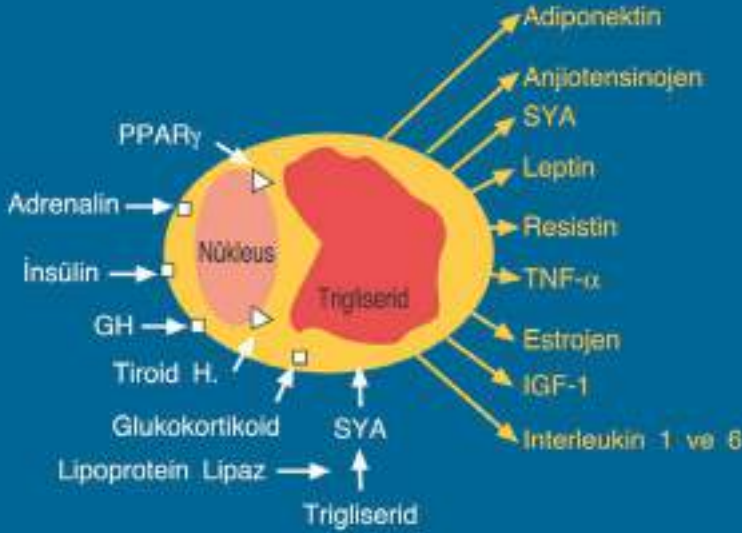
Yüksek Risk
>102 cm
> 88 cm

Leen MEJ ve ark. Lancet 1990; 351:853-6

Neden abdominal yağlanma ?

Karaciğer ve diğer organları çevreleyen ve visseral yağda denilen bu doku metabolik olarak oldukça aktiftir.

Bir Endokrin Hücre: Adiposit



- Obezite en çok Diyabet riskini arttırır
- İnsülin rezistansı ve insülin hipersekresyonunu arttırır
- Metabolik sendromu ve sonuçta Ateroskleroza arttırır

Metabolik Cerrahi endikasyonları

- 18-60 yaş arasında
- BMI ≥ 40 kg/m²
- BMI 35-40 kg/m² + co morbidite (DM, metabolik hastalık, KRH, şiddetli eklem sorunları, psikolojik problemler)
- > 60 yaş

KONUŞMA METİNLERİ

- Yaşlı hastalarda cerrahi yaşam süresini arttırmaya da yaşam kalitesini arttırdığı için önerilir
- Endikasyonları diğer hasta grubu ile aynıdır

Metabolik Cerrahi ve Tip 2 DM

- Tip 2 DM geri döndürülebilir bir hastalıktır
- Bariatrik cerrahi T2 DM u remisyona soktuğu açıkça gösterilmiştir
- BMI > 35 kg/m² olan hastalarda Beta hc fonksiyonlarının iyileşmesine katkıda bulunur. Böylece T2 DM kısmi ya da tam remisyona uğrar
- Preop'a göre PO
- insülin dozu ≤ %25
- oral antidiyabetik dozu ≤ %50
- HBA1C değeri 3 ay içerisinde < %7 azalır

Kontrendikasyonları

- Yeterli medikal tedavinin olmaması
- Unstabil psikiyatrik hastalıklar, şiddetli depresyon, yeme ve kişilik bozuklukları, psikiyatri tavsiyesi olmayan obez hastalar
- Alkol veya uyuşturucu bağımlıları
- Kısa süre önce hayatı tehdit eden hastalık geçirmek
- Uzun süre takip edilemeyecek hastalar
- Aile ve sosyal desteği olmayan hastalar

Kısmen Metabolik Cerrahi

Table 7.1—Treatment for overweight and obesity in type 2 diabetes

Treatment	BMI category (kg/m ²)			
	23.0* or 25.0–26.9	27.0–29.9	27.5* or 30.0–34.9	35.0–39.9
Diet, physical activity, and behavioral therapy	†	†	†	†
Pharmacotherapy		†	†	†
Metabolic surgery			†	†

*Cutoff points for Asian American individuals.
†Treatment may be indicated for selected motivated patients.

Hangi Metabolik Cerrahi

- BMI
- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut yağ dağılımı
- T2 DM
- Dislipidemi
- Düşük IQ
- Belirgin hiatal herni
- GERD
- Yeme bozuklukları
- Emilim bozuklukları

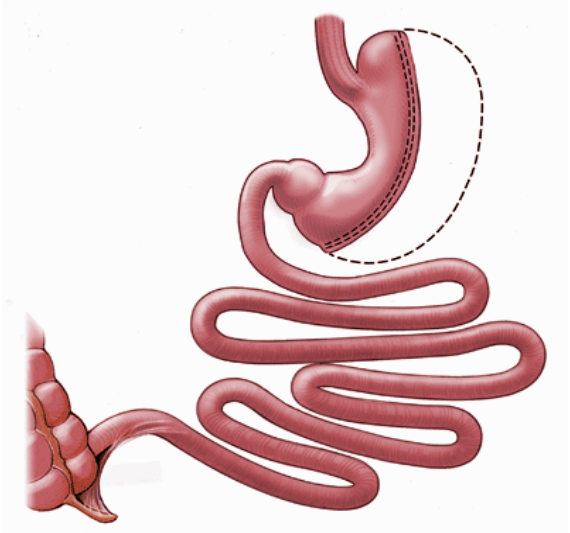
KONUŞMA METİNLERİ

Cerrahi seçiminde önemli parametrelerdir.

Ameliyatlar kabaca iki ana grup

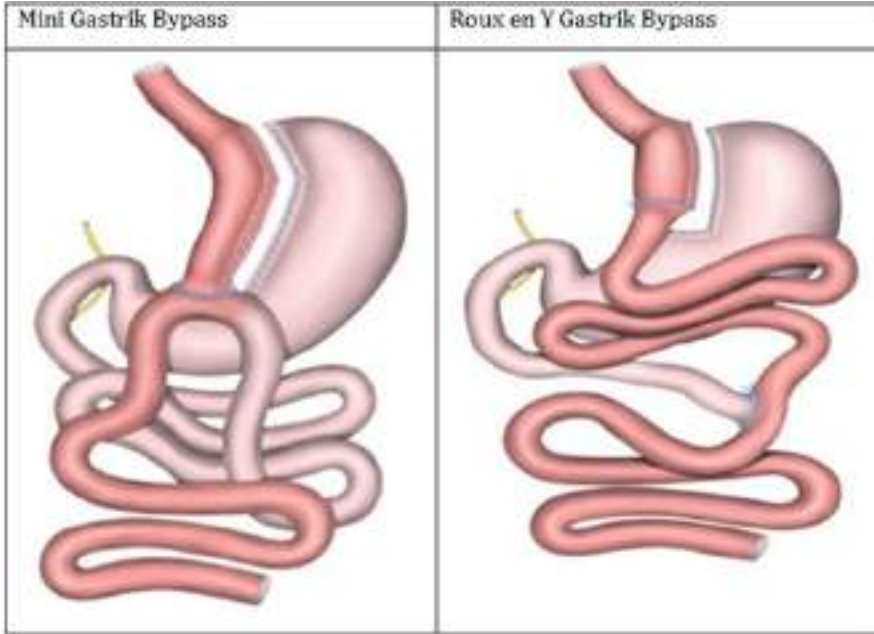
- Hacim kısıtlayıcı ameliyatlar
- Emilimi azaltan ameliyatlar
- Kısmen hatalı ?

Sleeve Gastrektomi



Hepsinin hormonal etkileri de vardır

- Ghrelin
- Leptin
- GLP 1
- Oksintomodulin
- PP-Y

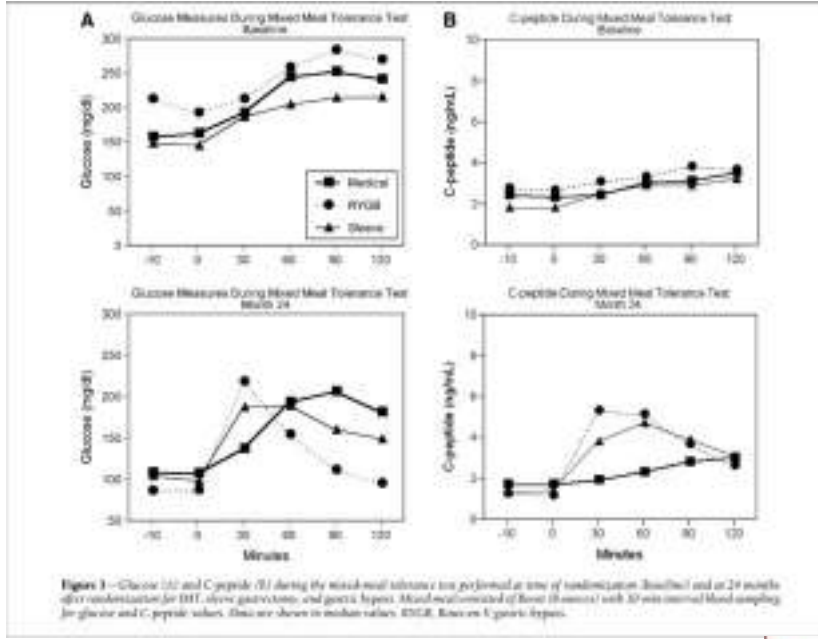


Hangi ameliyat daha iyidir, ya da daha etkilidir?

- Bu biraz karışık bir konu gibi..
- En iyi ameliyat sorusunun tek doğru cevabı hastaya uygun seçilen ameliyat en doğrusu
- Her hastada her ameliyat aynı başarıyı gösteremez
- Ameliyat kararını verirken birçok faktörü ile Örneğin yeni çalışmalarda tüp mide ameliyatının Tip 2 diyabet tedavisinde 5 yıldan uzun vadede kalıcı olamadığı anlaşıldı

0 halde, 20 yıldır diyabeti olan, insülin kullanan hastada tüp mide ile diyabeti çözeceğini iddia etmek ????

KONUŞMA METİNLERİ



Metabolic Effects of Bariatric Surgery in Patients With Moderate Obesity and Type 2 Diabetes

Analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment

Sargenta R, Kashyap, M.D., Deepak J., Bhatt, M.D., MPH, Kathy Wolak, MPH, Richard M. Whitabe, Ph.D., Muhammad Asad-Ghani, M.D., Ph.D., Beth Abouk, R.N., Cassie E. Pothier, M.P.H., Stacy Berthier, M.D., Steven Abrams, M.D., Manjula Gupta, Ph.D., John P. Kirwan, Ph.D., Philip R. Schauer, M.D.

Diabetes Care
Volume 36: 2170-2182
August 2013

Diabetes Care
American Diabetes Association

Metabolik Cerrahi güvenli mi?,

Erken Komplikasyonlar

- Kanama
- Duodenal güdükte sızıntı
- Anastomoz kaçağı
- Obstrüksiyonlar

Geç komplikasyonlar

Dumping sendromu Marjinal ülser
Gastrojejunokolik fistüller Afferent loop sendromu
Efferent loop sendromu Gastroparezi
İntestinal fıtıklaşım Alkalen reflü gastrit
Nutrisionel /metabolik problemler. Roux sendromu

Ameliyat sonrası beslenme

1. hafta berrak sıvı
2. hafta sıvı (veya +/- püre)
- 3.-4. hafta da püre gıdadan oluşan bir diyet

(Stapler yani dikiş hattının iyileşmesi ve komplikasyon yaşanmaması için zorunlu bir diyet)

KONUŞMA METİNLERİ

Bu cerrahi kaç yıldır yapılıyor?

- İlk metabolik cerrahi ameliyatı

Jejunoileal by pass - Şiddetli hiperlipidemi,

Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. Ann Surg. 1954;140:439-48.6

- İlk Laparoskopik Sleeve gastrektomi

1988 Duodenal Switch in parçası olarak açık

1999 Laparoskopik Sleeve

- İlk Roux en Y gastrik Bypass

1960

Ameliyat sonrası uzun dönem

- Saç dökülmesi (2.ay başlar ortalama 6.ay biter)
- Osteoporoz
- Vitamin eksiklikleri (özellikle yağda çözünen ve emilmesi için mide asidi gereken)
- Mineral eksiklikleri

Takip

- Başarı için ameliyattan sonra sağlıklı beslenme alışkanlıklarının sürdürülmesi, düzenli egzersizin yaşam tarzına eklenmesi ve psikolojik yönden de yeme bozukluğuna karşı destek alınması +
- Yoksa ameliyat tek başına başarıyı -
- Ancak kurallara uyulduğunda fazla kiloların neredeyse tamamının verilmesi ve korunması+

Sonuç

Obezite cerrahisi mucizevi bir çözüm değildir, bir değişim sürecinin en büyük basamağıdır.

- Başarıyı belirleyecek olan hastanın sağlıklı yöndeki bu değişime uyumudur
- Hangi yöntemi uygularsanız uygulayın, obeziteyi de diyabeti de % 100 çözmek mümkün değil
- Hasta sağlıklı yeme alışkanlıklarını geliştirmedikçe, yediği gıdaları titizlikle seçmedikçe, egzersizi hayatına katmadıkça bunu garantileyebilecek bir yöntem yok

Kaynaklar

1. Obesity and overweight . WHO | World Health Organization. 9 June 2021
2. PR Schauer, G Mingrone, S Ikramuddin et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes - Diabetes Care, 2016 - ADA
3. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. ADA
4. Nicola Di Lorenzo, Stavros A. Antoniou, Rachel L. Batterham, Luca Busetto, Daniela Godoroja, Angelo Iossa, Francesco M. Carrano, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc. DOI 10.1007/s00464-020-07555-y
5. Volkan Yumuk, Constantine Tsigos, Martin Fried, Karin Schindler, Luca Busetto, Dragan Micic and Hermann Toplak. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015 Dec; 8(6): 402-424. Published online 2015 Dec 5. doi: 10.1159/000442721

KONUŞMA METİNLERİ

BİLİM ÖLÇÜTLERE GİRİŞ, TARİHÇE VE ÖNEMİ

GÖKHAN TAZEGÜL

POLATLI DUATEPE DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI, ANKARA/TÜRKİYE

Bilimsel yayıncılık ve bilimsel dergilerin tarihi, yaklaşık 350 yıl önce yayın hayatına başlayan ve yayın hayatına başlangıç tarihleri arasında sadece 2 ay bulunan "Journal des sçavans" ve "Philosophical Transactions of the Royal Society" isimli dergilere kadar uzanmaktadır (1). Bu dergilerde yayıncılık anlayışı, modern bilimsel yayıncılık anlayışımızdan çok uzaktır. Örneğin, modern peer-review yani bilimsel hakemlik anlayışımız yerine, bu dergilerde hakemlik süreçleri doğrudan editörler veya editör kurulları tarafından gerçekleştirilmekteydi. "Philosophical Transactions of the Royal Society" isimli dergide bu hakemlik süreçlerinin ilk yayınlardan beri olduğu bilinmekle beraber, 19. yüzyıl sonunda dergi kurulu dışında hakemlik "external peer-review" sistemi oluşmaya başlamış, ve 20. yüzyılın ortalarına doğru, 2. Dünya Savaşı'nın sonlanmasından sonra bir standart haline gelmiştir (2).

Bibliometrikler, bir hesaplama metodu olarak bilimsel kitapları veya yazıların, bilimsel içeriklerini ve etkisini incelemeyi hedefleyen istatistiksel metodlar toplamı olarak tanımlanır. Özellikle 2. Dünya Savaşı'nın sonlanmasının ardından gelen 15 yıllık süreçte büyük bilim projelerinin yayınlanmasına yetişemeyen dergiler nedeni ile oluşan "dergi krizi" dönemi ve verilerin dijitalizasyonunun başlaması ile etkisi artmakla beraber, bibliometrikler geç 19. yüzyıl döneminde ortaya atılan bir kavram olarak önümüze çıkmaktadır (3).

Tıpla birlikte bilimin sanayileşmesi, mikrofilm arşivleri gibi kayıt arşivlerinin oluşturulması ve internet çağının yükselişi ile dijitalizasyon, artan yayın ve dergi sayılarını etkin bir şekilde analiz etme, anlama, nitelendirme ve ölçme ihtiyacına yol açmıştır. Bunlara ek olarak, 1940'lı yıllarda ortaya atıldığı düşünülen ve yıllar içerisinde kuvvetlenen yayıncıya veya yok ol "publish or perish" akademik anlayışının yaygınlaşması, bilimin kantifiye bir metodla değerlendirilme ihtiyacını doğurmuştur (4). Artan bu ihtiyaç, hem yazarların makale gönderimi için dergilerin seçilmesi, hem araştırmacıların etki ve yeterliliklerinin ölçülmesi, finansal destek kurumları açısından desteğin yönlendirilmesi ve kütüphanelerin abonelik satın alınması gibi birçok amaca yön verecek şekilde önemlidir. Bu ihtiyaca yanıt olarak doğan, bibliyometri ve informetrinin bir birleşimi ve bir alt alanı olan scientometrics, tıbbi yayıncılıkta, araştırmacıların, makalelerin ve/veya dergilerin literatüre katkılarının kalitesi veya "etkisini" hesaplamak için, genellikle atıf sayısını içeren çeşitli yöntemler uygular. Bu farklı hesaplamalar yazar, makale veya dergi düzeylerinde yapılabilir.

Hem artmış olan yayın sayılarından kaliteli olanları seçmek, hem de bu seçilen yayınlar arasında birbirleri ile atıf ilişkilerini ve sayılarını takip etmek amacı ile, kaliteli bilimsel yayınları içerme planı ile Eugene Garfield'in kurduğu Institute for Scientific Information (ISI) bünyesinde, ülkemizde de en çok bilinen ve önem verilen Web of Science'in bir parçası olan 3 farklı atıf indeksi oluşturulmuştur. 1964'te Science Citation Index (SCI), 1956'da SSCI (Social Science) ve 1975'te AHCI (Arts & Humanities) atıf indeksleri oluşturulduktan sonra, modern scientometrics'in en bilinen ölçütü dergi etki faktörü "journal impact factor" (JIF), 1975'ten beri indekslenen her dergi için yıllık Journal Citation Reports'ta raporlanmaya başlamıştır. JIF'in bugün tıp alanındaki makale ve dergilerin kalitesinin önemli bir ölçüsü olduğu konusunda şüphe yoktur (5,6). JIF günümüzde o kadar güvenilir bir ölçüt olarak görülmektedir ki, yağmacı dergilerin sitelerinde başka isimlerle sahte JIF'ler uydurmaktadırlar. Şu anda Clarivate Analytics adlı bir şirket tarafından satın alınmış olan Web of Science'in bir parçası olan SCI-Expanded dergiler için hesaplanan JIF, bu formüle göre kolayca hesaplanır:

Ancak, JIF'in de bir ölçüt olarak zayıf tarafları vardır ve dergilerin JIF'i arttırmaya yönelik politika takındıkları, bunun da yayınlanan yazıların kabul oranlarını etkilediği bilinmektedir. Dahası, bu hesaplamadaki "alıntı yapılabilir" öge sayısının ve atıfların halka kapalı olması tartışmaya açık bir durum oluşturmaktadır (7).

Farklı atıf indeksleri oluşturulması, farklı şirketlerin atıf indeksleri ve hesaplama metodları kullanması ve mevcut

KONUŞMA METİNLERİ

eleştirilere yanıt verme arzusu, bununla beraber teknolojik gelişmeler yeni hesaplama metodlarının doğmasına da sebep olmuştur. Benzer hesaplama mantığı ile hesaplanan ve Web of Science yerine Scopus veritabanını temel alan CiteScore (CS) (8), 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 sistemini baz alan Eigenfactor score (ES) (Web of Science verisine dayanan) ve SCImago Journal Rank (SJR) (Scopus veri tabanına dayanan) (9,10) indeksleri de dergilerin etkilerini ölçmek için kullanılan araçlar arasında yer alırlar. ES ve SJR gibi metodların üstünlükleri ise, disiplinlerarası karşılaştırmaya olanak sağlamasıdır. Alternatif ölçüm metodların Hirsch (h)-indeksi (HI) ise, yazar düzeyinde değerlendirilen bir ölçüttür ve hem üretilen makalelerin sayısını hem de söz konusu makalelerin etkisini ölçmesi ile özgündür. Ancak, 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 (11). Altmetrics ise, atıflar yerine 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-webometric yaklaşımdır (12).

Bilimölçütler yıllar içerisinde radikal bir değişim geçirmektedir. Örneğin, JIF için 2021 geçiş yılı olmak üzere, 2022'den itibaren hesaplamalarda 'basım tarihi' değil 'elektronik basım tarihi' hesaba esas teşkil edecektir. Buna ek olarak SCI-Expanded veri tabanının bir alt kalite veri tabanı olarak değerlendirilen Emerging Sources Citation Index (ESCI) içinde yer alan dergiler için de JIF 2023 yılından itibaren hesaplanacak. Bu radikal değişimlere rağmen ve 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. Üstelik çeşitli bilim disiplinlerinde farklı bilim ölçütleri karşılaştıran çalışmalarda, bilim ölçütleri arasında korelasyonlar görülmekle beraber sıralamalarda ciddi farklılıklar olduğu da izlenmektedir (13-17). Ülkemizde bilim ölçütlerinin ve çeyrekliklerin akademik terfi ve teşviklerde, doçentlik başvuruları gibi önemli sistemlerde kullanım alanı bulduğu düşünüldüğünde, bu hesaplama metodlarının mantığı, neye dayandığı ve önemi ülkemizde bilim üreten akademisyenlerin bilgi düzeylerini arttırmak gereken bir konu haline gelmektedir. Nitekim, uluslararası bir çok kuruluş, ülkemizde uygulananın aksine, JIF gibi araçların kullanılmamasını önermektedir! Bu konuda en önemli iki döküman, araştırma metrikleri hakkında Leiden Manifestosu (18) ve San Francisco Araştırma Değerlendirme Deklarasyonu (DORA) (19), JIF'nin olası sıkıntılarını listelemekte ve kullanılmaması yönünde öneride bulunmaktadır. JIF'in atıfların dağılımı oldukça çarpıktır, sadece o bilim disiplinine özgüdür ve disiplinlerarası karşılaştırılmaz, manipüle edilebilir, ve ne JIF skorları ne de hesaplamaları için kullanılan veri şeffaf değildir, halka kapalıdır. DORA deklarasyonu, kişi veya kurumların kalitesinin bir ölçüsü olarak bilim ölçütlerinin kullanılmaması yönünde tavsiyede bulunmaktadır ve fon sağlama, işe alma veya terfi kararları ile ilgili bu ölçütler yerine, bilimsel içeriğin doğrudan değerlendirilmesinin ve çoklu metriklerin kullanılmasını önermektedir (18). Bütün bu bilgiler, artık post-bilimölçüt çağına girmemiz ve daha iyi bir araştırma değerlendirme metodu bulmamız gerektiğini göstermektedir.

Referanslar

1. Partridge L. Celebrating 350 years of Philosophical Transactions: life sciences papers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Apr 19;370(1666):20140380.
2. Benos DJ, Bashari E, Chaves JM, Gaggari A, Kapoor N, LaFrance M, Mans R, Mayhew D, McGowan S, Polter A, Qadri Y, Sarfare S, Schultz K, Splittgerber R, Stephenson J, Tower C, Walton RG, Zotov A. The ups and downs of peer review. *Adv Physiol Educ.* 2007 Jun;31(2):145-52.
3. Hutchins BI, Baker KL, Davis MT, Diwersy MA, Haque E, Harriman RM, Hoppe TA, Leicht SA, Meyer P, Santangelo GM. The NIH Open Citation Collection: A public access, broad coverage resource. *PLoS Biol.* 2019 Oct 10;17(10):e3000385.
4. Van Nierop E. Why do statistics journals have low impact factors? *Statistica Neerlandica* 2009;63:52-62.
5. Garfield E. What Is The Primordial Reference For The Phrase 'Publish Or Perish'? *The Scientist* 1996;10:11.
6. Milojević S, Leydesdorff L. Information metrics (iMetrics): a research specialty with a socio-cognitive identity? *Scientometrics* 2013;95:141-157.
7. Kumar A. Is "Impact" the "Factor" that matters...? (Part I). *J Indian Soc Periodontol* 2018;22:95-6.

KONUŞMA METİNLERİ

8. Van Noorden R. Controversial impact factor gets a heavyweight rival. *Nature* 2016;540:325-326.
9. Bergstrom CT, West JD, Wiseman MA. The Eigenfactor metrics. *J Neurosci* 2008;28:11433-4.
10. 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.
11. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16569-72.
12. Barbaro A, Gentili D, Rebuffi C. Altmetrics as new indicators of scientific impact. *J Eur Assoc Health Inf Libr* 2014;10:3-6.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Tazegul G, Emre E. Scientometric Data and Open Access Publication Policies of Clinical Allergy and Immunology Journals. *Cureus*. 2021 Feb 26;13(2):e13564.
18. Hicks D, Wouters P, Waltman L, de Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. *Nature*. 2015 Apr 23;520(7548):429-31.
19. Science Publishing Group (2018) Declaration on research assessment. From: <https://spg.ltd/?s=DORA>. Copyright 2018 Science Publishing Group.

KONUŞMA METİNLERİ

DERGİ ETKİ FAKTÖRÜ VE ÇEYREKLİKLER NEDEN ÖNEMLİ? NEDEN TEHLİKELİ?

FERHAT YILDIZ

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, BULAŞICI HASTALIKLAR VE ERKEN UYARI DAİRESİ
BAŞKANLIĞI

Giriş

Eugene Garfield'ın 1955 yılında Science dergisinde yayımlanan "Citation Indexes for Science" başlıklı makalesi ile dergi etki faktörü (*journal impact factor, JIF*) terimi ilk defa tanımlanmış ve kullanılmaya başlanmıştır (1). Dergi etki faktörü, ilk olarak kütüphanecilikte koleksiyon genişletmek amacıyla bir ölçüt olarak tasarlanmış ancak zamanla akademide bir yayının kalitesini değerlendirme kriteri olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Dergi etki faktörü, yıllık hesaplanan ve atıf sayısı ile atıf alabilen yayınların birbirine oranıdır. Bu oran şu şekilde hesaplanmaktadır (günümüze uyarlanmıştır) (1,2):

A=Derginin 2022 yılındaki toplam atıf sayısı

B=Derginin 2020 ve 2021 yılındaki makalelerine 2022 yılında yapılan atıf sayısı (**A**'nın alt grubu)

C=2020 ve 2021 yıllarında yayımlanan makaleler

JIF=B/C derginin 2022 yılına ait dergi etki faktörü

Sağlık alanından bahsedilecek olursa çeyreklikler (Quartiles, Q), belirli bir bilim dalında (iç hastalıkları, halk sağlığı, anatomi gibi) yer alan bütün Science Citation Index'te (SCI) yer alan dergilerin etki faktörü değerlerinin hesaplanıp büyükten küçüğe sıralandıktan sonra sıralamanın dergi sayısına göre dört eşit parçaya ayrılması meydana gelmektedir (3). En yüksek etki faktörü değerine sahip olan ilk çeyrekteki dergiler Q1, ikinci çeyrekteki dergiler Q2, üçüncü çeyrekteki dergiler Q3 ve son çeyrekteki dergiler ise Q4 sınıfında yer almaktadır. Örneğin; bir bilim dalındaki 100 dergi etki faktörü değerine göre sıralandığında, en yüksek etki faktörü değerine sahip 25 dergi Q1 ve en düşük etki faktörü değerine sahip 25 dergi ise Q4 sınıfında yer alacaktır.

Dergi etki faktörünün akademik açıdan kullanımı son yıllarda çeşitli tartışmalara sebep olmuştur. Bu tartışmalar, dergi etki faktörünün akademide kullanımını savunanlar ve bunun tersini düşünenler arasındadır. Bu araştırmanın amacı ise, etki faktörünün ve bundan türetilen çeyreklikler kavramının önemini tartışmak ve önerilerde bulunmaktır.

Dergi Etki Faktörü İle İlgili Tartışmalar

Dergi etki faktörünün hesaplanabilmesi için Web of Science'da yer alması gerekmektedir. Kısa bir süre önce sadece **SCIE** (Science Citation Index Expanded), **SSCI** (Social Sciences Citation Index) ve **AHCI** (Arts & Humanities Citation Index) olarak indekslenen dergilerin etki faktörü hesaplanabiliyordu. Clarivate firmasının kısa bir süre önce aldığı karara göre 2023 yılından itibaren **ESCI** (Emerging Sources Citation Index) olan dergilerin de etki faktörü hesaplanacaktır (4). Bazı yağmacı (predatory) dergiler ise, sahte ve yüksek bir etki faktörü belirterek dergiye yayın çekmeye çalışmaktadırlar (Global Impact Factor, Universal Impact Factor gibi) (5). Bu tarz mağduriyetler yaşamamak için yetkili kurumun (Clarivate) internet sitesinden derginin indeksini kontrol etmek gereklidir (6).

Etki faktörünün kullanımında tartışılan konulardan birisi, sadece yayından sonraki ilk iki yıldaki atıflara bakılıyor olmasıdır. Belki çarpıcı bir yayın bazen birkaç yıl sonra atıf alabilir ya da ilk atıflar araştırmayı negatif yönde etkileyen yazılar olabilir. 2021 yılından itibaren "Early Access (EA)" şeklinde yayımlanan ancak dergide nihai yayımlanmayan (final publication) yazıların atıfları kullanılarak etki faktörü hesaplanmasında bir değişiklik sürecine girilmiştir. Clarivate, indeksli EA yayın tarihinin etki faktörü hesabında kullanılacağını açıklamış ve bunun sonucunda geçici bir süre ile etki faktörlerinin artıp sonra normale döneceği tahmin edilmektedir (7,8). Önümüzdeki süreçte, bu değişikliğin olumlu ya da olumsuz olup olmayacağı görülecektir.

KONUŞMA METİNLERİ

Dergi skoru verdiği için etki faktörü, yayının veya yazarın kalitesini tek başına göstermez. Örneğin; yayımlanan 10 yayından birisi 100 atıf alır, diğerleri hiç atıf almayabilir. Bu aynı zamanda, editörlerin atıf alma potansiyeli yüksek olabilecek yayınları seçmesine sebep olabilmektedir. Bunun literatürdeki adı "etki faktörü oyunu (impact factor game) olarak ifade edilmektedir (9).

Etki faktörünün nasıl hesaplandığına dair şeffaf bir açıklama olmadığı için etki faktörünün kullanımının uygun olmadığı düşünülmektedir. Hesaplamaya esas teşkil eden veriler paylaşılmamaktadır. Örneğin; hesaplamada hangi yayınların hangi atıfları dahil edildi? Bu durum, araştırma dünyasında aldatma varlığı açısından şüpheye sebep olmaktadır.

Yapılan araştırmalarda dergi okunma sayısı ile etki faktörü arasında bir ilişki bulunamamıştır. Örneğin; yüksek etki faktörü olan prestijli Nature ve Science gibi bilimsel dergilerde yayımlanan yayınların bile %65-75'i derginin etki faktöründen daha az atıf almaktadır (10).

Araştırmacılar okuyor ancak atıf yapmıyor olabilirler. Bazı yayınların içeriği atıf yapılabilirlik yerine okunabilirlik değeri daha yüksek olabilir. Bu durumda toplam atıf sayısının önemi olabilir ya da olmayabilir. Örneğin; Researchgate istatistiklerinde yer alan bir makale yazarın en çok okunan yazısı (3208 okunma) olmasına rağmen kendi yayınlarına olmayan sadece bir atıf almıştır (11).

Etki faktörünü artırmak isteyen bazı dergiler, araştırmanın dergilerinde yayımlanmasını kabul etmek için kendi dergilerindeki yayınlara atıf yapılmasını talep etmektedir. Thomson Corporation (ISI), 2002 yılındaki çalışmasında kendi yayınına yayın yapan (self-citation) dergi sayısının oranı %12,41 olarak bulunmuştur. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da buna benzer oranlar görülmüştür (12,13). Ayrıca, editöryeller ve okuyucu yorumları gibi başlıkları kendi yayınlarına atıf yaparak atıf sayısını artırmaktadırlar (self-inflation) (14).

Dünyada ve ülkemizde atıf hatalarının sıklıkla yapıldığı öngörülebilir (citation bias). Bunu göstermek için sağlık alanındaki örnek bir çalışmanın atıfları incelenmiştir. Bu örnek yayının 2018 yılı ve sonrasındaki 11 atıfın sebepleri değerlendirildiğinde; 3'ünde giriş bölümündeki genel bilgilere atıf, **5'inde doğrudan araştırmaya özgün verilere atıf**, 3'ünde diğer literatürle birlikte destekleyici araştırmadan elde edilmiş veri ile ilgili atıf yapılmıştır (15). Bu araştırmanın atıf açısından önemi, görüldüğünün yaklaşık yarısı kadardır. Bu durum, doğru bir şekilde atıf yapılmayan bir alanda dergi etki faktörünün kullanımının kusurlu olduğunu göstermektedir.

Etki faktörü ile ilgili akla gelen sorulardan birisi doçentlik kriterleri ile ilgilidir. Yeni bir araştırmanın yayımlandığı zamandaki derginin çeyrekliği ile ilgili net bir ifade olmamasıdır (16). Örneğin; 2022 yılında yayına kabul edilen bir yazınız var ve derginin son etki faktörü 2021 yılına aittir. Yazınız 2023'te dergide yayımlanırsa 2024 ve 2025 yılındaki etki faktörleri hesaplanabilir. Bu durumda, derginin bulunduğu çeyreklik bilgisi için 2021 yılı mı, 2023 yılı mı yoksa daha başka bir yıl mı dikkate alınacağı ile ilgili bir belirsizlik bulunmaktadır.

Araştırmacılar, düşük etki faktörüne sahip dergilere göndermeyi tercih etmeyebilirler ya da yayımlanması kolay olabilir düşüncesiyle düşük etki faktörlü dergileri de tercih edebilirler. Bu durum, bazen etki faktörü değerini çarpıtarak yüksek gösteren dergilerin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Bu tür dergiler, muhtemelen yağmacı dergiler olup amaçları genellikle yayın alarak gelir elde etmektir. Bir araştırma, akademik amaçlı bir yayın olacaksa bu konuda dikkat edilmelidir. Çünkü, akademik yükseltmelerde bu tür yayınlar kabul görmemektedir.

Tanınan, ünlü yazarların yayınlarına veya çok atıf alma potansiyeline sahip yazılara öncelik verilmesine sebep olabilir. Bilimsel yayına yapılan atıf sayısı yayının bilimsel içeriğinin önüne geçebilir, bu durum da editörlerin bilimsel geçerlilik yerine atıf potansiyelini ön planda tutan bakış açıları geliştirmesine sebep olabilir.

Çeyrekliklerde genelde Q1 bölümünde yer alan dergiler arasında etki faktörleri arasında sayısal açıdan çok fark varken, daha alt sıralarda bu fark daha azdır. Örneğin; 2021 yılına ait dergi atıf raporunda (Journal Citation Reports, JCR) halk sağlığı alanında Q1 dergilerden birinci sıradaki derginin etki faktörü 72,4 iken son sıradaki derginin etki faktörü 4,6'dır. Q4 kategorisinde ise ilk sıradaki derginin etki faktörü 2,2 iken son sıradaki derginin etki faktörü

KONUŞMA METİNLERİ

0,209'dur (6). Bu durum, çeyrekliklerin kendi içinde büyük bir fark olduğunu göstermektedir. Çeyrekliklerin içinde yer alan dergilerin homojen bir şekilde dağılmayıp varyasyon göstermesi, çok fazla atıf alan bir yayının ile (100 atıf gibi) nispeten çok az atıf alan bir yayının (2 atıf gibi) aynı kategoriye yerleşmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle, çeyrekliklerin kullanılması yetersiz ve oldukça kaba bir ölçüt olarak kabul edilebilir.

Dergi etki faktörü, aslında kütüphanecilikte koleksiyon seçimi için ortaya çıkmış olup kullanımının kolay olması nedeniyle akademide dergi niteliğini değerlendirmek için bir ölçüt olarak kabul edilmiştir. Ancak bu durum zamanla suistimal edilmiş ve dergiler için yapay etki faktörleri oluşturulmuştur. Yanıltıcı oluşumların sayısının artması ile dergi etki faktörünün kullanımı tartışılmaya başlamıştır. Bu tartışmaların sonucunda 16 Aralık 2012'de San Francisco'da gerçekleştirilen Amerikan Hücre Biyolojisi Derneği'nin yıllık toplantısında DORA (The Declaration on Research Assessment) 18 maddelik bir bildiri olarak yayımlanmıştır (17). Bu bildiri de genel tavsiyede (tek başına etki faktörünün kullanılmaması) bulunmuş olup, bununla birlikte fon sağlayıcılara, kurumlara, yayıncılara, ölçev sağlayan kuruluşlara ve araştırmacılara ayrı ayrı tavsiyeler yer almaktadır.

Dünyada ve ülkemizde sağlık alanındaki bilimsel teşviklerin en önemli problemlerinden birisi, niceliğe verilen önemin nitelikten fazla olmasıdır. Yayın sayısı, belirli özelliklerdeki yayın sayısı ve bu yayınların aldıkları atıflar vb ölçütler niceliksel özelliklerdir. Fakat, yayının niteliğinin yani kalitesinin uygun yöntemlerle değerlendirilip değerlendirilmediği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Dahası, yayının kalitesi değerlendirilebilir mi ya da sadece nicelik olarak mı ele alınabilir? Ödüllendirme mekanizmaları genelde niceliğe göredir, niteliği artıracak çalışmalar yapılabilir mi? DORA ise, bir araştırma makalesinin yayımlandığı derginin etki faktörünün değil araştırmanın kendi içindeki kalitesinin değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadır.

Dergi etki faktörü hakkındaki tartışma, doçentlik ve akademik teşvik kriterlerinde yer alan *atıf sayısı* ve *atıfta bulunan yayının yayımlandığı dergi indeksi* olarak yine karşımıza çıkmaktadır (18,19). Son zamanlarda, özellikle genç akademisyenler açısından mevcut doçentlik kriterlerinin bahsi geçen özellikleri karşılaması zorlaşmış olabilir mi? Örneğin, bazı alanlarda Q1 yayın yapmak hem araştırma süreci hem de dergi sayısının bolluğu nedeniyle kolay olabilir. İyi bilinen çoğu dergi, sürdürülebilirlik açısından ücret talep etmekte olup bu normal karşılanabilir bir durumdur ancak bu ücretler çoğu zaman ülkemizdeki genç akademisyenlerin aylık maaşından yüksek olmaktadır. Bu alandaki akademik teşvikler de şu an için yetersizdir. Fırsat eşitliği olmayan böyle bir ortamda her akademisyen adayının aynı şekilde doçentlik değerlendirmesinden geçmesi hakkaniyetli midir?

Sonuç ve Öneriler

Dergi etki faktörü ve çeyreklikler konusunda, araştırmada yayın etiğini yakından ilgilendirmekte olup izlenip ve denetlenmesi gerekmektedir. Yayın etiği ile ilgili uluslararası kuruluşlar (COPE, *ICMJE gibi*) bulunmakta olup katılım isteğe bağlıdır (20,21). Ülkemizde, günümüzde bütün alanlardan sadece 36 dergi COPE üyesi (Committee on Publication Ethics) olarak gözükmektedir (20). Bu nedenle, ulusal/uluslararası alanda oluşturulacak bir üst kurul ile bütün dergilerin etik açıdan uygun çalışıp çalışmadıklarının takibi yapılabilir. Böylece, etik dışı davranan dergilere yaptırımlar uygulanabilir.

Ülke olarak bilimsel dergilerimizi geliştirmek ve bilim dünyasında adı önde gelen dergilere sahip olmak istiyoruz. Bununla birlikte, yayınlarımızı uluslararası indeksli dergilere göndermek istiyoruz. Ülkemizde, bazı alanlarda istenen dergi sayısının az olması yerli dergi gelişimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, kendi dergilerimizi geliştirmek adına bazı teşvikler oluşturulmalıdır.

Dergi etki faktörü ve çeyrekliklerin akademik açıdan kullanımı konusundaki tartışmalar devam edecektir. Bu ölçütlerin kullanımının kolay olması kabul edilmekle birlikte, alternatif bir yöntem kullanımı konusunda isteklilik bulunmaktadır. Öncelikle bu dönemin bir başlangıç ya da ara dönem olduğu ve gelecekte daha farklı yöntemlerle yayın kalitesi değerlendirmesi yapılması gerektiği kabul edilmelidir. Bu süreci hızlandırmak da yine bu alanda çalışanlara bağlı olup, somut adımların atılması gerekmektedir.

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

1. Garfield E. Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. *Science*. 1955 Jul;122(3159):108–11.
2. The Clarivate Analytics Impact Factor. [https://clarivate.com/webofsciencegroup/essays/impact-factor/#:~:text=The%20annual%20JCR%20impact%20factor,years%20\(see%20Figure%201\)](https://clarivate.com/webofsciencegroup/essays/impact-factor/#:~:text=The%20annual%20JCR%20impact%20factor,years%20(see%20Figure%201)) (Erişim tarihi: 20.07.2022)
3. Journal Citation Reports: Quartile rankings and other metrics. https://support.clarivate.com/ScientificandAcademicResearch/s/article/Journal-Citation-Reports-Quartile-rankings-and-other-metrics?language=en_US (Erişim tarihi: 25.07.2022)
4. Clarivate announces changes to the 2023 Journal Citation Reports. <https://clarivate.com/news/clarivate-announces-changes-to-the-2023-journal-citation-reports/> (Erişim tarihi: 12.08.2022)
5. Jalalian M. The story of fake impact factor companies and how we detected them. *Electron Physician*. 2015 Jun 5;7(2):1069–72.
6. Master Journal List. <https://mjl.clarivate.com/home> (Erişim tarihi: 20.07.2022)
7. Early Access and the Impact Factor: Changes to the JCR. <https://www.wiley.com/network/featured-content/early-access-and-the-impact-factor-changes-to-the-jcr> (Erişim tarihi: 22.08.2022)
8. Journal Citation Reports: Online-Early, Ahead of Print, and In-Press Articles. https://support.clarivate.com/ScientificandAcademicResearch/s/article/Journal-Citation-Reports-Online-Early-Ahead-of-Print-and-In-Press-Articles?language=en_US (Erişim tarihi: 22.08.2022)
9. The PLoS Medicine Editors. The Impact Factor Game. *Plos one*. 2006 Jun;03(06):707–8.
10. Larivière V, Kiermer V, MacCallum CJ, McNutt M, Patterson M, Pulverer B, et al. A simple proposal for the publication of journal citation distributions. Preprint (Not peer reviewed). 2016 Jul.
11. Yıldız F, Okyay P. Karıştırıcı Etkenlerin Kontrolünde Mantel Haenszel Testi https://www.researchgate.net/publication/318961372_Karistirici_Etkenlerin_Kontrolunde_Mantel_Haenszel_Testi (Erişim tarihi: 22.07.2022)
12. Hundreds of extreme self-citing scientists revealed in new database. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02479-7> (Erişim tarihi: 22.07.2022)
13. Sanfilippo F, Tigano S, Morgana A, Murabito P, Astuto M. Self-citation policies and journal self-citation rate among Critical Care Medicine journals. *Journal of Intensive Care*. 2021 Jan;9(15):1–5.
14. Falagas ME, Alexiou VG. The top-ten in journal impact factor manipulation. *Arch Immunol Ther Exp*. 2008 Aug;56(4):223–6.
15. Umit UM, Sina M, Ferhat Y, Yasemin P, Meltem K, Ozdemir AA. Surgeon behavior and knowledge on hand scrub and skin antiseptics in the operating room. *J Surg Educ*. 2014 Apr;71(2):241–5.
16. Üniversitelerarası Kurul Başkanlığı (ÜAK). <https://www.uak.gov.tr/DuyuruBelgeleri/2022/yagmac%C4%B1-saibeli-dergiler-hk-duyuru-25012022.pdf> (Erişim tarihi: 25.07.2022)
17. Read the Declaration (Türkçe). DORA. <https://sfdora.org/read/read-the-declaration-turkish/> (Erişim tarihi: 25.07.2022)
18. Sağlık Bilimleri Temel Alanı Doçentlik Kriterleri. https://www.uak.gov.tr/Documents/docentlik/2022/2022-mart-DÖNEMi/basvuru-sartlari/TA_Tablo10_2022M_01032022.pdf (Erişim tarihi: 11.08.2022)
19. Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliği. <https://www.mevzuat.gov.tr/anasayfa/MevzuatFihristDetaylframe?MevzuatTur=21&MevzuatNo=201811834&MevzuatTertip=5> (Erişim tarihi: 11.08.2022)
20. Committee on Publication Ethics (COPE). <https://publicationethics.org/members?t=&country%5B0%5D=84&sort=score> Erişim tarihi: 22.08.2022)
21. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). <https://www.icmje.org/> (Erişim tarihi: 22.08.2022)

KONUŞMA METİNLERİ

TEZ HAZIRLAMA AŞAMALARI

EMEL SAĞLAM

SBÜ BAĞCILAE E.A.H, İÇ HASTALIĞI KLİNİĞİ

1. GİRİŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama Araştırma Merkezlerinde (SUAM) hazırlanan uzmanlık tezlerinin biçim ve yazım kurallarını belirlemek, tez içeriğinin genel çerçevesini düzenlemek ve araştırmacıların bilimsel çalışmalarını uluslararası normlara göre standartlaştırmalarında yol gösterici olmaktadır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile ortak kullanım protokolü imzalamış Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde eğitim gören tıpta uzmanlık öğrencileri (asistanlar) tarafından hazırlanan uzmanlık tezlerinde bu yazım kurallarına uyulması esastır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, SUAM'da yapılacak bütün tezlerde insan deneklerin kullanıldığı durumda Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun, hayvan deneylerinin yapıldığı durumlarda da Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayının alınması gereklidir. Tezin ilgili bölümünde etik kurul onay tarihi ve numarasının yazılması zorunludur.

Tezler yayın etiğine uygun olarak hazırlanmalıdır. Uydurma (fabrikasyon), iki yerde yayınlama (duplikasyon), dilimleme (salamlama), ve aşırma (intihal) açısından risk oluşturabilecek tutumlardan uzak durulmalıdır. Özellikle metin içinde yapılan alıntılar ile şekil, fotoğraf, resim ve illüstrasyonlar atıf verilerek kullanılmalıdır. Ulusal ve uluslararası telif hakları kurallarına uyulmalıdır.

2. TEZİN BİÇİMSEL ÖZELLİKLERİ

Tez yazım dili Türkçe olup, sözcükler Türk Dil Kurumu'nca yayınlanan son imla kılavuzuna (<http://www.tdk.gov.tr/> adresinden ulaşılabilir) uyularak yazılmalıdır. Anlatım, kısa ve öz cümlelerle, açık ve yalın olmalıdır. Metinde geçen tıbbi terimlerden yerleşmiş Türkçe karşılığı olanlar Türkçe yazılmalı, zorunlu olarak yabancı dilde yazılması gerekli sözcükler tırnak içinde yazılmalıdır. Metin içindeki Latince terimler italik yazılmalıdır.

Özet, teşekkür, içindekiler, şekiller, çizelgeler, simgeler ve kısaltmaları belirten sayfalar (i, ii, iii, iv, v, ...) şeklindeki küçük Romen rakamları, diğer bölümler normal rakamlar ile (1, 2, ...) ile numaralanır. Sayfa numaralarının önüne ve arkasına çizgi vb. bir karakter konulmaz. Dış ve iç kapak dışında tezin tüm sayfaları numaralanır. Sayfa numaraları sayfanın alt ortasında olmalıdır.

Kullanılacak harf karakteri, "Times New Roman" karakterinde olmalıdır. Ana metnin harf büyüklüğü 12 punto, dipnotlar ve kaynaklar 10 punto olmalıdır. Tek sayfaya sığdırılan tablo ve şekillerde daha küçük karakterler kullanılabilir. Yazımda noktalama işaretlerinden sonra bir boşluk bırakılmalıdır. Noktalama işaretlerinden önce boşluk bırakılmamalıdır. Ana 3 metinde satır araları 1,5 satır olmalıdır. Şekil altı yazıları ve tabloların açıklamaları ile alıntılar ve kaynaklar dizininin yazımında da aynı aralık kullanılmalıdır.

Çok gerekli durumlarda standart kısaltmaların dışında kısaltmalara gidilebilir. Yapılan kısaltma veya kullanılan simge, ilk geçtiği yerde parantez içinde ve yalnızca bir kere açıklanmalıdır. Kısaltması yapılan terimler, Kısaltmalar ve Simgeler Listesi'nde alfabetik sıraya göre dizilmelidir. "Simgeler ve Kısaltmalar" başlığı büyük harflerle, sayfa üst kenarından 3 cm aşağıya ortalanarak, 14 punto büyük ve koyu harfler ile yazılmalıdır. Kısaltmalar alfabetik sıra düzeninde ve alt alta, kısaltma harfleri koyu olarak, kısaltmanın açık hali normal olarak yazılmalıdır. Kısaltma harfleri yabancı bir dildeki kelimelerin baş harflerinden oluşuyorsa, açık hali de yabancı dilde yazılmalıdır. Metin içinde sık kullanılacak (en az 5 kez) kelime veya kelime grupları için kısaltma kullanılmak istendiğinde, metin içinde ilgili kelime ya da kelime grubunun ilk geçtiği yerde parantez içinde kısaltması verilir. Paragraf başları, başlıklar ve tablo açıklama yazıları hariç sonraki geçişlerde artık sadece kısaltma kullanılır. Sadece tablo içinde yer

KONUŞMA METİNLERİ

alan kısaltmalar, ilgili tablonun hemen altında verilir; "Simge ve Kısaltmalar" bölümünde listeye eklenmez. Ölçü birimlerine ilişkin kısaltmalar da (Örn: cm, g) listeye alınmaz. Birimlere ilişkin kısaltmaların sonuna nokta konulmamalıdır. Birden fazla sözcüğün baş harfleri kullanılarak yapılan kısaltmalarda araya nokta konulmamalıdır (TUEK, TSH). Kısaltmalara kesme işareti ile getirilen ekler kısaltmanın okunuş biçimine uygun olarak yazılmalıdır (ör. FTR'nin).

Tezde geçen tablolar, şekiller ve formüller bilgisayar ortamında oluşturulmalıdır. Metinde ilk söz edildikleri yere mümkün olduğu kadar yakın yerleştirilmelidir. Birden fazla tablo veya şekil aynı sayfaya yerleştirilebilir. Çok sayıda tablo ve şekiller, gerektiğinde eklerde verilebilir. Her şeklin numarası ve açıklaması şeklin altına, her tablonun numarası ve açıklaması tablonun üstüne yazılır. Tezde verilen grafik ve resimler şekil kabul edilerek numaralandırılmalı ve açıklamaları yapılmalıdır. Fotoğraflar tezin bütün nüshalarında orijinale yakın kalitede, renkli fotoğrafların kopyası da renkli olmalı ve "scanner" ile taranarak ya da fotokopi ile çoğaltılarak sayfaya yerleştirilmelidir. Tezde yer alan tüm tablo ve şekillere metin içerisinde atıf yapılmalıdır.

Paragraflar arasında da satır aralığı 1,5 satır olmalı ancak, her yeni paragraf 1,25 cm içeriden başlamalıdır. Ana metinle şekil, tablo ve formüller arasında önce ve sonrasında olmak üzere 4 birer satır boşluk bırakılmalıdır. Şekil ve şekil alt yazısı ile tablo ve tablo üst yazısı arasında da 6 punto'luk bir boşluk olmalıdır. Paragraflar rakamla veya kısaltma ile başlamamalıdır.

3. TEZİN YAZIM PLANI

3.1. Özet

Özette, tezde ele alınan problem kısaca tanıtılır, kullanılan yöntemler ve ulaşılan sonuçlar belirtilir, ayrıca kaynak verilmez. Özet yapılan çalışmayı yansıtabilecek biçimde olmalı ve çalışmanın orijinal yönü vurgulanmalıdır. Özet, "yapılandırılmış özet" biçiminde düzenlenmeli ve şu alt başlıkları içermelidir: Amaç, **Gereç ve Yöntem**, Bulgular, Sonuç. Özet en fazla 300 kelime olmalı ve iki sayfayı geçmemelidir.

3.2. Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özet sayfasının altına tezin ilgi alanını tespitine yönelik 3 ile 6 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce olarak anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelimeler özet (abstract) metninden sonra bir satır atlanarak yazılmalıdır. Anahtar kelimeler Index Medicus'taki tıbbi konu başlıklarından (Medical Subject Headings) seçilmeli ve alfabetik olarak sıralanmalıdır. Anahtar kelimelerin seçilmesinde yararlanılacak MeSH dağarcığına www.nlm.nih.gov adresinden ulaşılabilir.

3.3. Giriş ve Amaç

Araştırmanın tanıtıldığı ve amacın belirtildiği bölümdür. Araştırmanın sonucunda yanıt beklenen soruları açık bir şekilde ortaya koymalıdır. Bu bölümde amacın ne olduğu, hangi hipotez(ler)'in test edilmek istendiği, elde edilen sonuçların nasıl kullanılacağı ve bu sonuçlardan nasıl yararlanılacağı kısa ve öz olarak belirtilmelidir. Giriş ve amaç kısmı iki sayfayı geçmemelidir.

3.4. Genel Bilgiler

Bu bölümde tezin dayandığı konu ile ilgili temel bilgilere yer verilir. Tez konusu ve mevcut problemin çözümü ile ilgili önceki çalışmaların ana-fikirleri, metodları ve sonuçları gibi okuyucuyu konuya hazırlayıcı nitelikteki bilgilerden gerekli görülenlere bir düzen içinde sentezlenmiş özetleriyle yer verilir. Genel Bilgiler bölümünün sayfa sayısı t 10 sayfayı geçmemelidir.

3.5. Gereç ve Yöntemler

- Bu bölümde araştırmanın kapsamı, uygulanan yöntem ve teknikler; araştırmada kullanılan materyalin temin şekli, miktarı, nitelikleri, amaca yönelik yapılan işlemler ve kullanılan istatistiksel yöntemler tüm ayrıntısı ile verilir.
- Çalışmanın yöntemi (prospektif, retrospektif, randomize, kontrollü) belirtilmelidir. Randomizasyon için

KONUŞMA METİNLERİ

hangi yöntemin (bilgisayar, yazı-tura, random sayılar tablosu vb) belirtilmesi uygun olur. Randomize klinik çalışmalarda bütün çalışma elemanları, çalışma protokolu, randomizasyon yöntemi, tedavi gruplarının belirlenmesi, maskeleye (blinding) yöntemleri tüm ayrıntısı ile belirtilmelidir. Sonuçların ne şekilde verildiği (ort±SD, median (range), % gibi), hangi p değerinin anlamlı kabul edildiği (p<0.05, p<0.01) bildirilmelidir.

Eğer yapılmışsa Power Analizi hakkında bilgi verilmelidir. Kullanılan istatistik yöntem ayrıntılı olarak (ortalama-ların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı, iki yöntem arasındaki uyum Bland-Altman yöntemi ile karşılaştırıldı, eşik değer ROC yöntemi ile bulundu gibi) verilmelidir. Kullanılan istatistik programı hakkında bilgi verilmelidir.

- Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri belirtilmelidir.
- Etik Kurul Onay Numarası ve Araştırma herhangi bir destek almışsa proje numarası, bu bölümün başlangıç kısmında verilmelidir. Etik kurul onayı belgesi "EKLER" kısmında yer almalıdır.
- e) Laboratuvar olanaklarının kullanıldığı çalışmalarda çalışmanın ilgili kısmının yapıldığı laboratuvar belirtilmelidir. Klinik çalışmalarda hastaların yaş, cinsiyet ve diğer önemli 6 özellikleri belirtilmelidir. Belli bir hasta grubunda yapılan çalışmalarda niçin bu hasta grubunda çalışma yapıldığı belirtilmelidir. Kullanılan teknik cihazlarda cihazı üreten firmanın ismi ve adresi parantez içinde verilmelidir. Kullanılan yöntem tüm ayrıntısı ile belirtilmeli, eğer daha önce uygulanan bir yöntem kullanılıyorsa bu yöntemin referansı parantez içinde verilmelidir. Kullanılan ilaç ya da kimyasalların jenerik isimleri, dozları ve uygulama yolları belirtilmelidir.
- Klinik çalışmalarda Merkezi ya da Lokal Etik Kurallara uygunluğun belirtilmesi gereklidir. Hasta isimlerinin baş harfleri ve protokol numaraları ek liste olarak tezin ekler kısmında belirtilebilir.
- Çıkar çatışması (Conflict of Interest): Tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişkinin (maddi-manevi) varlığı şeklinde açıklanabilir. Bu tarz bir ilişki varlığı, tez çalışmasının bilimsel değerini olumsuz etkiler. Tez yazımı, değerlendirme sürecinde görev alan her kişinin olası çıkar çatışmaları yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. Tez çalışmasında tez çalışmalarını etkileyebilecek nitelikteki finansal veya kişisel ilişkiler açıklamakla yükümlüdürler.
- Laboratuvar hayvanının kullanıldığı deneysel çalışmalarda Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyulması ve bu hususun belirtilmesi gereklidir.
- Tez çalışmasının tasarımının ilgili kılavuza uygunluğu belirtilmelidir. Çalışmanın uygun olduğu kılavuz bilgisi EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Research) Network internet sayfasından ulaşılabilecek (<http://www.equator-network.org>) ilgili kılavuzlar arasından seçilerek hangi kılavuza uygun olduğu (ilgili referans ile beraber) belirtilecektir.

Tezin alıntılama açısından uygun olup olmadığı lisanslı bir bilgisayar programı yardımıyla kontrol edilmeli ve "Gereç ve Yöntem" ve "Kaynaklar" bölümü hariç alıntılama yüzdesi %25'in altında olmalıdır.

3.6. Bulgular

Bu bölümde **Gereç ve Yöntemler** bölümünde tarif edilen uygulamalarla elde edilen veriler belli bir mantıksal, analitik bütünlük ve akış içinde sunulduğu bölümdür. Çalışmanın niteliğine göre alt bölümlere ayrılabilir.

- Çalışma sonuçları metin, tablo ya da grafik şeklinde sunulabilir. Tablo ya da grafikte sunulan verilerin tümünün metin içinde tekrarlanması gerekmez. İstatistik sonuçları tek bir yöntemle gösterilmelidir. Örneğin veriler tabloda verildi ise grafik, grafikte verildi ise tabloda tekrarlanmamalıdır.
- Sonuçlar sunulurken; "Değerlendirme parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı/saptanmadı." "İstatistiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı derecede yüksek/düşük olarak tespit edildi." "Gruplar arasında istatistiksel fark yok." gibi ifadeler tercih edilmelidir.
- Teknik olmayan terimlerden kaçınılmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

3.7. Tartışma

- Çalışma sonucu elde edilen bulguların literatür eşliğinde yorumlandığı ve doğruluk değerinin tartışıldığı bölümdür. Çalışmanın orijinal tarafı ve sonuçları verilir. Giriş ve sonuçlar kısmında verilen bilgilerin tekrardan kaçınılmalıdır.
- Tartışmanın ilk paragrafında çalışmada elde edilen en önemli sonuç yorum yapmaksızın belirtilmelidir. Ardından tartışma, bulguların sunum sırasına göre yapılmalıdır. Araştırmanın amacıyla ilgili olmayan bulgular tartışılmamalıdır.
- Tartışma en çok kaynak kullanılması gereken bölümdür. Bu bölümde elde edilen bulgulara dayanmayan yorumlardan olabildiğince kaçınılmalıdır.
- Tartışmada literatürleri özetleyen tablolar dışında tablo kullanılmamalıdır.
- Araştırmanın (varsa) eksik ve zayıf noktaları belirtilerek benzer araştırmaları planlayan araştırmacılara yol gösterilir.

3.8. Sonuçlar

Çalışmada ulaşılan genel sonuçlar mümkün olduğu kadar öz, açık olarak belli bir düzen ve mantık çerçevesinde yazılır. Ayrıca, yapılan araştırmada çözümlenemeyen sorunlar/durumlar varsa, bunların gelecekte hangi tür veya konudaki araştırmalarla çözümlenebileceğine ilişkin bilgiler de verilebilir. Sonucun bilimsel pratiğe katkısı açıklanır. Bu bölüm genel kompozisyon biçiminde yazılabileceği gibi, varılan sonuçlar ve ortaya konulan öneriler bu kompozisyonu bozmayacak şekilde maddeler halinde de ifade edilebilir.

3.9. Kaynaklar

- "Kaynaklar" başlığı büyük harflerle, sayfa üst kenarında sayfanın sol kenar boşluğundan başlayarak yazılmalıdır.
- Tezde kullanılan bütün kaynaklara mutlaka "Kaynaklar" bölümünde yer verilmelidir. Araştırmada kaynak gösterilen, alıntı yapılan araştırmaların aslı araştırmacıda mevcut olmalıdır. Kullanılan kaynaklar doğrudan tez konusu ile ilgili ve güncel olmalıdır. Ancak gerekli olduğunda eski, klasik kaynaklardan da yararlanılabilir. Kaynaklarda klasik kitaplardan ziyade araştırma makalelerine yer verilmelidir. Olanaklar ölçüsünde yurt içi kaynaklardan da yararlanılmalıdır.
- Kaynaklar listesi sayfanın sol kenar boşluğu hizasından başlanarak yazılmalıdır. Kaynaklar da 1,5 aralık boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kaynak numarasından sonra nokta (.) konulmalıdır.
- Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre sıralanır, verilen numara metin içinde paranteze alınarak gösterilir. Daha önce numara verilen kaynağa tekrar yer verilmek istenirse önceki numarası kullanılır. Metin içinde kaynak numaraları, alıntı cümlelerin sonuna ve noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Parantez içindeki kaynak sayıları küçük rakamdan büyük rakama doğru ve aralarına virgül (,) konarak boşluk bırakılmadan sıralanmalı; şayet ikiden fazla ardışık rakamdan oluşan kaynak dizini var ise ilk ve son sayı arasında (-) işareti konularak ayrılmalıdır.
- Kaynak sayısının 100'den fazla olması önerilmez. Eğer birden çok kaynağa atıf yapılıyorsa, metinde geçtiği sırayla (kaynak numarası) ve (ör: 1, 5, 12-16) şeklinde olmalıdır. Burada "12- 16", 12. kaynaktan 16. kaynağa kadar olan 5 yayını kapsamaktadır.
- Kaynak internetten alınmışsa aynı kurallar geçerlidir, ek olarak internet adresi ve alındığı tarih belirtilmelidir (Örnek: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 8 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article).
- Bir başka yayından şekil ve tablo alınmamaya çalışılır. Eğer alınması zorunlu ise; şekil veya tablo açıklamasından sonra, kısa çizgiyi takiben yazarlarının adları belirtilir ve "den" ya da "dan" takıları eklenir. Mutlaka, metin içinde kullanılan kaynak belirtme usulüne uygun olarak kaynak belirtilmelidir.
- Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun biçimde kısaltılmış olarak verilir. Index Medicus'ta yer almayan dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Index Medicus'a web adresinden ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih>).

KONUŞMA METİNLERİ

gov). Kaynaklar yayınlandığı orijinal dilinde yazılmalıdır.

- i. Yayımlanmak üzere kabul edilmiş ancak henüz yayımlanmamış makaleler kaynak olarak gösterilebilir ancak bunun için yazılı izin alınması gerekmekte olup, kaynağın sonunda parantez içinde "baskıda" olduğu belirtilmelidir.
- j. Kaynaklar yazılırken her kaynağın ilk satırı, satır başından başlar. İkinci ve diğer satırlar, ilk satırdaki yazılı kısmın başladığı hizadan başlatılarak yazılır. Kaynak yazımında yazar sayısı 6'yı aşmıyorsa tüm yazarlar gösterilmeli; yazar sayısı 6'yı aşmıyorsa ilk 6 yazarın adı yazılıp sonrası için Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." ifadesi kullanılmalıdır.

Kaynaklar:

1. https://www.sbu.edu.tr/FileFolder/Dosyalar/226a44f5/2017_7/tez-yazim-klavuzu-130a0155.pdf

KONUŞMA METİNLERİ

FABRY HASTALIĞI VE BÖBREK

ERCAN TÜRKMEN

NEFROLOJİ BİLİM DALI, ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Fabry hastalığı, X kromozomu üzerindeki alfa-galaktosidaz A enzimini kodlayan GLA genindeki mutasyonlara bağlı gelişen lizozomal depo hastalığıdır. GLA genindeki mutasyonlar enzim aktivitesindeki azalmaya ya da enzim aktivitesinin tamamen kaybolmasına neden olarak hastalığa neden olmaktadır ve günümüze kadar hepsi hastalığa neden olmasa da 1000'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Alfa-galaktosidaz A enzimi lizozomda globotriasilsferamid (Gb3)'den terminal galaktoz molekülünü ayırır ve yağ asidi sentezinde önemli rol oynar. Enzim eksikliği, Gb3 ve bunun deasitle formu olan globotriaosilsfingozin (lyso-Gb3)'in tüm hücrelerde birikimine neden olur. Hastalık erkeklerde daha ciddi seyretmesine karşın kadınlarda X kromozomunun inaktivasyon paternine bağlı olarak değişik seyirler gösterebilir. Diğer taraftan tanımlanan tüm mutasyonların hastalık yapmadığı da bilinmektedir. Bu mutasyonların bazıları benign bazıları ile polimorfizm olarak kabul edilmektedir.

Fabry hastalığı multisistemik bir hastalık olup böbrekler başta olmak üzere kalp, santral ve periferik sinir sistemi dahil bir çok sistemi etkilemektedir. Hastalığa bağlı lizozomal depolanma doğumdan itibaren olmakla birlikte genellikle semptomların ortaya çıkması erken ya da geç çocukluk döneminde gerçekleşmektedir. Çocuklarda en sık görülen semptomlar el ve ayaklarda yanma hissi şeklinde olan nöropatik ağrılardır. Bunun yanında hipohidroz, anhidroz, rekürren ağrı atakları ve ağrı krizleri ile ciltte koyu kırmızı renkte görülebilen anjiyokeratomlar klinikte karşımıza çıkmaktadır. Korneal sfingolipid depolanmalarına bağlı kornea vertisillata saptanabilir. Yaşla birlikte organ tutulumlarına ait belirti ve bulgular daha çarpıcı hale gelir. Kardiyak tutulumda genellikle hipertansiyonun eşlik etmediği sol ventrikül hipertrofisi, bradikardi, ritm bozuklukları ve görüntüleme yöntemlerinde dikkat çeken kardiyak fibrozis ile kalp yetmezliği ve hatta ani kardiyak ölümler görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumunda en dikkat çekici bulgu rekürren inme ataklarıdır ki yaşam kalitesini ciddi şekilde azaltabilir.

Hastalığın erkeklerdeki tahmini prevalansı 1/40.000-1/117.000 arasındadır. Ancak yüksek riksli populasyon tarama çalışmalarında prevalansın daha sık olduğu dikkati çeker (%0.2-%0.99). Örneğin 36820 hemodiyaliz hastasının tarandığı bir çalışmada sıklık erkeklerde %0.21 kadınlarda %0.15 saptanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi ve diğer kardiyak yakınmaları olanlar ile erken yaşta veya rekürren iskemik inmeli hastaların tarama çalışmalarında da prevalans benzer şekilde bulunmuştur.

Histopatoloji

Fabry hastalığı tanısında klinik bulgular ile biyokimyasal ve genetik testler uyumlu ise patolojik tanıya çoğunlukla gerek duyulmaz. Ancak özellikle nedeni ortaya konmayan proteinüri ve/veya kronik böbrek hastalığı olgularında yapılan biyopsilerde dikkat çekici histolojik değişiklikler görülebilir.

Fabry hastalığında başlangıçta renal selüler lizozomal Gb3 depolanması lizozomal fonksiyon bozukluğuna sonrasında da intraselüler değişikliklere ve hasara neden olur. Erken dönemde sadece elektron mikroskopisinde görülebilen histolojik değişiklikler ileri evrelerde ışık mikroskopunda da izlenebilmektedir. Glomerüllerde podositler, mezengial ve endotelial hücrelerdeki belirgin vakuolizasyon ilk göze çarpan bulgulardır. Bunlar dışında nefron yapısında yer alan diğer hücrelerde de depozitler görülmesine karşın proksimal tübül çoğu zaman korunmuştur. Elektron mikroskopisinde erken dönemde podosit ayakları çıktılarında silinmeler saptanırken sonrasında endotelial fenestrasyon azaldığı ve glomerüler bazal membranın duplikasyonu görülür. Bu değişiklikler infalamatuar reaksiyonlara neden olur ve vasküler duvarlarda kalınlaşma, fokal segmental ve global glomeruloskleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiye neden olur. Podositlerdeki erken bulgular proteinürinin nedeni iken sonrasındaki değişiklikler kalıcı renal hasardan sorumludurlar.

KONUŞMA METİNLERİ

Fabry hastalığına özgü depozitler ışık mikroskopunda toluidin mavisi boyanmasıyla görülebilir. Bu boya ile koyu mavi sitoplazmik inklüzyonların görülmesi oldukça tipiktir. Elektron mikroskopunda ise 'zebra ya da myelin cisimcikleri' adı verilen intraselüler katmanlı membran yapıları görülmektedir. Ancak bu bulguların Fabry hastalığına patognomik olmadığını özellikle hidrosiklorokin gibi bazı ilaç tedavileri alan hastalarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

Laboratuvar ve klinik özellikler

Kadın ve erkek Fabry hastalarının çoğunda en erken bulgu proteinüri ve albuminüridir. Proteinürinin düzeyi renal fonksiyonlardaki azalmanın en önemli belirleyicisidir ve ciddi proteinürisi olanlarda kronik böbrek hastalığı progresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Proteinüri sıklığı erkek hastalarda %44-54, heterozigot kadınlarda %33-41 arasında değişkenlik göstermektedir. Ancak hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri (3.5 gr/gün) beklenen bir bulgu değildir ve görüldüğünde eşlik eden başka bir hastalığın varlığının dışlanması için genellikle renal biyopsi yapılması önerilmelidir. Non-nefrotik düzeyde proteinürisi olanlardan 1 gr/gün üzerinde olanlarda renal progresyonu daha hızlı olduğu görülmektedir. Hematüri beklenen bir bulgu değildir ve varlığında diğer hastalıkların ekarte edilmesi önerilmektedir. Fabry hastalığında renal tutulumun olmadığı ya da erken renal tutulumun olduğu vakalarda kan basıncı normal hatta düşük tarafa yakın seyretmektedir. Ancak kronik böbrek hastalığının gelişmesi ve progresyonu ile birlikte kan basıncı yükselmekte ve hipertansiyon gelişebilmektedir. Diğer kronik böbrek hastalığı nedenlerinde olduğu gibi kan basıncının hedefte tutulması hastalığın progresyonu açısından önemlidir.

Üriner görüntülemelerde parapelvik kistler dikkat çekicidir ve ultrasonografi yapılan hastaların %50'sinde görüldüğü raporlanmıştır. Ancak bu kistlerin etyolojileri aydınlatılamamıştır. İdrar analizinde depo materyali ile dolu tübüler hücrelere ait çift kırılmalı lipid globülleri görülebilir.

Hastalığın seyri sırasında gelişen böbrek tutulumu erkeklerde daha ciddi olmakla birlikte kadınlarda da son dönem böbrek hastalığı gelişebildiği gösterilmiştir. Tedavi almayan erkeklerde 3-5. dekatta son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir. Erkek ve kadınlarda renal fonksiyonlardaki bozulma seyri ve derecesi farklılık gösterirken aynı aile içinde aynı mutasyona sahip bireyler arasında bile farklılık görülebilmektedir.

Yukarıda anlatılan klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte hastalarda iki farklı klinik seyir görülebilmektedir. 'Klasik tip' çocukluk veya adölesan dönemde erkeklerde özellikle parestezi ve ağrı krizleri ile başlayan sonrasında ise organ tutulumunun artarak giden hasarı sonucu kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve/veya inme ile komplike olan formu oluşturur. 'Geç başlangıç (late-onset)' formda ise semptomlar hafif ya da yok denecek kadar azdır. Kadınlarda ve rezidüel enzim aktivitesi olan erkeklerde görülen ve daha geç tanı konulan bu formda kardiyak varyant kendini özellikle konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ile gösterirken renal varyant proteinüri ve 40-50 yaş arasında son döneme ulaşan progresif kronik böbrek hastalığı ile prezente eder. Daha önce de bahsedildiği gibi kadınlarda enzim aktivitesinin oldukça değişken olması klinik bulgular ve seyrin oldukça geniş seyir göstermesine neden olmaktadır. Kadınlar nadiren klasik tipte de prezente olabilmelerine karşın çoğu vaka asemptomatik ya da hafif klinik bulgular göstermektedirler.

Tanı

Tanıdaki ilk basamak enzim düzeyinin tespitidir. Klasik fenotip erkeklerde enzim aktivitesi <%1 bulunur ve buna neden olan mutasyonlar genellikle delesyonlar ve nonsense mutasyonlardır. Diğer taraftan enzim aktivitesinin >%1 olduğu ve daha çok missense mutasyonlara bağlı hastalar 'geç başlangıç (late-onset)' seyir göstermektedirler. Kadınlarda ise semptomatik olanlarda bile enzim aktivitesi normal aralıklarda olabilir. GLA mutasyonları ile konfirme edilmiş kadın heterozigot vakaların %50'sine yakınında enzim aktivitesinin normal ya da normale yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Bu nedenle tek başına enzim aktivitesinin değerlendirilmesi kadınlarda önerilmemektedir. Tarama için kullanılacaksa enzim aktivitesinin lyso-Gb3 düzeyleriyle birlikte bakılması daha doğru bir strateji olabilir. Enzim düzeyi kuru kan örneklerinden rahatlıkla bakılabilmektedir.

Tanıdaki doğrulama testi genetik analizdir. Genetik değerlendirme klinik şüphe olan kadınlarda ve enzim aktivitesi düşük erkeklerde yapılmalıdır. Ayrıca indeks vakanın aile üyelerinde genetik analiz yapılması önerilmektedir. Aile incelemesi hastalığın erken aşamada yakalanması için oldukça değerlidir. Çalışmalarda her bir indeks vaka için genetik tarama ile ortalama 5 yakınına daha Fabry hastalığı tanısı konulduğu gösterilmiştir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tedavi

Hastalık seyrinde proteinüri ve progresif renal hasar önemli bir özellik olduğundan diğer nedenlere bağlı kronik böbrek olgularında olduğu gibi progresyonu yavaşlatacak konservatif yaklaşımların önemi akılda tutulmalıdır. Bu nedenle ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri proteinürinin tedavisinde en önemli seçenektir. Ayrıca kan basıncı hedefi de <130/80 mm Hg olarak belirlenmelidir. Bunlara ek olarak kronik böbrek hastalığı progresyonunu azaltacak diğer konservatif yaklaşımların da yapılması hastalığı özgü tedaviler kadar önemlidir.

Hastalığa spesifik tedaviler içerisinde enzim replasman tedavileri (ERT) ile migalastat yer almaktadır. Enzim replasman tedavisi olarak agalsidase alfa ve beta bulunmaktadır. Bu tedaviler eksik enzimin yerine konmasını amaçlayan 15 günde bir infüzyon şeklinde verilen rekombinan proteinlerdir. Migalastat ise oral bir tedavi olup şaperon olarak rezidü enzim aktivitesinin artırılmasını amaçlamaktadır. Bu nedenle migalastat bu tedaviye yanıt verebilecek uygun (amenable) mutasyonu ve rezidüel enzim aktivitesi olanlarda endikedir. Bu tedaviye uygunluk mutasyonun tespiti ile belirlenir.

Hem ERT'lerinin hem de migalastatın proteinüri ve renal progresyonun engellenmesi üzerindeki uzun dönem etkinlikleri gösterilmiştir. Ancak genel olarak tedavinin erken yaşta, hastalığın erken ve renal fonksiyonların korunduğu evrede başlanmasının kronik böbrek hastalığı progresyonunu engellemede daha başarılı olduğu söylenebilir. ERT'nin Fabry hastalığı üzerinde net yararları olduğu iyi bilinmektedir. Enzim replasmanı ile renal fonksiyonların stabillendiği gibi bazı çalışmalarda sfingolipid yükünün azaldığı da gösterilmiştir. Migalastat ile amenable mutasyonu olan hastalarda renal fonksiyonların korunduğu ve ERT kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyak açıdan ise ERT'den daha iyi korunma sağladığı da raporlanmıştır.

Günümüzde glomerüler filtrasyon hızı <80 ml/dk ve/veya albuminürinin >300 mg/gün olması renal açıdan tedavi başlamak için kesin endikasyon olarak tanımlanmaktadır. Ancak daha önce de değinildiği gibi hastalığın doğuştan itibaren lizozomal depolanma göstermesi organ hasarı bulgularının başlanmasının beklenmemesinin daha doğru olacağı yönünde görüşleri haklı kılmaktadır. Ne var ki her hastada doku tanısına gidilmesi mümkün olmadığı gibi benign ya da klinik önemi olmayan polimorfizimli hastalarda doku tanısına gidilmesi gereksiz de olabilir. Elimizde çok hassas belirteçler olmasa da şu an için enzim düzeyleri ile birlikte lyso-Gb3 düzeylerine göre karar verilmesi daha akılcı kabul edilmektedir. Tedavinin başında ve takipte lyso-GB3 düzeylerinin izlenmesi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde proteinüri ve renal fonksiyonlara ek olarak önemli bir parametredir.

Son dönem böbrek hastalığına ulaşan hastalarda diyaliz modaliteleri arasında özel bir seçim nedeni yoktur. Renal transplantasyon da ise diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalarında olduğu gibi graft sağ kalımı sonuçları iyidir. Histolojik olarak graft böbrekte Fabry hastalığı nüksü gösterilmişse de graft sağkalımını olumsuz etkilememektedir. Ancak hasta sağ kalımı sonuçlarını kardiyovasküler tutulumun belirlediği söylenebilir. Diğer taraftan transplantasyon sonrası ERT, böbrek dışı organ tutulumları için verilmeye devam edilmelidir.

Sonuç olarak Fabry hastalığında renal tutulumun erken saptanması tedavinin de erken dönemde başlanmasının yararının gösterilmesinden dolayı oldukça kritiktir. Düzenli olarak renal fonksiyonların ve proteinürinin takip edilmesi büyük önem arz etmektedir. Fabry hastalığında özellikle kadınlarda klinik seyir ciddi değişkenlik gösterse de hem kadınlarda hem de erkeklerde son dönem böbrek hastalığına gidış olabilmektedir. Konservatif tedavilerin yanı sıra uygun hastalarda hastalığa özgü tedavilerin erken dönemde başlanması hastalık progresyonunu ciddi oranda düzeltmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16.
2. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018 Apr;55(4):261-268.
3. Silva CAB, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal Manifestations of Fabry Disease: A

KONUŞMA METİNLERİ

- Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021 Jan 19;8:2054358120985627. doi: 10.1177/2054358120985627. eCollection 2021.
4. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1631-1641.
 5. Abensur H, Reis MA. Renal involvement in Fabry disease. *J Bras Nefrol.* 2016 Jun;38(2):245-54.
 6. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, Runger D, Lee GK, Lakatos A, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 31;26:100700. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100700.
 7. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al; Conference Participants. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017 Feb;91(2):284-293.
 8. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2017 Jun;121(2):157-161.
 9. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One.* 2017 Aug 1;12(8):e0182379. doi: 10.1371/journal.pone.0182379.
 10. Najafian B, Tondel C, Svarstad E, Gubler MC, Oliveira JP, Mauer M. Accumulation of Globotriaosylceramide in Podocytes in Fabry Nephropathy Is Associated with Progressive Podocyte Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr;31(4):865-875.
 11. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;24(1):137-48.
 12. Skrunes R, Tondel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1470-1479.
 13. Kurschat CE. Fabry disease-what cardiologists can learn from the nephrologist: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Apr;11(2):672-682.
 14. Svarstad E, Marti HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr 7;15(4):569-576.
 15. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):545-55.
 16. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):288-296.
 17. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Medaura J, Vaitla P, Mao MA, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease: A Meta-Analysis. *Diseases.* 2020 Dec 23;9(1):2. doi: 10.3390/diseases9010002.
 18. Ersozlu S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Canaan-Kuhl S, Barbey F, Genitsch V, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation.* 2018 Nov;102(11):1924-1933.

KONUŞMA METİNLERİ

YAŞLIDA RA NE KADAR FARKLI?

HAKAN BABAÖĞLU

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 60 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak tanımlamaktadır. Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %13'ünün yaşlı olduğu tahmin edilmektedir. Giderek artan ve bazı biyolojik değişikliklerin yaşandığı yaşlı nüfus, tıpta geriatri (yaşlılık bilimi) dalını gerekli kılmıştır. Yaşlanma ile birlikte gelişen fizyolojik değişiklikler, bazı hastalıkların oluşmasını kolaylaştırdığı gibi, aynı hastalığın yaşlı bireylerde farklı özellikleri ile ortaya çıkabilmesini sağlayabilir. Yaşlanma sürecindeki bireyler arası farklılıklar, bu değişkenliği daha karmaşık hale getirebilir. Diğer taraftan, yaşlanmanın ilaç tedavilerinin etkilerini de genel bilinenen farklı hale getirmesi, beklenmedik bir sonuç değildir. Romatoid artrit (RA), destrüktif sinovit ile karakterize, multisistemik, kronik inflamatuvar, genelde el ve ayak küçük eklemleri etkilemekle beraber, tüm eklemleri tutabilen, ağırlıklı erozif değişiklikler yapabilen bir romatizmal hastalıktır¹. Tüm yaş ve farklı etnik popülasyonlarında görülebilmektedir, fakat hastalık prevalansı, yaş arttıkça artmaktadır ve geriatrik popülasyonda %2 olarak görülmektedir². 60-65yaş sonrası başlayan RA, geç başlangıçlı RA (GBRA) olarak kabul edilmektedir. Dünyada RA yıllık insidans oranı çok fazla değişmek ile beraber, cinsiyet ve etnik kökene göre farklılıklar gösterebilir³.

Gelişmiş ülkelerde yaşam beklentisi arttığı için, genel popülasyonda 65yaş üstü kişilerin sayısı hızla artmaktadır, bu da önümüzdeki yıllarda GBRA hastaların sayısının artması beklenmektedir.

Neler Farklı?

GBRA prevalansı ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Finlanda'da yapılmış bir çalışmaya göre, RA prevalansı 65yaş üstü kişilerde erkeklerde %1,2, kadınlarda ise %2,2 olarak bulunmuştur⁴. Yine ABD'de yapılan bir çalışmada, RA prevalansı %0,5-1 iken, 60 yaş üstü popülasyonda %2 olarak bulunmuştur⁵. Birleşik Krallık 'da NOAR veritabanına göre ise, yaş arttıkça, RA prevalansı da arttığı gösterilmiştir⁶. Kadın/erkek oranı ise GBRA hastalarında azalmıştır (2/1).

RA ilişkili DRB1 alleleri etnik varyasyonlar yanı sıra, erken ve geç başlangıçlı RA'da farklılıklar göstermektedirler⁷. Erken başlangıçlı RA (EBRA) hastaları ile DRB104 ilişkili bulunurken, GBRA ile DRB101 ile ilişkili bulunmuştur⁸. Ortak epitopu kodlayan alleller, EBRA ile kıyaslandığında, GBRA'da daha az sıklıkla tespit edilmiştir (%49,2 vs. %66,1 sırasıyla)⁹. GBRA'da görülen akut başlangıç ve artmış akut faz yanıt, artmış IL-6 düzeyi ile açıklanmaktadır. EBRA ile kıyaslandığında, GBRA sinoviyal sıvıda artmış IL-6 saptanırken, IL-1 ve IL-8 açısından fark saptanmamıştır¹⁰.

Birçok çalışmada, GBRA ile EBRA klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri kıyaslanmıştır^{11,12}. GBRA'da, hastalık başlangıcında eşzamanlı küçük ve büyük eklem tutuluşları sıklıkla görülmektedir. EBRA ile kıyaslandığında benzer ve/veya biraz düşük oranlarda romatoid faktör (RF) ve anti-CCP pozitifliği görülmektedir. Bazı çalışmalarda, GBRA'da daha yüksek hastalık aktivite skorları, serum eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği bildirilmiştir. Literatürde birçok çalışmada, GBRA'nın büyük eklem tutuluşu, akut başlangıç paterni, belirgin kostitusyonel semptomlar ve genelde 18 ay içinde spontan remisyon ile karakterize farklı bir klinik antite olabileceğini gösterilmiştir. 78 GBRA ile 134 EBRA hastaların özelliklerini kıyaslandığı çalışmada¹², EBRA ile kıyaslandığında, GBRA'da daha sık akut başlangıç, PMR benzeri semptom, daha az romatoid nodül ve RF pozitifliği saptanmıştır. Yine GBRA'lı hastalarda daha düşük eklem skoru ve yüksek HAQ skor tespit edilmiştir. Türk GBRA'lı hastaların klinik ve demografik özelliklerini rapor edilmişler¹³. Bu çalışmaya göre GBRA'lı hastalarda daha çok omuz eklem tutuluşu gözlenirken, EBRA'te PIF, MKF, dirsek ve ayak bilek eklem tutuluşu daha sık görülmüştür. RA deformiteleri, Sjögren sendromu ve akciğer tutuluşu, GBRA 'da daha nadir görülmüştür. Yine GBRA'da daha sık kilo kaybı, miyalji, lenfadenopati, PMR-benzeri semptomlar görülmüştür. Antikor profili (RF, ANA, anti-Ro, anti-La), GBRA'da daha az sıklıkla tespit edilirken, ESH, CRP yüksekliği ve kronik hastalık anemisi daha sık görülmüştür. Başka bir çalışmada, GBRA'lı hastalarda daha sık akut başlangıç, başlangıçta küçük ve büyük eklem

KONUŞMA METİNLERİ

tutuluş paterni, PMR-benzeri tablo ve radyolojik olarak el eklem aralığında daralmalar tespit edilmiştir¹⁴. Lance ve ark. ise radyolojik erozif değişiklikler yapan, agresif, destrüktif GBRA form rapor ettiler¹⁵. Bu hastalar, poliartiküler küçük eklem tutuluşu, hızlı progresyon, el/el bilek erozyonları ve erken el fonksiyon kaybı ile karakterize imiş. Ek olarak bu hastaların %63'ünde sekonder Sjögren sendromu bildirilmiş iken, EBRA'lı hastalarda bu oran %25 olarak bildirilmiştir.

GBRA'da daha yüksek ESH ve CRP tespit edilirken, daha düşük hemoglobin bulunmuştur¹⁶. Yine RF ve anti-CCP antikor pozitifliği ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda, GBRA'da daha az sıklıkla RF ve anti-CCP antikor pozitifliği bildirilirken, başka çalışmalarda bu antikorlar sıklığı her iki grupta benzer bulunmuştur^{12,15}. Bu antikorların değişkenliği, farklı yaş gruplarında görülen farklı klinik seyir ve prognozu da açıklamaktadır, çünkü antikor pozitifliği önemli bir prognostik faktördür. GBRA ile EBRA'lı hastaların proinflatuvar sitokin düzeylerini kıyaslandığında, EBRA'ya göre GBRA'da daha yüksek IL-6 ve daha düşük TNF-A düzeyleri saptanmış. PMR-benzeri semptomları olan GBRA hastalarda, daha yüksek IL-6 düzeyleri saptanmış¹⁷. Multivariate analizde, GBRA'lı hastalarda yüksek TNF-A düzeyleri konstitusyonel semptomlar ile ilişkili bulunurken, yüksek IL-1 düzeyleri anti-CCP antikorları ile ilişkili bulunmuştur. EBRA ile kıyaslandığında, GBRA'da daha sık akut başlangıç, konstitusyonel semptomlar ve komorbid hastalıklar saptanmıştır.

681 RA hastası içeren ESPOIR kohortunda, EBRA ile GBRA hastaların özellikleri kıyaslanmıştır¹⁸. 1 yılın sonunda, SDAI remisyon oranları EBRA'da daha yüksek saptanmış. Yine bir yılın sonunda, GBRA'da daha fazla erozyon ve yüksek HAQ skorları gözlenmiş. Sonuç olarak, 3.yılın sonunda, GBRA ile kıyaslandığında, EBRA'lı hastalarda daha yüksek remisyon oranları, daha az radyografik progresyon ve düşük HAQ skorları saptanmıştır. 3169 Koreli RA'lı hastasının değerlendirildiği çalışmada¹⁹ 60 yaş üstü başlayan 486 RA hastası, GBRA olarak kabul edilmiş ve EBRA ile kıyaslanmıştır. GBRA'nın fonksiyonel disabilite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

2101 GBRA hastanın verileri, yaş ve cinsiyet uyumlu 2101 EBRA hastanın özellikleri ile karşılaştırılmış²⁰. Hastalık aktivitesi ve hastalık ağırlığı her iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Methotrexat (MTX) kullanımı, EBRA ile kıyaslandığında GBRA'da daha fazla saptanırken (%63,9 vs. %59,6), ortalama MTX dozu EBRA'da daha yüksek olarak bulunmuştur. Çoklu konvansiyonel DMARD veya biyolojik DMARD kullanan hasta sayısı, EBRA ile kıyaslandığında GBRA'da daha düşük olduğu bulunmuştur. Tedaviye bağlı toksisite her iki grupta benzer iken, MTX bağlı toksisite EBRA'da daha sık saptanmıştır. Sonuç olarak, benzer hastalık süresi, aktivitesi ve ağırlığa rağmen, GBRA'lı hastalar, EBRA ile kıyaslandıklarında, daha az sıklıkta csDMARD ve bDMARD kullanmışlardır. EBRA hastalarda, GBRA ile kıyaslandığında daha sık ACPA pozitifliği, erozyonlar, yüksek Larsen skorları, hastalık aktivitesi ve HAQ skorları bulunmuştur. Yine, EBRA hastaları daha erken DMARD başlanmış, oysa GBRA'da daha çok kortikosteroid (KS) ve daha az DMARD ve biyolojik tedavisi almışlardır. Sonuç olarak, hasta yaşı, tedavi seçimleri belirlemektedir ve bu seçim de komorbiditelerin gelişimi için etkileri olabilir. Yaşlı hastalar, MTX'ı daha düşük dozlarda ve tek ajan olarak kullanmakta iken Bu yaş grubunda daha fazla kortikosteroid, daha az DMARD ve biyolojik kullanımı göze çarpmaktadır. İsviçre kayıtlarına göre, birinci basamak KS kullanımı EBRA ile kıyaslandığında GBRA'da daha fazla (%25,5 vs.%68), takip süresince biyolojik ilaç kullanımının ise çok daha az olduğu saptanmıştır²¹.

GBRA hastaları için Bazı bDMARD'ların prospektüde yer alan geriatrik kullanım bilgilerine göre adalimumab, infliksimab, tosilizumab, abatacept ve rituksimab ile artmış enfeksiyon riski söz konusudur Etanercept, golimumab ve anakinra tedavilerinde böyle bir risk artışı olmadığı ifade edilmektedir. Diğer bDMARD'ların prospektüsünde özel bir geriatrik kullanım bilgisi olmayıp olası artmış enfeksiyon riski nedeniyle dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. Biyolojik DMARD'lar içerisinde tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri ile olan geriatrik kullanım verisi daha fazladır. Etanercept tedavisi alan 1000'den fazla >65 yaş RA hastasının 5 yılı aşkın takip verilerinde hem plasebo hem de metotrexat tedavileri ile arasında etkinlik ve güvenilirlik farkı saptanmamıştır²²⁻²⁴.

Ulusal kayıt kütüklerinden elde edilen veriler ise TNF inhibitörleri ile enfeksiyon sıklığı geriatrik hasta grubunda az bir miktarda artmıştır. Bu risk artışı daha çok eşlik eden hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur²⁵. Kanser riski açısından TNF inhibitörleri değerlendirildiğinde, İtalyan ve Danimarka ulusal kayıt kütüğü verilerine göre geriatrik

KONUŞMA METİNLERİ

dönem ile genç hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır^{26,27}. 1000'e yakın geriatrik RA verisinde tosilizumab etkinliği genç RA hastalarından biraz daha düşüktür¹⁹⁻²¹. Yan etki oranları ise benzerdir. Fransız ulusal kayıt kütüğünde, rituximab tedavisi ile genç ve yaşlı RA hastaları kıyaslandığında etkinlik ve güvenilirlik bakımından fark saptanmamıştır²⁸.

Referanslar

1. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:57-70.
2. Laiho K, Tuomilehto J, Tilvis R. Prevalence of rheumatoid arthritis and musculoskeletal diseases in the elderly population. *Rheumatol Int*. 2001;20:85-7.
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 ACR criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:182-8.
4. Carbonell J, Cobo T, Descalzo MA, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology*. 2008;47(7):1088-92.
5. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum*. 2003;48:917-26.
6. Symmonds DPM, Barrett EM, Bankhead CR, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. 1994;33: 735-9.
7. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992;117:801-6.
8. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol*. 2001;28:122-5.
9. Kim EJ, Lee J, Ryu YS, Kim JM, Jeong YG, Kwok SK. Shared epitope and radiologic progression are less prominent in elderly onset RA than young onset RA. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):2135-40.
10. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Rizzi E, Rossini P, Todesco S. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging (Milano)*. 1996;8: 277-81.
11. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercandati M, Conti G, Viviano P, Ambanelli U. Clinical features, scintiscan characteristics and X-ray progression of late onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1984;2:157-61.
12. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum*. 1985;28:987-94.
13. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42(2):225-31.
14. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:1285-9.
15. Lance NJ, Curran JJ. Late-onset, seropositive, erosive rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:177-82.
16. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol*. 1993;20:45-52.
17. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-8.
18. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5): 511-5.
19. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Cha HS, Choe JY, Chung WT. Do patients with elderly-onset rheumatoid arthritis have severe functional disability? *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1): 23-31.

KONUŞMA METİNLERİ

20. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1226-9.
21. Mueller RB, Reshiti N, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H. Does addition of glucocorticoids to the initial therapy influence the later course of the disease in patients with early RA? Results from the Swiss prospective observational registry (SCQM). *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):59-66.
22. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):90-6.
23. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):379-84.
24. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1754-64.
25. Soubrier M, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ. Rheumatoid Arthritis in the Elderly in the Era of Tight Control. *Drugs Aging.* 2013;30(11):863-9.
26. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180-9.
27. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides-a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:79-82.
28. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Tolerance and efficacy of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology Air Registry. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):2168.

KONUŞMA METİNLERİ

MULTİPL SKLEROZ – GELECEKTEKİ TEDAVİLER

DUYGU ARSLAN MEHDİYEV

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ

Multipl skleroz otoimmün inflamatuvar demyelinizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır. 30 yıl önce tedavi için kortikosteroid dışında fazla seçeneğimiz yokken bugün pek çok alternatif tedavi seçeneği yanı sıra her geçen gün artan ilaç çalışmaları ve onay alan yeni tedaviler umut vericidir. Bu çalışmalarla birlikte başlangıçta sadece relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) olarak isimlendirilen atak ve iyileşmelerle giden multipl skleroz formu dışında ilerleyici seyir gösteren progresif multipl skleroz hastaları için de yeni tedavi seçenekleri bulunmaya başlamıştır.

Halihazırda kullanmakta olduğumuz tedavilerden değil henüz tecrübemiz olmayan ancak heyecanla beklediğimiz ilaçlardan bahsedeceğim.

Siponimod :

Sfingozin -1-fosfat-3 (S1P3) reseptör modülatörüdür.2019 yılında FDA tarafından RRMS, aktif SPMS ve klinik izole sendrom(KIS) hastaları için Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır (1). Siponimod, lenfositlerdeki sfingozin-1-fosfat-1 (S1P1) reseptörlerine bağlanarak antagonist etki gösterir ve periferde lenfositlerin lenf düğümlerinden çıkmasını engeller(2).

188 RRMS hastası ile yapılan farklı dozlarda siponimodun ve plasebonun karşılaştırıldığı BOLD çalışmasında oral siponimodun plaseboya kıyasla atak sıklığını azalttığı, manyetik rezonans görüntüleme(MRG)'de yeni, genişleyen veya kontrast tutan lezyon gelişimini engellediği gösterilmiştir. Optimal tedavi dozunun ise 2 mg olduğu bildirilmiştir (3).

1651 SPMS hastası ile yapılan çift kör, randomize EXPAND çalışmasında siponimodun, plaseboya kıyasla üçüncü ayda doğrulanmış sakatlık progresyonu riskini azalttığı gösterildi (yüzde 26'ya karşı yüzde 32, HR 0.79, %95 GA 0.65- 0.95; mutlak risk azalması yüzde 6) (4).

Siponimod ile tedavi edilen 1500 SMPS hastasının takip edildiği AMASIA çalışması ise henüz sonuçlanmamıştır.(5)

Yan etki profili fingolimod ile benzer, tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, varisella zoster açısından antikor düzeyi, kardiyak ve oftalmolojik değerlendirme önemlidir.

CYP2C9 *3/*3 genotipi varlığında kontraendikedir. Yeterli çalışma olmaması nedeniyle şu aşamada gebelik ve emzirme durumunda önerilmez. Tedaviye 0,25 mg titrasyon ile başlanır ve 6.günden itibaren 2 mg/gün olarak devam edilir.

Ozanimod :

Fingolimod ve siponimod ile aynı grupta yer alan Sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörüdür. Siponimod gibi RRMS, aktif SPMS ve klinik izole sendrom hastaları için mart 2020'de FDA onayı almıştır. Mayıs 2020'de erişkin RRMS hastaları için EMA onayı da alan ilaç henüz ülkemizde onaylanmamıştır.

RRMS hastalarının randomize edildiği RADIANCE ve SUNBEAM çalışmalarının her ikisinde de 0.5 ve 1 mg oral ozanimod ile haftalık 30 mcg interferon beta-1a karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da her iki ozanimod dozu hem yıllık relaps oranını hem de MRG'de beyin lezyonlarının gelişimini azaltmak için interferon beta-1a'dan daha etkiliydi. (6,7) Süre olarak daha uzun olan RADIANCE çalışmasında ozanimodun her iki dozda da beyin hacim kaybını azalttığı gösterilmiştir.

Fingolimod ve siponimoda benzer yan etkiler söz konusudur bu nedenle tedavi başlangıcı öncesinde benzer tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, varisella zoster açısından bağışıklık durumu bakılmalı; kardiyak ve oftal-

KONUŞMA METİNLERİ

molojik muayene yapılmalıdır. Ozanimod ilk hafta boyunca yavaşça titre edilir. Ozanimod'un önerilen başlangıç dozu, 1. ila 4. günlerde günde bir kez 0.23 mg, 5 ila 7. günlerde günde bir kez 0.46 mg ve 8. gün ve sonrasında günde bir kez 0.92 mg'dır.

RADIANCE ve SUNBEAM çalışma verileri ile fingolimodun TRANSFORMS, FREEDOMS çalışma verileri karşılaştırıldığında yıllık atak oranı ve özürülük ilerlemesinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir(8).

Ponesimod:

Sfingozin-1-fosfat reseptörü üzerinden seçici ve geri dönüşümlü etki gösterir. Mart 2021'de klinik izole sendrom, RRMS VE aktif SPMS tedavisinde onay almıştır, yine benzer tarihlerde EMA tarafından RRMS tedavisinde de onaylanmıştır. Ülkemizde henüz onaylanmamıştır.

RRMS hastalarının dahil edildiği OPTIMUM çalışmasında 1133 hasta günde 20 mg ponesimod veya günde 14 mg teriflunomid alacak şekilde randomize edilmiş. Ponesimod tedavi grubundaki hastalarda, teriflunomid grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, çalışma süresi boyunca daha düşük bir yıllık relaps oranı (0.202'ye karşı 0.290, göreceli risk azalması yüzde 31, mutlak risk azalması 0.088) varken, yorgunluk, MRG aktivitesi ve beyin hacim kaybı açısından ponesimod teriflunamide üstün bulunmuştur (9).

Tedavi öncesi değerlendirilecek parametreler diğer sfingozin reseptör modülatörleri ile benzerdir. Oral ponesimod dozu günde 2 mg ile başlatılır ve 15 gün boyunca yavaş yavaş titre edilerek günde bir kez 20 mg olacak şekilde idame edilir. Tedavi gören hastalarda kutanöz maligniteleri izlemek için periyodik cilt muayeneleri gerekir. Gebelik ve emzirmede önerilmez.

Bruton tirozin kinaz inhibitörleri:

Bruton tirozin kinaz(BTK) hücre içi sinyal yollarında önemli rol oynayan bir Tec ailesi kinazdır. Küçük moleküller olarak BTK inhibitörleri (BTKI'ler), antikor aracılı tepkileri tetikleme olasılıkları daha düşük olduğundan ve santral sinir sistemine penetrasyon potansiyeline sahip olduklarından biyolojik ajanlara göre avantajlara sahip olabilir (10).

Evobrutinib:

RRMS'de bir faz 2 çalışmasında terapötik potansiyel gösteren ilk BTKI'dir (11) . irreversibl etkilidir. Sadece 75 mg 1x1 evobrutinib 12-24 hafta arasında Gadolinium (Gd)(+) lezyonda anlamlı azalma yaptı.75 mg 2x1 dozunda etkinlik izlenmedi. EDSS ve atak sıklığında hiçbir dozda etkinlik izlenmedi. Yüksek dozda KCFT ve lipaz artışı, kardiyak aritmi ve HT izlendi

EVOLUTION I ve II faz 3 çalışmaları devam ediyor.

Tolebrutinib:

İrreversibl etkilidir. Faz 2 çalışmasında yeni gelişen MRG lezyonlarında azalma gösterilmiş. (12)

Farklı MS formları için yapılan 4 adet faz 3 çalışması devam ediyor:

GEMINI I VE II(RRMS), HERCULES (SPMS), PERSEUS (PPMS)

Fenebrutinib:

Periferik etkili, reversibl olması nedeniyle diğerlerinden farklı BTK inhibitörü.

3 adet faz 3 çalışması devam ediyor.

946 PPMS hastası ile yapılan FENTrepid çalışmasında ocrelizumaba karşı etkinlik değerlendiriliyor.

Remibrutinib:

Periferik etkili

KONUŞMA METİNLERİ

RRMS'de bir faz 3 çalışmasında teriflunomid ile karşılaştırılıyor.

Orelabrutinib:

SSS'ne penetran, RRMS'de plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmasında araştırılıyor.

Anti CD20 tedaviler:

Ofatumumab:

CD20 ü hedef alan bir monoklonal antikordur ve B hücrelerini azaltır.

Ağustos 2020'de klinik izole sendrom, RRMS ve aktif SPMS hastaları için FDA tarafından onay almıştır.

Teriflunamid ile karşılaştırıldığı ASCLEPIOS I ve II çalışmalarında yıllık atak oranı ve MRG'de yeni, genişleyen veya kontrast tutan lezyon oranını azaltmış (13).

Ofatumumab; sıfır, bir ve ikinci haftalarda uygulanan 20 mg (subkutan) ile başlanır. Daha sonra doz, dördüncü haftadan başlayarak ayda 20 mg'dır (14).

Ublituximab:

CD20 monoklonal antikordur. Onay başvurusu FDA tarafından gözden geçiriliyor.

ULTIMATE I ve II çalışmalarında teriflunamid ile karşılaştırıldı. 1098 MS hastası(%98 RRMS- %2 aktif SPMS). Yıllık atak oranlarında önemli ölçüde azalma (ULTIMATE I-%59, ULTIMATE II-%49 düşüş) saptandı. Teriflunamide kıyasla önemli ölçüde daha az beyin lezyonu oluşumu ile ilişkilendirildi.

Kök Hücre Tedavileri:

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunun (HKHT) amacı kişinin patojenik bağışıklık sistemi hücrelerinin kan veya kemik iliği yoluyla alınarak bunların kısmen veya tamamen yok edilmesi amacıyla biyolojik ajanlar veya radyoterapi uygulandığı ve daha sonra bu hücrelerin kişiye tekrar verildiği bir tedavi yöntemidir.

Açık etiketli MIST çalışmasında hastalık modifiye edici tedavi ile karşılaştırıldığında HKHT grubunda daha düşük nüks oranı izlendi, MRG lezyon hacminde iyileşme ve takipte hastalık aktivitesi kanıtı olmayan hastalar daha büyük orandaydı(15).

MESEMS çalışmasında en az bir hastalık modifiye edici tedavinin başarısız olduğu hastalar alınmış. Plasebo ile karşılaştırıldığında yan etki profilleri benzer ve ciddi advers olay izlenmese de 24. haftadaki gadolinyum tutan lezyon oranları benzer olduğu için çalışma sonlandırılmış. Sonuç olarak MS tedavisi için önerilmemiş.

Dirençli 20 RRMS ve 15 SPMS hastası ile yapılan başka bir çalışmada hastalara kemoterapi uygulandıktan sonra otolog HKHT yapılmış. RRMS hastalarının %88 inde EDSS progresyonu izlenmemiş. %83 hastada yeni T2 lezyon görülmezken, %96 hastada ise gadolinyum tutan lezyon saptanmamış.

Bu çalışmalar kemoterapi olmaksızın tek başına kök hücre tedavisinin yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Kök hücre tedavisi ile ilgili elde edilen veriler henüz yetersiz olmakla birlikte, geleceğe yönelik umut vaat edicidir. Henüz standart tedavi protokolleri bulunmamaktadır.

Remiyelinizasyon tedavileri:

Opicinumab:

LINGO-1 e karşı insan monoklonal antikoru. LINGO-1 oligodendrosit farklılaşması ve aksonal rejenerasyon inhibitörüdür.

- RENEW çalışmasında akut optik nöritli hastalarda vizüel uyarılmış potansiyellerde düzelme saptanmış.
- SYNERGY çalışmasında RRMS ve SPMS hastaları dahil edilmiş. Dizabilite üzerine anlamlı etki görülmemiş.

KONUŞMA METİNLERİ

CNM-Au8:

Nöronlar ve oligodendrositlerdeki enerji rezervlerini arttırırken hücrel metabolizmanın toksik maddelerini uzaklaştırmaya yardımcı olmak için tasarlanmış altın nanokristallerinden oluşmuş oral sıvı süspansiyondur. Nöronları korumaya ve oligodendrositler tarafından miyelin oluşumuna yardımcı olması bekleniyor.

REPAIR-MS ve VISIONARY-MS isimli faz 2 çalışmaları devam ediyor.

Epstein-Barr Virüsü(EBV):

MS için bir tetikleyici olarak, latent EBV enfeksiyonunun MS patogenezi ne ölçüde katkıda bulunduğu halen net değil (16).

Heterolog, HLA-uyumlu EBV-reaktif CD8 T hücreleri (ATA-188) kullanan, progresif MS hastalarında plasebo kontrollü klinik araştırma devam etmektedir

Çok da uzak olmayan bir geçmişte tedavi seçeneği olmayan bir hastalık için günümüzde hastaya özel birçok tedavi bulunması ve bunların hastalığın gidişatını kontrol altına alması sevindirici ve gelecek çalışmalar adına da motive edicidir. Artık kliniklerimizde multipl skleroz tanısı koyarken tedirgin hissetmiyor, tedavide hangi ilacı seçmenin daha uygun olacağına kafa yoruyoruz. Bilim ve teknolojideki gelişmeler ile iyileştirici ve hatta önleyici tedaviler geliştirilmesi konusunda daha fazla çalışma ve tecrübeye ihtiyaç vardır. Multipl skleroz tedavisi alanındaki yakın geçmişe bakınca geleceğimizin de çabalarımızla ne kadar parlak olacağını öngörebiliriz.

Kaynaklar:

1. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm634469.htm> (Accessed on April 02, 2019)
2. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4(3):333-337. Published 2013 Jan 4. doi:10.1021/ml300396r.
3. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2013 Sep;12(9):846]. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):756-767. doi:10.1016/S1474-4422(13)70102-9.
4. (Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391:1263.)
5. (Ziemssen T, Hoffmann O, Klotz L, Schreiber H, Weber MS, Rauser B. Gaining First Insights on Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated With Siponimod in Clinical Routine: Protocol of the Noninterventional Study AMASIA. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(7):e19598. Published 2020 Jul 24. doi:10.2196/19598).
6. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492651.
7. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492652
8. (Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(4):275-285. doi:10.2217/cer-2019-0169).
9. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567. doi:

KONUŞMA METİNLERİ

10.1001/jamaneurol.2021.0405. PMID: 33779698; PMCID: PMC8008435

10. Cree BAC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol.* 2022;35(3):262-270. doi:10.1097/WCO.0000000000001063
11. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2406-2417. doi:10.1056/NEJMoa1901981
12. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):729-738. doi:10.1016/S1474-4422(21)00237-4
13. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246. PMID: 32757523.
14. Kesimpta (ofatumumab) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf (Accessed on August 21, 2020).
15. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, Fagius J, Rose J, Nelson F, Barreira AA, Carlson K, Han X, Moraes D, Morgan A, Quigley K, Young K, Buckley R, Alldredge C, Clendenan A, Calvario MA, Henry J, Jovanovic B, Helenowski IB. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):165-174. doi: 10.1001/jama.2018.18743. PMID: 30644983; PMCID: PMC6439765.
16. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, et al. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med* 2020; 26:296–310.

KONUŞMA METİNLERİ

MS HASTA TAKİBİNDE PÜF NOKTALAR

GÜLGÜN UNCU

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir. MS hastalarında SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilirse de bazıları çok sık, bazıları da seyrek ortaya çıkarlar. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizartri sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amyotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır. MS kronik bir hastalık olup pek çok engelleyici semptomla seyredir. Bu durum bireylerde erken dönemde verimlilik kaybına, ekonomik yüklerle ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır Tanı sonrası uzun bir tedavi ve takip dönemi sürecinde özellikle sorgulanması, rutin pratikte gözden kaçırılmaması gerekli kırmızı bayraklar şu şekilde sıralanabilir:

Beslenme

Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi MS'te de beslenme değerlendirilmesi gereken önemli bir parametredir. MS tedavisi için önerilen farklı yaklaşımlar olsa da temelde hepsi bireye uygun beslenme modeline dikkat çekmektedir. Komplikasyonlarına ve tedaviye başlanan hastalık seviyesine göre geri dönüşler farklılık gösterse de diyet değişiklikleri MS tedavisinde önemli bir basamağı oluşturur. Klinisyenler çeşitli tedavileri önerirken bireylerin beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesine özen göstermelidir. Karmaşık bir hastalık olan MS'in tedavisinin başarılı yürütülmesi için "diyet, egzersiz ve davranış değişikliği" tedavisi olmak üzere üçlü bir programın multidisipliner bir ekip tarafından uygulanması gerektiği bildirilmiştir.

Ağrı Sendromları

Ağrı" sıklıkla multiple skleroz hastalarına eşlik eder. Akut ağrılar migren baş ağrısı, trigeminal nevralji, Lhermitte belirtisi ve distonik spazmlar şeklindedir. Lhermitte belirtisi ve ağrılı spazmlar özellikle arka kordonun demiyelinize olmasından kaynaklanmaktadır. "Kronik ağrılar" santral nöropatik ağrı, spastisite ilişkili ağrılar ve kompleks bölgesel ağrı sendromu şeklinde tanımlanabilir. Sağlıklı beslenme, egzersiz, sosyal aktivitelere katılım ve her türlü eğitim aktiviteleri ağrı tedavisinde olumlu etki yaratmakla beraber bu konuda kanıta dayalı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)

Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar günümüzde gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Yaşlanma, hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve özellikle de kadınlarda menapoz kemik kaybına yol açan sebeplerdir. Genç erişkinlerde özürlüğü neden olan hastalıkların başında gelen MS'de KMY, immobilizasyon, steroid kullanımı, sitokinler vb gibi birçok nedenle etkilenmektedir. Bunun sonucunda MS'li hastalarda kendi yaş grubundaki sağlıklı yetişkinlerden daha hızlı kemik kaybı olmakta ve bu nedenle daha fazla kırık gözlenmektedir. MS'li olgularda KMY üzerine etkisi olabilecek faktörler immobilizasyon, fiziksel aktivitede azalma ve biri de tedavide aralıklı veya devamlı olarak steroid kullanımınıdır. MS hasta takibinde düzenli kemik mineral yoğunluğu takibi, medikal ve fizik tedavi rehabilitasyon desteği önemlidir.

Yorgunluk

Hasta ya da birinci derecede yakını tarafından tanımlanan, her gün yapılan günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesini engelleyen fiziksel ve/veya mental enerji yitimidir. Multipl skleroz sürecinde altı haftadan daha uzun süren ve günün yarısından daha fazlasında izlenen yorgunluk anlamlı olarak kabul edilmiştir. Fiziksel ve/veya mental içeriği olabilen sübjektif bir tanımlamadır. Hastalar tarafından "azalmış enerji hissi, yorgunluk, sürekli aktivite sırasında motor kuvvetsizlik, konsantre olmak ve kalmakta zorluk" gibi farklı şekillerde tanımlanabilir. Fark edilmeli ve önem verilmeli, multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. (medikal tedavi-fizik tedavi)

KONUŞMA METİNLERİ

Kognitif Disfonksiyon

Multipl sklerozlu bireylerde kognitif bozulma %40-70 arasında bildirilmektedir. Yaşla beraber yıllık olarak beyin hacminde kayıp ortaya çıkmakta, ancak MS'li bireylerde sağlıklı bireylere göre yıllık kayıp oranları daha fazladır. Özellikle epizodik bellek ve işlem hızında bozukluk ön plandadır, yürütücü işlevler, kelime akıcılığı ve görsel-uzaysal algı bozukluğu diğer bozulan modalitelerdir. İlk muayeneden itibaren her muayenede kognitif bozulma yönünden hastalar ve hasta yakınları sorgulanmalıdır. Kognitif kötüleşme hastalık aktivasyonu parametresi olarak değerlendirilmeli, kognitif değerlendirmede standardize testler (sayı sembol testi, kısa vizüospasyal hafıza testi, verbal öğrenme testleri, MS için uluslararası kısa kognitif değerlendirme gibi), rutin kontrollerin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Tedavide kognitif rehabilitasyon programları faydalı olabilir. Düzenli egzersiz yapmak ve sigarayı bırakmak gibi yaşam düzenlemeleri önerilmelidir.

Psikiyatrik Bozukluklar

Psikiyatrik hastalıklar (depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, şizofreni vb.) MS'li kişilerde popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Kadın hastalarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir. Buna ek olarak MS'li kişilerin %1'inde hastalığın ilk ortaya çıkışı psikiyatrik belirtilerle olabilmektedir. Psikiyatrik bozuklukların varlığı hastalarda fonksiyonel kötüleşme, ilaca uyumda azalma ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle bu süreçlerin tanınması ve tedavisi önem taşımaktadır.

Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu

Multipl skleroz hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonu sık görülen bir bozukluktur. Alt üriner sistem bozukluğuna ait semptomlar hastalık başlangıcından itibaren ortalama 8 yıl içerisinde ortaya çıkmakla birlikte 10 hastadan birinde ilk atak belirtisi olabilir. Hastalığın progresif seyri göz önüne alındığında onuncu yılda neredeyse %100'e ulaşır. Alt üriner sistem disfonksiyonunun yönetimi, esas olarak, hastaların semptomlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve ikincil olarak, üst üriner sistemin korunmasına ve ürolojik komplikasyonların önlenmesine (örneğin; idrar yolu enfeksiyonlarına mesane taşları ve böbrek yetmezliği) odaklanmalıdır. Ürodinami üriner semptomların ayırıcı tanısında değerli bir incelemedir. MS'in kronik ilerleyici doğası, heterojenliği, eş zamanlı kullanılan ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurularak, hastaların beklentileri, bireysel olarak uyarlanmış tedavi planlarını gerektirir.

Barsak Disfonksiyonu

MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans sık bildirilen yakınmalardır. Konstipasyon nedenleri, barsakta yavaş transfer ve anormal rektal fonksiyon olarak değerlendirilebilirken fekal inkontinans ise rektal dolum hissinde azalma ya da kaybolma, anal sfinkter/pelvik tabanın yavaş-istemli kontraksiyonu, rektal kompliansta azalma gibi nedenler ile ortaya çıkabilmektedir. Yeterli sıvı ve lifli gıda tüketimi, Fizyoterapi (kolon masajı, bisiklet kullanımı) sfinkter kaslarının relaksasyonu için pelvik taban kaslarının eğitimi ve gerekli durumlarda laktüloz gibi laksatiflerin kullanımı işe yarayabilmektedir.

Gebelik ve Kontrasepsiyon

Reproduktif dönemde MS tanısı alan hastaların kontrasepsiyon ve gebelik planlamaları da kontrollerde değerlendirilmesi gereken parametrelerdendir. Multipl Sklerozda (MS) kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif (OK) kullanımının MS seyrine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür. MS'li kadınlarda, diğer kadınlarda olduğu gibi; tromboz riski, sigara kullanımı, auralı migren, ileri yaş vb. kişisel faktörler yoksa OK kullanılabilir. Rahim içi araç (RİA) kullanımı; MS'de pelvik bölgeye yönelik belirgin duyuşsal semptomlar olmadıkça kullanılabilir. Bariyer yöntemleri; yeterince etkili olmamaları nedeniyle, sağlıklı kişilerde olduğu gibi MS'li kadınlarda da tavsiye edilmemektedir. MS'li kadınların gebe kalma ve sağlıklı çocuk sahibi olma yetileri sağlıklı kadınlardaki gibidir. MS'nin düşük, doğum sıklığı, konjenital malformasyon ve infant mortalitesi üzerine etkisi yoktur. Anne ya da babadan biri MS'li ise, çocuğun MS olma riski %3-5'tir (toplum oranı %0,2'dir). Gebelik öncesi MS tedavisinin gözden geçirilmesi, gebelik sürecinde yakın takibinin yapılması planlanmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

Cinsel İşlev Bozukluğu

Kadın MS hastalarının %33-75'i, erkek MS hastalarının %47-75'inde hastalık seyrinin herhangi bir döneminde seksüel disfonksiyon ortaya çıkabilir. Primer, sekonder ve tersiyel cinsel işlev bozuklukları olarak farklı prezantasyonlarda ortaya çıkabilir. Kadın MS hastalarında %70-75 libido kaybı, %66-76 orgazm bozukluğu, %35-61 lubrikasyon azalması, %25-35 genital his kusuru bildirilmektedir. Erkek hastalarda %50-75 erektil disfonksiyon, %50 ejakülasyon bozukluğu ve libido kaybı görülür. Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde ürolog, jinekolog, nörolog, psikiyatristler ve hemşireler tedavi ekibine katılmalıdır. Tedavi cinsel işlev bozukluğuna yol açan sebebe ve semp-toma yönelik olmalıdır

KAYNAKLAR

1. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
2. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018
3. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S,Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012;2012:792192.
4. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381-97.
5. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:513-62.
6. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018;90:278-88.
7. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:5-48.
8. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016;2016:1034912. 2. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mo
9. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Caicif Tissue Int.* 1997;61:129-133.
10. Tüzün Ş, Altıtaş A, Karacan İ, et al. Multipl sklerozlu olgularda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Reh Dergisi* 2000;3:27- 33
11. Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptom. *Cell Rep* 2016; 15: 2136–2146.
12. Wu H., Zhao M, Yoshimura A, et al. Critical Link Between Epigenetics and Transcription Factors in the Induction of Autoimmunity: a Comprehensive Review, *US National Library of Medicine* 2016; 50(3): 333-44.
13. Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, et al. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and NeuromyelitisOptica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm* 2016; 5: 314-541.
14. KARAAĞAÇ, Tülin, et al. "MULTİPLE SKLEROZ BESLENME TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR." *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 8.2: 48-58.

KONUŞMA METİNLERİ

MULTİPLE SKLEROZ VE KANSER

BEDRİYE KARAMAN

EGE ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ABD.

Giriş: Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminin en yaygın inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. MS'in etiyojisi net bilinmemesine karşın patogenezin otoreaktif lenfositlerin baş rolü oynadığı immun aracılı bir süreçle başladığı kabul edilmektedir (1). Bunu takiben ortaya çıkan mikroglial aktivasyon ve kronik nörodejenerasyon klinik bulgulara neden olan patolojik mekanizmaların temelinin oluşturmaktadır (2). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS'te yaş ve cinsiyete göre mortalite artmıştır (3, 4). Yapılan çalışmalar bu artışın 2,5-3,5 kat olduğunu göstermektedir (5-7). Norveç'ten yapılan bir çalışmada MS'lilerin yaşam süresinin genel popülasyona göre 8 yıl daha kısa olduğu bildirilmiştir (8). 2022'de Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümlerin MS'lilerde normal popülasyondan yüksek olduğu gösterilmiş olup artmış mortalitenin sosyoekonomik durum, yaşam stili, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı ya da kanserden bağımsız olduğu bildirilmiştir (4). MS'lilerde artmış mortalitenin yüksek dizabilite ve artan yaş ile ilişkili olduğu, cinsiyete göre farklılık göstermediği ortaya konmuştur (9). MS fatal olmayan bir hastalık olarak kabul edilse de farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda hastalıkla ilişkili sekonder komplikasyonların en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (3). Kardiyovasküler hastalıklar, solunum yetmezliği, enfeksiyonlar ve kanser MS hastalarında en yaygın ölüm nedenleridir (10).

MS ve Kanser Riski: MS hastalarında kanser gelişme riski ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bunun en önemli nedeni hasta popülasyonları ve çalışma dizaynlarındaki farklılıklardır. Avrupa ülkelerinden yapılan bazı kohort çalışmaları kanser riskinin artmış olduğunu bildirirse de (11, 12) birçok çalışma düşük riski göstermektedir (13, 14). Beş makalenin değerlendirildiği sistematik bir derleme ve meta-analizde MS hastalarında kanser gelişme rölatif riski 0.79 olarak hesaplanmış olup sağlıklı popülasyona göre %21 daha düşük bir riskten söz edilmektedir (15). Kanada'dan 7000'e yakın MS hastasının normal popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada bu oran 0.86 olarak bildirilmiş olup risk düşüklüğünün cinsiyet ve MS tipine göre farklılık göstermediği bildirilmiştir (16). 2015 yılında İsveç'te 19,364 MS hastasının değerlendirildiği çalışmada MS ve kanser birlikteliği olanların genel popülasyona göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu ortaya konmuştur (17).

MS hastalarında kanser riski kanser tiplerine göre de farklılık göstermektedir. MS'lilerle birlikte ebeveynlerinin de değerlendirildiği bir çalışmada beyin tümörleri ve üriner organ kanser riskinin MS'lilerde arttığı, MS'lilerin anne-babalarında ise kanser riskinin genel popülasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (13). Bunu destekleyen başka bir çalışmada menenjiomlar başta olmak üzere beyin tümörleri ve üriner sistem maligniteleri MS hastaları içinde daha sık görülen kanser tipleri iken pankreatik, over, prostat ve testiküler kanserin beklenenden az ortaya çıktığı belirtilmiştir (18). MS'te daha önce bahsedilen artmış santral sinir sistemi tümörü sıklığı MS patogenezindeki inflamasyonla açıklanabileceği gibi bu hastaların düzenli kraniyal görüntüleme ile değerlendirilmeleriyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İsveç'ten yapılan bir çalışmada solunumsal kanser gelişiminde artmış riski böbrek ve gastrointestinal sistem malignitelerinin izlediği bildirilmiştir (17). 2021'de Çin'den bir çalışmada MS ve akciğer kanseri arasında potansiyel neden ilişkisini araştırmak için Mendelian Randomizasyon analizi kullanılmıştır. MS'in akciğer kanseri için nedensel bir risk faktörü olabileceği, subgroup analizlerde ise adenokarsinom yada squamoz hücreli karsinom arasında nedensel ilişkide fark saptanmadığı görülmüştür (19). 2019'da Danimarka'dan yapılan başka bir çalışmada tüm kanserler için MS'te artmış risk yokken malign melanom riskinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). İngiltere'den yapılan başka bir çalışmada MS'lilerde kontrollere göre herhangi bir kanser türü için artmış risk saptanmamışken MS hastalarında tanı tarihi sonrası her yıl kanser riski yaklaşık %2 oranında sürekli olarak arttığı gösterilmiştir. Bunun MS'lilerin kullandıkları hastalık modifiye edici tedavilerin (disease modifying treatment-DMT) yan etkileri için daha sık ve düzenli takip edilmeleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (21). 54.000'e yakın MS hastası ve yaklaşık 267.000 kontrolün değerlendirildiği Kanada'dan

KONUŞMA METİNLERİ

bir çalışmada iki grup arasında meme ve kolorektal kanser riski ve bu kanserlere bağlı mortalitenin benzer olduğu, mesane kanser riski ve buna bağlı mortaliteninse MS grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22). Aynı çalışma grubunun 338 MS ile kolorektal kanser birlikteliği olan ve 1352 kolorektal kanserli hastayı karşılaştırdığı çalışmada ise kanser spesifik ölüm oranının MS'lilerde %27 daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). MS'te artmış kanser riskini gösteren bir prospektif kohort çalışmada MS'lilerin kardeşlerinde de hematolojik malignite riskinin normal popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, MS ile hematolojik malignite arasında ortak etioloji olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (11). Kadınları daha fazla tutma eğiliminde olan MS'te kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri sıklığı bir çok çalışmaya konu olmuştur. MS'li kadınlarda pre ve post menopozal meme kanseri riskini araştıran bir çalışmada premenopozal dönemdeki meme kanseri ile MS'in ilişkisi yokken post menopozal dönemde MS'li kadınlarda MS olmayan kadınlara göre meme kanseri riski %13 daha fazla saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonucun bir hastalık için tıbbi takipte olmanın ikinci bir hastalık tanısı alma riskini arttırması-surveyans yanlılığı- ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (24). 7418 MS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada en sık kanser tipi meme kanseri olup yalnızca immunsupresif kullanan MS hastalarında meme kanseri riskinin arttığı ortaya konmuştur (25). 2022'de yayınlanan 1700'e yakın MS hastasının kanser riski açısından yaklaşık 6700 MS olmayan birey ile karşılaştırıldığı Hollanda'dan bir kohortta ise tüm kanser riskinde ılımlı artış yanı sıra MS'lilerde meme kanseri insidansının non-MS'lilerden fazla olmadığı gösterilmiştir. Kohortlar arasındaki çelişkili sonuçların ülkelerin meme kanseri tarama programlarının farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. (12).

MS'de Kanser Riski ile ilişkili olası mekanizmalar: Kanser, hücrelerde anormal büyüme ve çoğalma ile karakterize patolojik bir süreçtir. Genetik bir temeli olup çevresel faktörlerle ortaya çıkması açısından MS'e benzerdir. Hem MS hem kanser için ortak risk faktörleri mevcuttur. Sigara ortak risk faktörlerinden biridir (26). Bir diğer risk faktörü olan Epstein-Barr virus (EBV)'nin MS popülasyonunda daha yaygın olduğu ve otoimmünite patogenezinde rol oynayabileceği bilinmektedir (27). EBV aynı zamanda nazofaringeal, lenfoproliferatif hastalıklar, Hodgkin lenfoma, gastrik karsinom gibi birçok kanser için de risk faktörü olduğu bildirilmiştir (28). D vitamini eksikliği ve obezite de hem kanser hem de MS için ortak risk faktörleri arasında sayılabilir. Her ne kadar inflamasyonun kanser gelişimindeki rolü çalışmalarla kesin olarak gösterilemese de her iki hastalık patogenezinde de etkili olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem her iki hastalık için önemli bir role sahip olduğundan MS'in immünolojik özelliklerinin anti-tümöral karakterde olduğu tahmin edilmektedir (13). Anti tümör immünite çoğunlukla Th hücreleri tarafından indüklenen CD8+ sitotoksik T lenfositleri üzerindedir. Anti tümör aktivitenin devamlılığı dentrik hücreler tarafından salınan IL-12, IL-15 ve IL-18 gibi sitokinlerle desteklenir (29). Anti tümör immunitenin indüklenmesi için Th1 yanıtı önemli olsa da bir çok flow sitometrik çalışma anormal Th1/Th2 oranını vurgulamaktadır. Düşük Th1/Th2 oranı ve yüksek IL-4 ve IL-10 seviyeleri kanser hastalarında çok kez gösterilmiştir (30). Sonuç olarak azalmış Th1, artmış Th2 aktivitesi ya da her ikisinin birlikteliği kanserde dominant paterni oluşturmaktadır (29). Bazı çalışmalar tedavi altındaki kanser hastalarında Th2 lenfosit ve sitokinlerin azalarak immunitenin Th2'den Th1'e yanıtına döndüğünü göstermiştir (31). MS, otoreaktif CD4+ hücrelerinin baskın olarak rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Th1 hücreleri IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler salgılamakta Th2'ler IFN-g ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinler üretirler. MS inflamatuvar bir hastalık olduğundan Th1 ilişkili sitokinlerin indüksiyonu hastalığın progresyonuna neden olur (32). Tüm bu verilere göre; kanserin henüz tedavi başlanmadığı erken dönemlerinde Th2 paterni hakim olduğundan MS progresyon riski düşükken, kanser tedavisi sonrası Th2'den Th1 yanıtına dönen immune yanıt ile MS progresyonu riski artabilir. Bununla birlikte artmış IL-10 ve TNF-a seviyeleri gibi benzer inflamatuvar patogenepler her iki hastalıkta da görülebilir. Değişen bu sitokin profili ile B hücre büyüme ve proliferasyonu bazı hematolojik kanserlerin riskini de arttırabilir (33).

Sonuç olarak hem kanser hem MS için ortak risk faktörleri ve mekanizmalar mevcutken, patogenepte hakim immünolojik paternin zıtlığı ile birbirlerine karşı koruyucu olabilecekleri de söylenebilir.

MS tedavisinde kullanılan ilaçlar ve Kanser riski: MS tedavisinde kullanılan DMT'lerin uzun dönem güvenlik takiplerinde takip edilmesi gereken risklerden biri de kanser gelişimidir.

KONUŞMA METİNLERİ

İnterferonlar (IFN) ve glatiramer asetat (GA) MS tedavisinde ilk onay olan immunmodulator ilaçlardır. IFN ve GA kullanımı ile ilişkili jinekolojik ve deri kanseri olgu sunumları olmakla birlikte, bu veri gerçek yaşam verileri ve kohort çalışmaları ile desteklenmemiştir. IFN- ve GA kullanan MS hastalarındaki kanser sıklığını değerlendirilen çalışmalar hem kadın hem erkeklerde kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (34).

Dimetil fumarat (DMF) tedavisinde kanser riski ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. 886 DMF kullanan MS hastasının değerlendirildiği İspanya'dan bir kohort çalışmasında 8 hastada kanser geliştiği (2 meme, 3 tiroid, 1 üretral karsinom, 1 serviks, 1 leiomyosarkom) saptanmış olup bu oranın (%0,9) yaş ve cinsiyete göre genel popülasyonla benzer oranda olduğu vurgulanmıştır (35).

Teriflunamidin pirimidin sentez inhibisyonu yapması nedeniyle oluşan immunsupresif etkisi potansiyel bir kanser riski oluştursa da hem prelinik ve klinik çalışmalarda hem de post-marketing analizlerde artmış kanser riski gösterilmemiştir (36). Ayrıca teriflunamid ve prekürsörü olan leflunamidin anti kanser özelliği olabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir (37-39).

Fingolimod ile ilişkili en sık deri olmak üzere, akciğer, beyin ve lenfoproliferatif malignite bildirilen birçok olgu raporu mevcuttur. Bu nedenle 2015 yılında EMA (European Medicine Agency) fingolimod başlamadan önce, başladıktan 1 yıl sonra ve sonrasında yıllık cilt kanseri açısından değerlendirme önermiştir (36). 2022'de yayınlanan sistematik metaanaliz ve derlemede 0,5 mg fingolimod alan hastalarda kanser prevalansı %2, 1,25 mg fingolimod alanlarda %3 saptanmıştır. 0,5 mg fingolimod alanlarda en sık kanser tipi bazal hücreli karsinom iken, yüksek dozda en sık meme kanseri görüldüğü bildirilmiştir (40).

Kladribin sentetik pürin analogu bir sitotoksik ajan olup ilk Avustralya kabul almış fakat 2013'te EMA tarafından artmış kanser riski şüphesi nedeniyle lisansı geri çekilmiştir. 2015'te 11 faz 3 çalışmasının meta analizinde diğer DMT'lerle karşılaştırıldığında kladribinin artmış kanser riski taşımadığı ortaya konmuştur (41). Uzun dönem verilerin de bu sonucu desteklemesiyle 2017'de FDA (Food and Drug Administration) ve EMA tarafından aktif MS hastalarında onay almıştır (36).

Alemtuzumab CD52'yi hedef alan monoklonal bir antikor olup aktif MS hastalarında endikedir. CARE-MS uzatma çalışmasında alemtuzumab tedavisi altında en az 6 yıllık takipte toplam 8 kanser vakası (3 tiroid papiller karsinoma, 1 meme, 1 keratoksantoma, 1 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, 1 bazal hücreli karsinom, 1 melanom) olup yıllık malignite insidansı \leq %0,4 olarak bildirilmiştir (42).

Natalizumab 2004'te FDA onayı almış, MS'te uzun dönem etki ve güvenlik verisine sahip bir DMT'dir. Rituximab ve fingolimod gibi efektif 2 ilaçla birlikte 1670 natalizumab kullanan ortalama yaklaşık 4 yıl takip süresi olan hastada invaziv kanser açısından genel popülasyona göre artmış bir risk olmadığı ortaya konmuştur (43).

Okrelizumab anti-CD20 monoklonal antikor olup hem primer progresif MS hem de relapsing MS'te onay almış bir tedavidir. Relapsing MS'te IFN--1-a ile karşılaştırıldığı OPERA çalışmasında IFN--1-a kolunda 2 (mantle hücreli lenfoma ve squamoz hücreli karsinoma), okrelizumab kolunda 4 (renal, melanom ve 2 meme kanseri) malignite olduğu, primer progresif MS'te plasebo ile karşılaştırıldığı ORATORIO çalışmasında ise plasebo kolunda 2, okrelizumab kolunda 11 malignite olduğu bildirilmiştir (44, 45). 2021'de 2 yıl okrelizumab tedavisi sonrası invaziv duktal hücreli meme kanseri gelişen 2 hastalık olgu serisi ve literatür derlemesinde kanser gelişimini okrelizumab ile ilişkilendirilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (46).

Sonuç: MS'te kanser riskini araştıran birçok çalışma genel popülasyondan düşük bir riski işaret etse de aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. MS tedavisinde kullanılan immunsupresan ve immunmodulator tedavilerin kanser riski oluşturabileceği göz önünde tutulmalıdır. Tedavi seçiminde hastanın kanser riski açısından da tüm özellikleri değerlendirilmeli ve riski yüksek olanlarda gerekli taramalar yapılmalıdır. Tedavi altında olan hastalarda da yaş ve cinsiyete özgü sık görülen kanserler açısından hastaların rutin taramaları atlanmamalı, bunun belli aralıklarla rutin takiplere girmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

1. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol.* 2004;61(10):1615-6.
2. Compston A; Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
3. Lalmohamed A; Bazelier MT; Van Staa TP; Uitdehaag BM; Leufkens HG; De Boer A, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2012;19(7):1007-14.
4. Titcomb TJ; Bao W; Du Y; Liu B; Snetselaar LG; Wahls TL. Association of multiple sclerosis with risk of mortality among a nationally representative sample of adults in the United States. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2022;8(2):20552173221104009.
5. Koch-Henriksen N; Brønnum-Hansen H; Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):56-9.
6. Sumelahti ML; Tienari PJ; Wikström J; Salminen TM; Hakama M. Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964 and 1993. *Mult Scler.* 2002;8(4):350-5.
7. Smestad C; Sandvik L; Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2009;15(11):1263-70.
8. Lunde HMB; Assmus J; Myhr KM; Bø L; Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):621-5.
9. Ragonese P; Aridon P; Mazzola MA; Callari G; Palmeri B; Famoso G, et al. Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):391-7.
10. Jick SS; Li L; Falcone GJ; Vassilev ZP; Wallander MA. Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *J Neurol.* 2014;261(8):1508-17.
11. Grytten N; Myhr KM; Celius EG; Benjaminsen E; Kampman M; Midgard R, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler.* 2020;26(12):1569-80.
12. Kuiper JG; Overbeek JA; Foch C; Boutmy E; Sabidó M. Incidence of malignancies in patients with multiple sclerosis versus a healthy matched cohort: A population-based cohort study in the Netherlands using the PHARMO Database Network. *J Clin Neurosci.* 2022;103:49-55.
13. Bahmanyar S; Montgomery SM; Hillert J; Ekbohm A; Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology.* 2009;72(13):1170-7.
14. Moisset X; Perié M; Pereira B; Dumont E; Lebrun-Frenay C; Lesage FX, et al. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188120.
15. Ghajarzadeh M; Mohammadi A; Sahraian MA. Risk of cancer in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(10):102650.
16. Kingwell E; Bajdik C; Phillips N; Zhu F; Oger J; Hashimoto S, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain.* 2012;135(Pt 10):2973-9.
17. Roshanisefat H; Bahmanyar S; Hillert J; Olsson T; Montgomery S. All-cause mortality following a cancer diagnosis amongst multiple sclerosis patients: a Swedish population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2015;22(7):1074-80.
18. Marrie RA; Reider N; Cohen J; Stuve O; Trojano M; Sorensen PS, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):294-304.
19. Ge F; Huo Z; Li C; Wang R; Liu Y; Chen J, et al. Lung cancer risk in patients with multiple sclerosis: a Mendelian randomization analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102927.
20. Nørgaard M; Veres K; Didden EM; Wormser D; Magyari M. Multiple sclerosis and cancer incidence: A Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:81-5.
21. Zecca C; Disanto G; Sacco R; MacLachlan S; Kuhle J; Ramagopalan SV, et al. Increasing cancer risk over calendar year in people with multiple sclerosis: a case-control study. *J Neurol.* 2021;268(3):817-24.
22. Marrie RA; Maxwell C; Mahar A; Ekuma O; McClintock C; Seitz D, et al. Cancer Incidence and Mortality Rates

KONUŞMA METİNLERİ

- in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(4):e501-e12.
23. Marrie RA; Maxwell C; Mahar A; Ekuma O; McClintock C; Seitz D, et al. Colorectal Cancer Survival in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. *Neurology*. 2021.
 24. Hajiebrahimi M; Montgomery S; Burkill S; Bahmanyar S. Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer among Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165027.
 25. Lebrun C; Debouverie M; Vermersch P; Clavelou P; Rumbach L; de Seze J, et al. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):399-405.
 26. Ramanujam R; Hedström AK; Manouchehrinia A; Alfredsson L; Olsson T; Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1117-23.
 27. Loosen SH; Doege C; Meuth SG; Luedde T; Kostev K; Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol*. 2022;13:937583.
 28. Anagnostouli M; Anagnostoulis G; Katsavos S; Panagiotou M; Kararizou E; Davaki P. HLA-DRB1 15:01 and Epstein-Barr virus in a multiple sclerosis patient with psoriasis, nasopharyngeal and breast cancers. Lessons for possible hidden links for autoimmunity and cancer. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):26-31.
 29. Shurin MR; Lu L; Kalinski P; Stewart-Akers AM; Lotze MT. Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy. *Springer Semin Immunopathol*. 1999;21(3):339-59.
 30. Sato M; Goto S; Kaneko R; Ito M; Sato S; Takeuchi S. Impaired production of Th1 cytokines and increased frequency of Th2 subsets in PBMC from advanced cancer patients. *Anticancer Res*. 1998;18(5D):3951-5.
 31. Sredni B; Tichler T; Shani A; Catane R; Kaufman B; Strassmann G, et al. Predominance of TH1 response in tumor-bearing mice and cancer patients treated with AS101. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(18):1276-84.
 32. Steinman L; Conlon P. Antigen specific immunotherapy of multiple sclerosis. *J Clin Immunol*. 2001;21(2):93-8.
 33. Smedby KE; Baecklund E; Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069-77.
 34. Lebrun C; Vermersch P; Brassat D; Defer G; Rumbach L; Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol*. 2011;258(7):1304-11.
 35. Gómez-Moreno M; Sánchez-Seco VG; Moreno-García S; Cámara PS; Sabin-Muñoz J; Ayuso-Peralta L, et al. Cancer diagnosis in a Spanish cohort of multiple sclerosis patients under dimethylfumarate treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102747.
 36. Lebrun C; Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018;32(10):939-49.
 37. Jiang L; Zhang W; Li W; Ling C; Jiang M. Anti-inflammatory drug, leflunomide and its metabolite teriflunomide inhibit NSCLC proliferation in vivo and in vitro. *Toxicol Lett*. 2018;282:154-65.
 38. Hanson K; Robinson SD; Al-Yousuf K; Hendry AE; Sexton DW; Sherwood V, et al. Correction: The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget*. 2018;9(93):36645.
 39. Zhang C; Chu M. Leflunomide: A promising drug with good antitumor potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;496(2):726-30.
 40. Askari M; Mirmosayyeb O; Ghaffary EM; Ghoshouni H; Shaygannejad V; Ghajarzadeh M. Incidence of cancer in patients with multiple sclerosis (MS) who were treated with fingolimod: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103680.
 41. Pakpoor J; Disanto G; Altmann DR; Pavitt S; Turner BP; Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158.
 42. Coles AJ; Arnold DL; Bass AD; Boster AL; Compston DAS; Fernández Ó, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab over 6 years: final results of the 4-year CARE-MS extension trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420982134.
 43. Alping P; Askling J; Burman J; Fink K; Fogdell-Hahn A; Gunnarsson M, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol*. 2020;87(5):688-99.

KONUŞMA METİNLERİ

44. Hauser SL; Bar-Or A; Comi G; Giovannoni G; Hartung HP; Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-34.
45. Montalban X; Hauser SL; Kappos L; Arnold DL; Bar-Or A; Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-20.
46. Kelsey A; Casinelli G; Tandon M; Sriwastava S. Breast Carcinoma After Ocrelizumab Therapy in Multiple Sclerosis Patients: A Case Series and Literature Review. J Cent Nerv Syst Dis. 2021;13:11795735211037785.

KONUŞMA METİNLERİ

MS İLAÇLARI UZUN DÖNEM KULLANIMI PROBLEM OLUR MU?

LEVENT ÖCEK

SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Multipl skleroz (MS) sıklıkla 20-40 yaşındaki bireyleri etkileyen inflamatuvar, nörodejeneratif süreçlerin etkili olduğu fiziksel ve kognitif yıkım ile giden nörolojik bir hastalıktır. Genellikle tanısı ani olarak ortaya çıkan nörolojik semptomlar ile konmaktadır. Çeşitli formları bilinsede en sık ataklı seyreden MS görülmektedir. Hastaların bir kısmının 10-20 yıl sonra progresif forma geçtiği gerçek yaşam verileri ile gösterilmiştir. Birçok çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmasına karşın MS'in kesin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Son 30 yılda MS tedavisinde hızlı bir ilerleme görülmüştür. MS'de atak tedavileri, hastalık modifiye edici ilaçlar (DMT) ve semptomatik tedaviler gibi bir çok yeni tedavi şansı ortaya çıkmıştır. DMT'ler immün sistemin çeşitli basamaklarında etki göstererek hastalığın modifikasyonunda rol oynamaktadır. Günümüzde klinik izole sendrom (KİS) hatta radyolojik izole sendrom (RİS) tanısını karşılayan bireylerde erken dönem tedavinin MS'e dönüşmesinin engellenmesinde veya geciktirilmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Sonuçta MS'te başlanması planlanan erken tedavi ile özürülük ve progresyonun engellenmesi hedeflenmektedir. Ancak başlanılan DMT'nin hangi durumlarda ve ne zaman kesilebileceğine dair veriler henüz yetersizdir. Hastalarda tedavi planlarken ön planda MS'in hangi aşamasında olduğumuz ve hangi tipi ile karşı karşıya olduğumuz önemlidir. Örneğin agresif seyirli olduğunu düşündüğümüz bir hastada indüksiyon tedavilerini ön planda düşünürken, düşük EDSS'li MS'lilerde birinci basamak DMT'ler tercih edilebilmektedir. Tedavi değişikliği veya tedavi devamında; Erken yaş, kadın cinsiyet, doğum isteği, yaşadığı yer, mesleği gibi hastaya ait özellikler rol oynamaktadır. Hastaların uzun dönem kullanılan DMT'lerin yan etkileri ve oluşturabileceği problemler gerçek yaşam çalışmaları ile ortaya konmaya başlanmıştır. Konuşmamız da özellikle DMT'lerin uzun dönem kullanımı ile ortaya çıkabilecek problemler literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

ATAK TEDAVİSİ

Kortikosteroid

Intravenöz yüksek doz metilprednizolon (IVMP) tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Yan etki çoğunluğu hafif veya orta düzeydedir. Hastaların %1'i yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalabilir. IVMP tedavi sırasında veya oral kortikosteroid (KS) tedavisine devam edilecek ise yan etkiler ve riskler açısından dikkat edilmeli ve hastalar yakın takip edilmelidir. Uzun dönem KS kullanımı sonrasında oluşabilecek yan etkiler: GİS (dispepsi, intolerans, epigastrik ağrı ve yanmaya neden olabilir. H2 reseptör blokleri veya PPI verilmesi uygundur); Enfeksiyonlar (tedavi öncesinde mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır ve aktif enfeksiyon saptanırsa uygun antibakteriyel veya antiviral tedavi yapıldıktan sonra tedavi başlanabilir); Diabetes mellitus veya kan şekeri kontrolünde bozukluk (DM olan hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir ve gerekirse hospitalize edilmelidir); Osteoporoz veya osteopeni; Avasküler nekroz (KS'lerin en çok korkulan komplikasyonudur); KVS (hipertansiyon ve nadiren aritmiye neden olabilirler). Uzun dönem kullanımında ortaya çıkan diğer yan etkiler Cushingoid görünüm ve katarakttır. Gebelik'te KS plasentayı geçmektedir. Gebeliğinde uzun süreli KS kullanan hastaların bebeklerinin postpartum dönemde hipoadrenalizm açısından takip edilmesi gerekir.

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ İLAÇLARIN UZUN DÖNEM YAN ETKİLERİ

Birinci Basamak MS Tedavileri

İnterferonlar (IFN)

1993 yılında ilk kullanıma giren DMT'lerdir. Etkinlikleri ve güvenilirlikleri bir çok çalışmada gösterilmiştir. SC ve IM formları bulunmaktadır. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, ağrı), grip benzeri yan etkiler, ateş, başağrısı, miyalji ve döküntüler olarak sıralanabilir. Yan etkiler arasında nötropeni, lenfopeni, löko-

KONUŞMA METİNLERİ

peni, trombositopeni, anemi, karaciğer enzim yüksekliği, depresyon, insomni, yorgunluk ve spastisitede artış da bildirilmektedir. Yan etkiler genellikle hafif şiddetlidir. IFN-β 1a/b'nin pivotal çalışmalarında ve takip eden uzun dönem izlem verilerinde (16 yıldan uzun süre) ciddi komplikasyon riskinin yüksek olmadığı ve kolay yönetilebildiği bildirilmiştir. Grip benzeri yan etkiler tedavinin ilk aylarından sonra azalma eğilimindedir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu, ilk yıl ile birlikte büyük oranda azalmaktadır. IFN-β tedavisinin özellikle ilk altı ayında depresyon açısından dikkat edilmelidir. Ancak uzun dönem izlem çalışmalarında depresyon ile ilişkili bulgularının devam ettiği gözlenmemiştir. IFN-β tedavisi alanlarda karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gereklidir. Enzim düzeyleri normalin 2,5-5 katına çıktığında ilaca ara vererek ya da doz düşürerek karaciğer fonksiyonlarını 2 haftada bir takip etmek gerekir. Enzim düzeyleri normalin 5 katının üzerine çıktığında ise ilaç kesilmeli, tekrar başlamak için değerlerin normale dönmesi beklenmelidir. Ancak ALT yüksekliğinin 4 yıl sonrasında da devam ettiği PRISMS çalışmasında gösterilmiştir. Nadir olmakla birlikte fulminan hepatit, otoimmün hepatit ve akut karaciğer yetmezliği olguları literatürde bildirilmiştir. IFN-β tedavisi alan ve immün yetmezlik sendromu bulunan bir hastada progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bildirilmiştir. Trombotik mikroanjyopatide gözlenmiştir. Uzun dönem kullanımında inme riski, migren ve hematolojik anormalliklerin normal kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir. 6 yıldan uzun süreli IFN-β 1a SC kullanan hastaların malignite riskinin artmadığı gözlenmiştir. Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, tiroid tümörleri ve lenfohematopoietik maligniteler bildirilmiştir. Bildirilen SSS ve lenfohematopoietik vakaların çoğu, IFN-β başlangıcından sonraki iki yıl içinde, tiroid malignitelerinin çoğunluğu (%86.7) 2 yıldan fazla IFN-β maruziyeti sonrasında meydana gelmiştir. IFN'lar gebelikte kullanılmamakla birlikte, IFN-β'yı kullanırken gebelik öyküsü olan 2500 MS'lide olumsuz bir durum bildirilmemiştir.

Glatiramer Asetat (GA)

Glatiramer Asetat (GA)'nın etki mekanizmaları net olmamakla birlikte immünmodülasyonda görev alan hücreler üzerinde etki etmektedir. MS tedavisinde uzun yıllardır kullanımda olan GA etkinliği ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir. En sık yan etki %80 oranında görülebilen enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları ağrı, şişme, kaşıntı ve kızarıklık şeklinde olabilir. Uzun süre kullanımda enjeksiyon ile ilişkili deride atrofi görülebilir. Post-enjeksiyon reaksiyonu hastaların %10'unda ortaya çıkabilir: Yüzde kızarma, göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne, taşikardi, boğazda sıkışma hissi ve ürtiker olabilir. Bu reaksiyon geçicidir ve tedavi gerektirmez, fakat hastalar için ürkütücü olabilen bu tablo hakkında tedavi öncesi bilgilendirilme gereklidir. GA kümülatif toksitesi veya geç yan etkisi bildirilmemiştir. İmmünsüpresif etki göstermemesi nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler açısından risk oluşturmaz. PML henüz bildirilmemiştir. GA maruz kalımı olan 5042 kadında %84,9 canlı doğum, %10,4 spontan abortus, %3,2 elektif sonlandırma saptanmıştır. Konjenital anomali ise 138'de (%2.7) gelişmiştir. Anomali oranları genel popülasyondan farklı değildir. GA'nın fertilitate ve reproduktif kapasite üzerine de bir etkisi yoktur.

Teriflunomid

Teriflunomid, romatoid artrit ve psöriyatik artritte kullanılan leflunomidin aktif metaboliti olan oral DMT'dir. Etkinliği ve güvenliği pivotal (TEMPO ve TOWER) çalışmalarında, uzun etiketli ve gerçek yaşam verileri çalışmalarında (Teri-PRO, TAURUS-MS, ve Teri-RADAR) gösterilmiştir. Yan etkilerin çoğu geçici olup hafif veya orta şiddettedir. Yan etkileri: Baş ağrısı bulantı, diyare, alopesi (saç dökülmesi, incelmeleri), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, nazofarenjitisi, artralji, parestezi, polinöropati, mononöropati (karpal tünel sendromu), nötropeni, lenfopenidir. Teriflunamid'in %15 oranında immün hücreleri düşürdüğü gösterilmiştir. Sepsis, DİC, TBC ve CMV enfeksiyonu olguları bildirilmiştir. Uzun dönem kullanıma baktığımızda ciddi enfeksiyon sıklığı açısından yüksek risk gözlenmemiştir. Teriflunomid kullanımı ile ilişkili PML olgusu bildirilmemiştir. Ancak leflunomid tedavisi ile iki hastada (öncesinde immünsüpresan kullanımı var) PML bildirilmiştir. Teriflunomid malignite sıklığını artırmamıştır. İzlemede hipertansiyon riskini artırmaktadır. *Teriflunamide maruz kalımı olan 222 kadın MS'lide %21.1 spontan abortus, %1.4 ekstopik gebelik ve %0.5 ölü doğum görülmüştür. 107 canlı doğumun 4'ünde konjenital anormallikler (üreter anormallığı, hidrosefali, VSD ve ayak deformitesi) gözlenmiştir. Gebelik kategorisi X'dir ve gebelik durumunda eliminasyon önerilir.*

Dimetil Fumarat (DMF)

MS'te etkisi net olarak bilinmemekle birlikte nükleer faktör-2 yolağı aracılığı ile SSS'de immünomodülatör ve nöroprotektif etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Etkinliği ve güvenliği pivotal (DEFINE ve CONFIRM) ve uzatma (ENDORSE) çalışmaları ile gösterilmiştir. DEFINE ve CONFIRM çalışmalarına katılan 2513 hastadan 53'ünde sürekli ağır lenfopeni saptanmış ancak 11 yıl boyunca izlenen bu hastalarda ciddi bir enfeksiyon ile karşılaşılma-
mıştır. ENDORSE çalışmasında ≥ 10 yıl süreyle DMF kullanan 192 MS hastasının %30'unda yan etki saptanmıştır. DMF kullanan hastalarda da enfeksiyon sıklığında artış gözlenmemiştir. En sık enfeksiyonlar: Nazofarenjit, idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Fırsatçı enfeksiyon ile karşılaşılmamıştır. Ciddi yan etkiler plasebo grubu ile benzer oranda gözlenmiştir (≤ 2). Gerçek yaşam çalışmalarında flushing ve GIS semptomları en sık DMF kesilme nedeni olarak karşımıza gelmiştir. DMF kanda lenfosit sayısını azaltır. Lenfosit düzeyi 6 ay boyunca ≤ 500 mm³ olan hastalarda tedavi kesimi düşünülmelidir. Uzun dönemde lenfopeni %2-10 arasında görülmekle birlikte %7 oranında ilaç bırakma nedeni olmuştur. İlaç kesildikten sonra 4 hafta içinde lenfositler normal değerlerine ulaşır. DMF tedavisi boyunca uzamış orta ve ağır lenfopenisi olan hastalarda PML gelişme riski vardır ve yakın takip gerektirmektedir.

İkinci Basamak MS Tedavileri

Fingolimod

Birinci kuşak sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptör agonistidir ve yapısal olarak endojen sfingozine çok benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür. Etkinliği ve güvenliği pivotal (FREEDOM ve TRANSFORMS) ve uzatma (LONGTERMS) çalışmaları ile gösterilmiştir. LONGTERMS çalışmasına baktığımızda en sık yan etkiler, viral üst solunum yolu enfeksiyonu (%17,3), baş ağrısı (%13,3), hipertansiyon (%11) ve lenfopenidir (%10,7). %0,9 oranında bazal hücreli karsinomdur. Uzun dönem yan etkilerine baktığımızda KVS, lenfopeni, enfeksiyonlar, karaciğer enzim değişiklikleri, maküla ödemi ve malignite olarak sınıflandırılabilir. En ciddi ve korkulan yan etkisi bradikardidir. Hastalarda ciddi kardiyak etkilendirme (MI ve AF) bildirilmiştir. START80 çalışmasında fingolimod ilk dozdan 6 saat sonra sadece bir hastada bradikardi gözlenmiştir. Hastaların uzun dönem izleminde kan basıncı yüksekliği gözlenebilir. Fingolimod lenfosit sayısını doza bağımlı olarak normal değerinden %70-80 azaltır. Fingolimodun lenfositler üzerindeki etkisi geri dönüşümlü olduğu için, kesildikten 1-2 ay sonra lenfosit seviyesinin normal değerlere ulaşması beklenir. İzlem sürecinde lenfosit düzeyi < 200 mm³ ise tedaviye ara verilmesi gerekir. Genel enfeksiyon %72 ve ciddi enfeksiyon %2 olarak görülmekle birlikte, sinüzit, bronşit, pnömoni daha fazla gözlenmiştir. Herpes enfeksiyon, varisella ansefaliti ve vaskülopatiye bağlı ölüm bildirilmiştir. PML olguları bildirilmiştir. Özellikle öncesinde immünosupresif tedavi ya da natalizumab kullanımı, grade 4 lenfopeni, ek immün sistem yetmezliği olan hastalarda risk artmaktadır. Ancak tek başına da görülebilir. Fingolimod tedavisi sırasında nadiren kriptokokal menenjitte bildirilmiştir. Maküla ödemi genellikle 3-4 ay civarında ortaya çıkmakla birlikte %0,7 oranında hastada görülebilir. Karaciğer enzimlerinde artışta genellikle ilk 6-9 ay içinde ortaya çıkmakla birlikte ve fingolimodun kesilmesinden sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmektedir. Çalışmalara baktığımızda bazal hücreli karsinomda hafif bir artış gözlenmiş, ancak diğer malignitelerde artış görülmemiştir. Fingolimod tedavisinin bir nedenle sonlandırılmasından sonra önemli bir durum da hastalık aktivitesinin geri dönüşüdür (rebound sendromu). İlacın kesimini takiben ortalama 4-12 hafta içinde ortaya çıkar, ancak 24 haftaya dek uzayabilir. Fingolimod tedavisi sonlandırıldıktan sonra 46 hastanın 5'inde (%11) ortaya çıkmıştır. Fingolimod gebelikte kullanılmamalıdır. Majör konjenital anomali oranında artış gözlenmiş, spontan abortus oranında artış gözlenmemiştir. İkinci kuşak S1P inhibitörlerinin uzun dönem (siponimod, ozanimod, ponezimod) verileri henüz yetersizdir.

Natalizumab

İntegrinlerin alfa-4 beta-1 zincirine karşı hedeflenen humanize bir monoklonal antikordur. Etkinliği ve güvenliği pivotal (AFFIRM ve SENTINEL) ve izlemsel (STRATA ve TOP) çalışmalar ile gösterilmiştir. Natalizumab ile yaygın olan yan etkiler idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, ürtiker, baş ağrısı, sersemlik, kusma, mide bulantısı, artralji, titreme, ateş ve yorgunluktur. PML uzun dönem de en önemli komplikasyonudur. Serum JCV antikor indeks düzeylerine göre tahmini PML riski belirlenmektedir. Daha önce immünsupresif tedavi almış indeksi > 1.5 olanlarda ve 24 aydan uzun süre kullanımı varsa risk artmaktadır. AFFIRM çalışmasında natalizumab grubunda beş kan-

KONUŞMA METİNLERİ

ser vakası (<%1) (üç meme kanseri, bir serviks kanseri ve bir metastatik melanom) bildirilmiştir. İlerleyen yıllarda natalizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan melanom olgularının bildirilmesi sonrasında yapılan metaanalizde natalizumab klinik çalışmalarında plaseboya kıyasla natalizumab ile melanom riskinde artış gösterilememiştir. Ancak maligniteler natalizumab için yakından takip edilen bir potansiyel risk olarak düşünülmelidir. FDA gebelik kategorisi C'dir. Yapılan çalışmalarda gebelikte herhangi bir teratojenite kanıtı veya gebelik kaybı riskinde artış gösterilememiştir. Özellikle gebeliğin son trimesterinde natalizumaba maruz kalmak yenidoğanlarda anemi ve trombositopeni olmak üzere hematolojik patolojiler ile ilişkilidir.

Okrelizumab

CD20 eksprese eden öncü ve olgun B hücrelerini hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. Etkinliği ve güvenliği pivotal (OPERA I-II, ORATORIO) ve ORATORIO çalışmalarında gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler infüzyon ile ilişkili yan etkileri üriner sistem ve üst solunum sistemi enfeksiyonlarıdır. Uzun dönem çalışmalarında ciddi enfeksiyonlar plasebo grubuna göre okrelizumab alanlarda daha az sıklıkta görülmüştür. Okrelizumab ile en sık görülen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, herpes virüs enfeksiyonları ve influenza idi. Okrelizumab tedavisi sırasında uzun dönemde hipogamaglobulinemi gözlenebilir. Ortaya çıkan enfeksiyonları hastaların toplam immünglobulin düzeylerinde azalma (IgM'de %50 azalma) ile ilişkilendirilmiştir. Okrelizumab tedavisi bazı hastalarda lenfositopeni ve nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. PML vakaları bildirilmiştir ve bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Pivotal çalışmalarda malignite (özellikle meme kanserleri) riskinde küçük bir artış bildirilmiştir.

Üçüncü Basamak MS Tedavileri

Kladribin

Adenozin deaminazı inhibe ederek etki eden bir pürin analogudur. Etkinliği ve güvenliği (CLARITY ve CLARITY Extension, ORACLE-MS trial) çalışmalarda gösterilmiştir. Uzun dönem kullanımda lenfopeni önemli bir problemdir. Ancak Grade 4 lenfopeni ise (<200 mm³) %1'den az sayıda hastada izlenmiştir. Herpes enfeksiyonu lenfopenik hastalarda daha çok ortaya çıkmıştır. Diğer enfeksiyonlarda plasebo grubuna göre artış gözlenmemiştir. TBC olgusu bildirilmiştir. Malignite riskinin plaseboya göre yüksek olduğu görülmüştür. Maligniteler; melanom, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, pankreas, meme, yumurtalık, rektal, papiller tiroid ve safra kanalı adenokarsinomudur. İmmünosupresyon tedavisi ile ilişkili olabilen malignitelerde (hematolojik, virüs ilişkili veya melanom dışı deri kanserleri) de artış izlenmemiştir. Tedavi izleminde 1. ve 8. yılları arasında malignite insidansı stabil kalmıştır. Gebeliği önlemek amacıyla çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve erkek hastalar kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki en az 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar. Kladribin tabletin son dozundan 6 ay sonra gebe kalınabilir.

Alemtuzumab

2013 yılında kullanıma alınan alemtuzumab, T lenfosit, B lenfosit, monosit, dendritik hücreler ve NK hücreler gibi immün sistem üzerinde bulunan CD52'e etkili olan monoklonal bir antikordur. Etkinliği ve güvenliği pivotal (CAMMS223 ve CARE-MS I-II) çalışmalarında ve uzun dönem izlemde (TOPAZ çalışması) gösterilmiştir. Enfeksiyonlar daha yaygındır ancak ciddi enfeksiyon nadirdir. Üç ana çalışmaya göre uzatma çalışmalarında enfeksiyon sıklığının daha az olması zaman içindeki azalmış enfeksiyon riskini göstermektedir. En sık görülen enfeksiyonlar solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Listeria, toksoplazma, mukokutanöz, TBC reaktivasyonu ve herpetik enfeksiyonlar görülebilir. Birkaç PML vakası bildirilmiştir. Malignite önemli bir komplikasyondur. Tiroid kanserleri, bazal hücreli karsinom, meme ve malign melanom bildirilmiştir. Alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda otoimmün hastalık ortaya çıkabilmektedir. En sık tiroid ilişkili otoimmünite bildirilirken, hematolojik, renal ve dermatolojik otoimmün hastalıklar da oluşabilir. ITP(%2) ve anti-GBM hastalığı bildirilmiştir. Tiroid yan etkileri en sık 4. yıldan sonra ortaya çıkmaktadır. Hipertiroidi, hipotiroidi, guatr ve tiroidit en sık görülenlerdir. Gebelikte kullanılmamalıdır. Fetüste kistik higroma, hipoplastik kalp gibi konjenital malformasyonlara neden olmakla birlikte intraüterin ölüme neden olabilmektedir.

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (aHSCT)

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (aHSCT) yoğun kemoterapi uyguladıktan sonra aHSCT ile kan tablosunun hızlı düzelmesinin sağlanmasıdır. Akut dönemde ateş, ciddi enfeksiyonlar, GIS kanamaları, hemorajik sistit gibi yan etkileri görülebilir. Mortalite riski yüksek bir uygulamadır. Uzun dönem izlemlerde sekonder otoimmün hastalık, malignite ve infertiliteye yol açabilmektedir. ITP ve otoimmün tiroidit görülebilir. Myelodisplastik sendrom ve melanom ortaya çıkabilir. PML olguları bildirilmiştir.

Sonuç olarak,

Mevcut literatür bilgilerimiz ile birlikte MS tedavilerinde immünmodülatör ve immünsüpresan ajanlar uzun dönem kullanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, hastalık aktivitesi, MRG lezyon yükü gibi bir çok parametreye bakılarak tedavi planı yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bazı tedavilerde uygulanan dozların aralığının uzatılması da tedavi etkinliğini değiştirmeden DMT'lerin yan etki potansiyelini azaltabilmektedir. MS tedavisinin kişiselleştirilmesine giden yol, çok katmanlı bir etkinlik-güvenlik değerlendirmeleri sistemini içermelidir. Daha güvenli DMT kullanımı, uygun temel taramaya ve hasta seçimine, ciddi yan etkilere yol açabilecek risk faktörlerinin sürekli izlenmesine, ilaç uygulama hızı ve yöntemindeki değişikliklere ve ilaç profilini değiştirebilecek hastaya özel risk faktörlerinin kontrolüne bağlıdır.

Kaynaklar

1. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. Continuum (Minneapolis). 2019; 25: 655-69.
2. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol 2005;12:550-556.
3. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, Fox EJ, Barkhof F, Schippling S, Schulze A, Pleimes D, Pohl C, Sandbrink R, Suarez G, Wicklein EM; BENEFIT Study Group. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology. 2016;87(10):978-987.
4. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, Verdun di Cantogno E, Cornelisse P, Lehr L, Casset-Semanaz F, Issard D, Uitdehaag BM. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(11):1202-1207.
5. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, Riley C, Ross AP, Baruch P, Drillman T, Coyle PK. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. Int J MS Care. 2018; 20(1):9-14.
6. Ford C, Cohen J, Goodman A, et al., editors. Twenty-five years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate: long-term clinical results of the US openlabel extension study. MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL; 2018: SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND
7. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg threetimes weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2015 Jul;4(4):370-6.
8. Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419835077.
9. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology. 2016 Mar 8;86(10):920-30.
10. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. Mult Scler. 2019 Apr 10:1352458519843055.
11. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. Mult Scler. 2017 Feb;23(2):253-265.
12. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420915005

KONUŞMA METİNLERİ

13. Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol*. 2020 May;87(5):688-699.
14. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419878324.
15. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):468-75.
16. Derfuss T, Sastre-Garriga J, Montalban X, et al. The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Jan-Mar;6(1):2055217320907951.
17. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1815-e1821
18. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014 Jul 1;83(1):78-86.
19. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):660-668.
20. Foley J, Carrillo-Infante C, Smith J, et al. The 5-year Tysabri global observational program in safety (TYGRIS) study confirms the long-term safety profile of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov 21;39:101863.
21. McCool R, Wilson K, Arber M, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan 2;29:55-61.
22. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al., editors. Serum Immunoglobulin Levels and Risk of Serious Infections in the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis and Their Open-Label Extensions. *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*; 2019: SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND.
23. Dirks P, Zingler V, Leemhuis J, et al. Design of a non-interventional post-marketing study to assess the long-term safety and effectiveness of ocrelizumab in German real world multiple sclerosis cohorts - the CONFIDENCE study protocol. *BMC Neurol*. 2020 Mar 14;20(1):95.
24. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594- 1604.
25. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:157-167.
26. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1107-1116.
27. Van Wijmeersch B, Singer BA, Boster A, et al. Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies. *Mult Scler*. 2019 Nov 1:1352458519881759.
28. Wray S, Havrdova E, Snydman DR, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*. 2019 Oct;25(12):1605-1617.
29. Comi G, Alroughani R, Boster AL, et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler*. 2019 Nov 25:1352458519888610.
30. Frau J, Carai M, Coghe G, et al. Long-term follow-up more than 10 years after HSCT: monocentric experience. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):410-416.

NÖROLOJİ İLAÇLARI VE HASTALIKLARI

ASLI KÖŞKDERELİOĞLU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ilişkili hastalık (MOGAD), santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar ve demiyelinizan doğada bir hastalık grubu olarak oldukça yeni tanımlanmıştır. Tüm demiyelinizan sendromlar içinde yaklaşık %1.2-6.5 oranında görülmektedir (1,2). Otoimmün bir hastalık olarak çocuk ve erişkinleri etkilemektedir. Onsekiz yaş altında, ilk demiyelinizan atakta MOG antikor seropozitivitesi oldukça yüksektir. Özellikle Avrupa kökenli çok sayıda ulusal çalışma, Kuzey Amerika ve Avustralya'dan bildirilen tüm akut demiyelinizan tabloların yaklaşık %40'ında MOG antikor pozitif saptanmaktadır (3,4,5,6,7). Yeni gelişmeler ışığında, multipl skleroz (MS) ve nöromiyelitis optika spektrum bozukluğundan (NMOSD) ayırt edilebilmektedir. Çeşitli olgu sunumları ve kohort çalışmaları, oldukça heterojen bir klinik prezentasyonu desteklemektedir. Çeşitli klinik tutulumlar görülebilir. Optik nörit, miyelit, multifokal SSS tutulumuna bağlı akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) veya kortikal ensefalit şeklinde ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık olarak yarısı ataklarla seyretmektedir. Erişkinlerin yaklaşık %60'ında motor ve görsel semptomlar kalıcı nörolojik defisitlere neden olmaktadır (8) Çocuklar ise sıklıkla ataklarla seyreder ve beyin tutulumuna bağlı kognitif bozukluklar daha sık olarak görülür. Karakteristik MR özellikleri arasında, perinöral optik sinir tutulumu, spinal kordta "H bulgusu" ve T2 lezyonlarda zaman içinde kaybolma sayılabilir. Immunoglobulin G yapısındaki MOG antikorlarının serumda tesbit edilmesi, klinik ve nörogörüntüleme eşliğinde MOGAD şüphesi olan hastalarda tanının doğrulanmasını sağlar. Hücre bazlı antikor test yöntemi, MOG antikorlarının daha doğru bir şekilde tesbit edilmesi için önerilmektedir. MOG antikor titresinin uzunlamasına takibi, özürüllük sonuçlarını doğrudan etkilememektedir (9). Benzer şekilde, başlangıçtaki MR parametreleri atak veya özürüllük açısından belirleyici değildir (6,10). Uluslararası tanı kriterleri henüz yayınlanmamıştır, ancak klinik tanı ve çalışmalar için tanı kriterlerinin ortaya konması oldukça önemlidir. MOGAD atakları diğer demiyelinizan nitelikli SSS hastalıklarındakine benzer şekilde yüksek doz kortikosteroid veya refrakter olgularda intravenöz plazma değişimi ile yapılmaktadır. Ancak atak tedavisi için randomize kontrollü çalışmalar ve kanıta dayalı kılavuzlar henüz mevcut değildir. MOGAD tanısının doğru bir şekilde konulması, MOG antikorlarının yeniden üretilebilir şekilde saptanması, altta yatan mekanizmaların ortaya konması ile hastalık hakkında yeterli bilgi edinmek mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Cobo-Calvo Á, d'Indy H, Ruiz A, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 7: e649.
2. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, Mills JR, Flanagan EP, Pittock SJ. coexistence of myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies in adult and pediatric patients. *JAMA Neurol* 2020; 77: 257-59.
3. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e81.
4. Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. *Mult Scler* 2015; 21: 1513-20.
5. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89: 900-08.
6. Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2020; 77: 82-93.
7. Brilot F, Dale RC, Selter RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009; 66: 833-42.
8. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol* 2018; 75: 478-87.
9. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90: e1858-69.
10. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140: 3128-38.

KONUŞMA METİNLERİ

TEDAVİ EDİLEBİLİR NÖROGENETİK HASTALIKLAR: NE KADAR FARKINDAYIZ ?

ZEYNEP ÖZÖZEN AYAS

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ

Nörogenetik hastalıklar, nörolojik tutulumun olduğu, bazen kompleks bulgularla seyreden gen bozukluklarının neden olduğu hastalıklardır. Nörogenetik bilimi ise nörolojik hastalıklara yol açan genlerin araştırılması ve biyolojik mekanizmaları ile ilgilendirir. Daha önce kısıtlı tanı yöntemleri olan bu dalda yeni yöntemlerin eklenmesi ile pek çok genetik hastalık tanımlanabilmiştir. Bunların yaklaşık üçte biri primer nörolojik bir hastalığa neden olur ya da nörolojik tutulumu içeren hastalıklara yol açmaktadır. Akraba evliliği oranının ülkemizde yüksek olması ile resesif geçişli hastalıklar daha sık görülmektedir. Aile hikayesinin ayrıntılı değerlendirilmesi, fenotipin tanımlanması, gelişmiş tanı yöntemleri ile hastalığın tanınması, aileye genetik danışmanlık verilmesi önemlidir. Bu nadir görülen hastalıklarda klinisyenlerin farkındalığı hasta değerlendirilmesindeki en önemli noktalardan biridir. Hastalıkların çoğu için özel bir tedavi yöntemi olmasa da tedavi edilebilir nörogenetik hastalıkların gözden kaçırılmaması gerekir.

Fabry Hastalığı

Fabry; lizozomal bir enzim olan alfa galaktozidaz A'nın eksikliği ya da yokluğu ile oluşan X'e bağlı genetik bir hastalıktır. Hastalıkta kalp damar, böbrekler, sinir sistemi gibi organlarda glikosfingolipid birikimi oluşmaktadır. Patogenezisinde globotriasilsifingozin sitotoksik, proinlamatuvar, profibrotik süreçleri tetiklemektedir. Nörolojik tutulumda periferik sinir lifleri ve otonom sinir liflerindeki hücrelerde lizozomal lipid birikimi ile sinir lifleri hasara uğrar. (1) Aslında nöropatik ağrı çocukluk döneminde bulgularını vermeye başlamaktadır. Nöropatik ağrı bulgularını ateş, egzersiz, stres, alkol ve ısı değişimi tetikleyebilir. Akroparastezi, dizestezi, parasteziler şeklinde görülebilir. (2) Hipohidrozis, yetersiz pupil kontraksiyonu, tükürük ve gözyaşı salgısı yapımında eksiklik, gastrik dismotilite, abdominal kramp, ağrı, diyare otonom sinir sistemi tutulumunda oluşan semptomlardır. (3) Santral sinir sistemi tutulumunda serebrovasküler hastalık nedeniyle geçici iskemik atak, iskemik inme, psikiyatrik davranış bozuklukları ve vasküler demans olarak bulgu verebilir. (4) Fabry hastalığının nörolojik semptomları göz önünde bulundurulduğunda klinisyenler genç yaşta serebrovasküler olay etiyolojisinde Fabry hastalığı olasılığı açısından uyanık olmalıdırlar. 2446 kişide yapılan büyük bir kohort çalışmasında Fabry hastalığı tanılı hastalarda inme görülme yaşının normal popülasyona göre daha genç yaşta olduğu raporlanmıştır. (5) Genç inmeli hastaların tarandığı bir çalışmada saptanan Fabry hastalığı sıklığı %3,7 olup, nadir görülen SVO nedenlerinden Fabry hastalığının Türkiye'de de özellikle genç hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. (6)

Hastalığın tanısında organ-spesifik testler, enzim düzeyinin azalması ve gen tiplenişimi ile yapılmaktadır. Hastalığın tedavisi rekombinan a-galactosidase A enzim replasmanı ile yapılmaktadır. Erken başlanan tedavi hastalar için kritiktir. Kimyasal şaperonlar başta olmak üzere diğer tedavi seçeneklerinin de klinik kullanıma girmesi hastalığın tedavisinde önemli adımlar olacaktır. Yüksek farkındalık ve gelişmiş tanı ile erken dönemde ve komplikasyonsuz saptanan vakaların tedavisi edilmesi ile önemli kazanımlar olmuştur.

Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı, beta glukoserozidaz enzim eksikliği ile oluşan bir hastalıktır. Nadir görülen lipid depo hastalığı otozomal resesif geçişlidir. Lipid biriken hücrelerin tipik morfolojik ve histolojik görünümünden dolayı Gaucher hücreleri adı verilir. Daha çok kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer ve dalağın tutulduğu hastalıkta monosit ve makrofajlarda glukoserozid birikimi vardır. (7,8) Türkiye'de yapılan bir çalışmada insidansı 2.3/1.000.000 sıklık tespit edilmiştir. (9) Gaucher hastalığının nörolojik tutulum olup olmaması ve nörolojik hastalığa ilerleme durumuna göre 3 subtipi vardır. Tip 1 kronik nonnöropatik tip, erişkin formudur ve nörolojik tutulum yoktur. Tip 2 akut infantil nöropatik tip, infantil veya akut nöropatik tipidir. Tip 3 juvenil subakut nöropatik tipidir. Her

KONUŞMA METİNLERİ

3 tipe de beta glukoserobrozidaz enzim eksikliği vardır, ancak farklı mutasyonlar sorumludur. (10) Tip 3'de L444P mutasyonunun homozigot olması karakteristiktir. (11) Tip 3 en sık kuzey İsveç'te (Norbotnian) ve Polonya kökenlilerde rastlanır. Hem santral hem de periferik sinir tutulumu yapabilir. Tip 3'ün subtipleri; Tip 3A'da myoklonus, demans ve Tip 3B'nin erken dönemde ortaya çıkan izole horizontal bakış paralizisi, agresif sistemik hastalık ve ilerleyici iskelet deformiteleri ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir. (12) Tip 3C ise kardiyak valvüler kalsifikasyonlar, katarakt, hidrosefali ile karakterizedir ve Tip 4 olarak da adlandırılır.

ERT (enzim replasman tedavisi) kullanılmaktadır. Anemi, lökopeni ve splenomegali gibi hematolojik parametreleri düzelttiği bildirilmiştir. (13) Ayrıca Tip 3'de kemik iliği transplantasyonunun faydalı olduğu bildirilmiştir. (14) Vellodi ve ark. ERT'nin infüzyon yöntemi ile verilmesinin hem nöronopatik hem de nonnöronopatik Gaucher hastalarında sistemik tutulumu düşürdüğünü bildirmişlerdir. (15) 5 yaşında tip 3 Gaucher hastasında 2.5 yıl boyunca haftada 2 kez 60 İU/kg enzim tedavisi ile nörolojik bulguları gerilediği ancak aynı tedavi 14 ve 41 yaşındaki diğer 2 hastada faydalı olmadığı bildirilmiştir. (16) Erken yaşta tanı ve tedavinin kritik önemi bulunmaktadır.

Wilson Hastalığı

Wilson Hastalığı otozomal resesif geçiş gösteren bir bakır metabolizma hastalığıdır. ATP7B gen mutasyonundan dolayı oluşmaktadır. Wilson hastalığı 30.000'de 1 görülmektedir. (17) Dokularda bakır birikiminin olduğu hastalıkta karaciğer, santral sinir sistemi ve kornea en sık etkilenen organlardır. Olguların %40-67'sinde 1. ve 2. dekatta hepatolojik bulgular, %34'ünde 3. ve 4. dekatta ise nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. (18) Genelde ilk semptomlar bulber semptomlardır. Çocukluk çağında davranış değişiklikleri, okul ödevlerinde başarısızlık, oryantasyon bozukluğu, el-göz koordinasyonunda başarısızlık, el yazısında bozulma ilk bulgular olarak karşımıza gelebilir. Tremor, kore, nöbet, motor koordinasyonda eksiklik, sialore, distoni, spastisite, disfaji, disotonomi olabilmektedir. Daha az migrenöz baş ağrısı, uykusuzluk, anksiyete, kişilik değişikliği, depresyon, psikoz şeklinde psikiyatrik belirtiler olabilir. Bu nedenle hastalar psikiyatri bölümlerine daha çok başvurmaktadır Nörolojik ve psikiyatrik bulgular olmasına rağmen altta yatan karaciğer hastalığına ait semptomlar dikkat çekici olmayabilir (19-21).

Nörolojik bulgular, Wilson hastalarında beyinde bakır birikimine veya portosistemik şantların indirekt etkisine bağlıdır. Ağır metal birikimi en iyi MRG ile tespit edilir (22,23). Nörolojik tutulum olan hastalarda beyin MRG normal de olabilir. MRG'de fokal atrofi, hipointensite ve hiperintensite görülebilir. Tipik bulguları; putamen, globus pallidus, kaudat nukleus, talamus, subtalamik nukleus, beyin sapı T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik hiperintensitedir. (20). Orta beyin seviyesindeki aksiyal kesitlerde panda yüzü görünümü WH için spesifiktir. Frontal kortekste asimetrik subkortikal beyaz cevher değişiklikleri görülmektedir. Serebellar tutulumda en sık dentat nukleus etkilenir (23,24).

Bakırın korneanın üst tarafında descemet membranda birikimi sonucu Kayser-Fleischer (KF) halkası oluşur. Nörolojik semptomları olan WH'larının %90-95'inde KayserFleischer halkası saptanır. Tanıda Stiernlieb's Kriterlerine göre Kayser-Fleischer halkası, tipik nörolojik semptomlar, düşük seruloplazmin düzeyi (20 mg/dl'nin altında), yüksek hepatik bakır (kuru ekstrede 250 µg/gr'dan yüksek bakır) bulgulardan 2 veya daha fazlasının olması ile tanısı konulur (25).

Tedavide penisilamin (20 mg/kg/gün devam dozu max. 1000-1500mg/gün), trientın (20 mg/kg/ gün), çinko (75mg/gün) kullanılmaktadır. Çalışmada bir yıllık tedavi ile nörolojik semptomlarında trientın tedavisi alanların %80'inde, penisilamin tedavisi alanların %50'sinde gerileme olduğu bildirilmiştir. (26)

Pompe Hastalığı

Pompe hastalığı, lizozomal α-asid-glukozidaz eksikliği ile otozomal resesif geçen tip 2 glikojen depo hastalığıdır. Hastalığın diğer adı asit maltaz eksikliğidir. Beyaz ırkta sıklığı 1/138.000 olduğu düşünülürken Afrika'da bu oran 1/40.000'leri bulmaktadır (27). Hastalık ilk defa 1932'de kas güçsüzlüğü ve hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastada tanımlanmıştır (28). Değişik dokularda lizozomal glikojen birikimi sonucunda belirtiler ortaya çıkar. Kalp, iskelet kasları, düz kaslar ve santral sinir sistemi en sık tutulan bölgelerdir. İnfantil ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 subtipi mevcuttur. İnfantil formda tipik olarak semptomlar bir yaşından önce başlar, progresif ve ölümcül seyredir.

KONUŞMA METİNLERİ

Hipertrofik kardiyomyopati ile seyreden infantil form aynı zamanda klasik Pompe hastalığı olarak bilinmektedir. Doğumdan itibaren kas güçsüzlüğü, kardiyomegali, hepatomegali olan hastalar tedavi almazlarsa kardiyopulmoner nedenlerden dolayı kaybedilirler (29). Geç başlangıçlı formda çocukluk çağından erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta görülebilen ve yavaş ilerleyen formudur. Tipik bulgular olduğu gibi non-spesifik (açıklanamayan yorgunluk, kronik diyare, gelişim geriliği, pitoz) belirtiler ile de ortaya çıkabilir (30).

ERT tedavisiyle, genetik olarak tasarılanmış bir enzim formunu kullanarak yetersiz enzimini düzenli miktarlarda almaktadır. İntravenöz enzim tedavisiyle enzim kaslara ulaşarak ve hücre içinde biriktiğinde hasara yol açan glikojeni parçalamaktadır.

Serebrotendinoz Ksantomatozis

Serebrotendinoz ksantomatozis (CTX) otozomal resesif geçişli bir lipid depo hastalığıdır. CYP27A1 mutasyonu, sterol 27 hidroksilaz enzim defekti ile hastalık ortaya çıkmaktadır. (31)

Dünyada genelinde prevalansının 5/100000'den az olduğu düşünülmektedir. (32) Enzim defekti ile safra asitinin azalmaya, aşırı kolestanol üretimine ve dolayısıyla birçok dokuda kolesterol ve kolestanol birikmesi de, myelin kılıf sentezinde ve tamirinde bozukluğa neden olur. (33,34) Bu enzim mitokondrinin iç membranlarında bulunmaktadır ve çoğu hücrelerde yer alır. Ayrıca alternatif ve klasik safra asidi sentez yollarında önemli bir enzimdir (35). Bu nedenle CTX'li hastalar multipl organ tutulumuna bağlı ve nörolojik semptomlar gösterebilirler. Semptomların başlama yaşı 19 yaş olarak kabul edilse de ortalama tanı alma yaşı 35'dir. (36) Ataksi, depresyon, epilepsi gibi nörolojik sorunlar, katarakt ve aşil tendon ksantomları sık görülen problemlerdir. (37) Tendon ksantomları, çocuklukta başlangıçlı kataraktlar, infantil-başlangıçlı diare, prematüre ateroskleroz, osteoporoz ve solunum yetmezliği erken dönem bulgularıdır. Eğer erken dönemde tanı almazsa ilerlemiş nörolojik bulgular ile karşımıza çıkabilir bunlar, ataksi, distoni, epilepsi, psikiyatrik bozukluklar (entelektüel bozukluk, erken bunama, davranışsal değişiklikler, depresyon, ajitasyon, halüsinasyon ve intihar girişimleri), periferik nöropati ve miyopati olabilir. (38) Polinöropatiye, aksiyel dejenerasyonun sonucu ortaya çıkan demyelinizasyonu ve remiyelinizasyonu neden olabilir. CTX tanısında tendon ksantomları sık izlenebilir ancak tüm hastalarda izlenmeyebileceği için tanı kriteri değildir. (38) Hastalığın tanısı klinik, laboratuvar ve genetik testler ile konulur. (38)

Tedavide kenodeoksikolikasit (CDCA) kullanılmaktadır. (39) [6]. CDCA'nın progresyonu yavaşlattığı ve bulguları önleyebildiği bildirilmiştir. (40)

Nörogenetik çalışmaların hedefi nörolojik hastalıklara neden olan gen ve risk faktörlerinin tanımlanması, moleküler mekanizmaların aydınlatılması ve bunun sonucunda erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlanmasıdır. Klinik pratikte klinisyenlerin farkındalığının artması ile daha çok hastaya ulaşılabacaktır.

Referanslar:

1. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease, Acta Paediatr Suppl 2002; 91(439):48-52.
2. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. AndersonFabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38(11):750-60.
3. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennet GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hiltz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. BMC Neurology 2011; 11:61.
4. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol 1996; 40(1):8-17.
5. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events. Natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009; 40(3):788-94.
6. Gündoğdu A, Kotan D, Alemdar M. The frequency of fabry disease among young cryptogenic stroke patients in the City of Sakarya. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2017; 26(6):1334-40.
7. Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, et al. Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. Mol Genet Metab 2002; 75(1): 46-55.

KONUŞMA METİNLERİ

8. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995: 2641-70.
9. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004;26: 363-366.
10. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern, et al. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358(9278): 324-7.
11. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000;66: 1777-1786.
12. Patterson MC , Horowitz M , Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneski C, et al.: Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology* 1993; 43: 1993-1997.
13. Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, Hakansson G, Svennerholm L. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Europ J Pediatr* 1982; 139: 187-191.
14. Svennerholm L, Erikson A, Groth CG, Ringden O, Mansson JE. Norrbottnian type of Gaucher disease--clinical, biochemical and molecular biology aspects: successful treatment with bone marrow transplantation. *Dev. Neurosci* 1991; 345-351.
15. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
16. Rice EO, Mifflin TE, Sakallah S, Lee RE, Sansieri CA, Barranger JA. Gaucher disease: studies of phenotype, molecular diagnosis and treatment. *Clin Genet* 1996; 49: 111-118.
17. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:531-9.
18. Feldstein AE, Ch-ara DK, Plescow R, Grand RJ. Wilson Disease In *Pediatric Gastrointestinal Disease* by Walker WA. 2004 IV.Ed., BC Decker Inc, Ontario, 1440-54.
19. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21:2192-6.
20. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007; 27:123-32.
21. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
22. Salari M, Fayyazi E, Mirmosayyeb O. Magnetic resonance imaging findings in diagnosis and prognosis of Wilson disease. *J Res Med Sci* 2018; 27:23-5.
23. Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, et al. Metabolic/Degenerative Disorders, Inherited In *Diagnostic Imaging Brain*. Utah: 203. Amirsys 2004: 72-75.
24. Andersen K, Sudmeyer M, Saleh A. Cerebral imaging for Wilson disease. *Rofo* 2007;179:225-33.
25. Denning TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988;111:1139-55.
26. Mert GG, Özcan N, Beşen Ş, Özcan Güneryüz D, Tümgör G, Hergüner Ö, et al. Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis /* 2019; 2: 95-100.
27. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Mengel E, Hartung R, Beck M, Deschauer M, et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:43-50.
28. Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1932;76:304-12.
29. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332-40.
30. Van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JMP, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11:65.
31. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. 7th ed. Elsevier 2016;1538-1562.
32. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis - Possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol* 2005; 62: 1459-1463.
33. Aminoff MJ, Josephson SA. *Aminoff's neurology and general medicine*. 5th ed. Elsevier 2014;401-430.
34. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991; 266: 7779- 7783.

KONUŞMA METİNLERİ

35. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 137-174. 7. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 631-641.
36. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 26: 179.
37. Karakaplan M, Ergen E, Görmeli G, Korkmaz MF, Elmalı N. Bilateral achilles tendon xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis a case report. *J Am Podiatr Med Assoc* 2017;107:85-89.
38. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;26:179.
39. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311:1649
40. Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid. *CNS Spectrums* 2010;15:231-236.

KONUŞMA METİNLERİ

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP

FERDA SEVİMLİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ

Diyabetes mellitus (DM) kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. Majör KV olay riskini azaltan glukoz düşürücü ajanların (liraglutid, semaglutid, empagliflozin, kanagliflozin) tedavide avantajı vardır. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, ilk çalışmalarda ve faz 2-3 klinik çalışmaların ilk verilerinde bazı pozitif kardiyak ve vasküler etkiler göstermiştir. Fakat takip eden KV sonlanım çalışmalarında tip 2 DM'li ve yüksek KV risk taşıyan hastalarda alogliptin, saksagliptin, sitagliptin, linagliptin plasebo ile karşılaştırıldığında 'non-inferior' saptanmıştır. Saksagliptin ile beklenmedik şekilde kalp yetersizliği (KY) yatışında artmış risk rapor edilmiştir.

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), doğal oluşan bağırsak hormonlarından sayılan bir inkretindir; gıda alımı durumunda salgınır ve insülin sentez ve sekresyonunu stimüle eder. Gastrik boşalmayı yavaşlattığı ve yemek sonrası glukagon salgınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. GLP-1 bazlı tedaviler genellikle hipoglisemiye neden olmazlar.

DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzimini inhibe eden oral bir diyabet ilaç sınıfıdır. DPP-4, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve GLP-1 gibi biyoaktif peptidleri deaktive eden ve birçok hücre yüzeyinde eksprese olan bir enzimdir. DPP-4 inhibitörleri özellikle postprandial hiperglisemiye azaltmaları gibi glukoz kontrolü üzerine pozitif etkileri yanında, tip 2 DM'li hastalarda vücut ağırlığı, kan basıncı, postprandial lipemi, inflamatuvar belirteçler, oksidatif stres ve endotelial fonksiyonlar üzerine nötral-ılımlı yararlı etkiler gösterirler. Bu etkilerin her biri ılımlı gözüksede, tümü göz önüne alındığında pozitif KV sonlanımlar olabileceği varsayımında bulunulabilir. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ile karşılaştırıldığında, GLP-1 düzeyleri ve aktivitesi üzerine ılımlı bir etkiye sahiptir. Esas olarak GLP-1 yolağını kullansalar da, GLP-1 RA gibi yüksek düzeyde KV koruma göstermezler. DPP-4 inhibitörlerinin kalp yetersizliğini kötüleştirilmesi ve hastaneye yatışı arttırmasının rolü ile ilgili tartışmaların altta yatan sebepleri arasında, bazı DPP-4 ile regüle substratların ('stromal cell derived factor-1' ve 'brain natriuretic peptid' gibi) kardiyolojik olması olabilir. DPP-4 inhibisyonu kalp üzerindeki farklı etkilerini esas olarak ürünleri olan 'stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)' ve GLP-1 aracılığıyla ortaya çıkarır. SDF-1 inflamasyonu, rejenerasyonu ve onarımı düzenleyen bir kök hücre kemokindir. KY hayvan modellerinde DPP-4'ün genetik olarak inhibe edilmesinin veya DPP-4 inhibitörlerinin kullanılmasının, SDF-1α bağımlı mikrovaskülopatiyi ve diyabet ile ilişkili sol ventrikül diastolik disfonksiyonunu veya yüklenme basıncını iyileştirebildiği, muhtemelen GLP-1/cAMP ilişkili mekanizmalarla da MI sonrası KV sonuçları düzelttiği gösterilmiştir. SDF-1α'nın parçalanmasının inhibisyonu ile, endotelial progenitor hücrelerin yerleşimi artabilir ve vasküler koruma sağlanabilir. SDF-1'in salgınımı, diyabette ve diğer kardiyak stres durumlarında kök hücrelerin kardiyomiyosit yerine fibroblastlara dönüşmesine neden oluyor olabilir. Bu da zararlı etkiler ortaya çıkarabilir.

Günümüze kadar yapılan KV çalışmalar çok yüksek riskli popülasyonda yapılmış olup, bu durumun majör KVH olay oranını arttırmış olabileceği ve çalışmaların göreceli kısa sürede tamamlandığı düşünülmektedir. Düşük riskli hastalarda KVH güvenliği veya varsayılan yararları konusunda çok az veri mevcuttur. Çalışmalarda medyan takip süresi 18-36 aydır. Tüm KV sonlanım çalışmaları kanıtlanmış KVH olan tip 2 DM'li hastalarda gliptin ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Hastalar sadece diyabet tedavisi değil, KV koruma açısından da tedavi (statin, antiplatelet ajanlar, beta blokerler, renin-anjyotensin inhibitörleri) almakta imişler.

Saksagliptin ile yapılan KV sonlanım çalışmasında (SAVOR-TIMI 53), 16.492 KVH öyküsü olan veya vasküler hastalık için multipl risk faktörü olan tip 2 DM'li hasta almakta oldukları tedavilere (metformin, sulfonilüre, insülin,vb) ek olarak saksagliptin veya plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Medyan 2.1 yıl takip sonrası, primer sonlanım noktası (KV ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü (MI) veya nonfatal iskemik inmeyi içeren birleşik sonlanım) her iki grupta benzer saptanmıştır. Anlamlı olarak saksagliptin grubunun KY açısından daha çok hospitalize edildiği (%27 artış) görülmüştür. Saksagliptinin daha önce KY öyküsü olanlarda değil, bazalde KY öyküsü olmayanlarda

KONUŞMA METİNLERİ

KY riskini arttırdığı bulunmuştur. Bazal natriüretik peptidler, KY öyküsü ve kronik böbrek hastalığı gibi bilinen risk faktörlerinin KY yatışları açısından risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

Benzer tasarlanmış alogliptin çalışmasında (EXAMINE), 15-90 gün içinde hospitalizasyon ihtiyacı olmuş, akut MI geçirmiş veya unstabil anjinası olan 5380 Tip 2 DM'li hasta almakta oldukları tedavilere ek olarak alogliptin veya plasebo grubuna randomize edilmişlerdir. Medyan 18 ay takip sonrası, primer sonlanım (KV nedenli ölüm, nonfatal MI veya nonfatal inmeyi içeren birleşik sonlanım) her iki grupta benzer saptanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında alogliptin grubunda KY için hastaneye yatışta anlamlı olmayan artış eğilimi gözlenmiştir. Post-hoc analizde bazalde KY öyküsü olmayanlarda KY riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Sitagliptin çalışmasında (TECOS) ise, Tip 2 DM'li ve kanıtlanmış KVH öyküsü olan 14.671 hasta almakta oldukları tedavilere ek olarak sitagliptin veya plasebo grubuna randomize edilmişlerdir. Medyan 3 yıl takip sonrası, primer birleşik kardiyovasküler sonlanım (KV ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme veya unstabil anjina nedenli hospitalizasyon) her iki grupta benzer saptanmıştır. Birleşik sonlanımın herhangi bir komponenti açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. KY için hospitalizasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Linagliptin çalışmasında (CARMELINA), Tip 2 DM'li, yüksek KVH ve renal riski olan 6979 hasta almakta oldukları tedavilere ek olarak linagliptin veya plasebo grubuna randomize edilmişlerdir. Medyan 2.2 yıl takip sonrası, primer birleşik sonlanım (KV ölüm, nonfatal MI veya nonfatal inme) her iki grupta benzer saptanmıştır. Sekonder renal sonlanım (son dönem böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliğine bağlı ölüm veya bazal GFR'de en az %40 devamlı düşüşü içeren birleşik sonlanım) açısından da fark bulunmamıştır. KY için hospitalizasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Linagliptin ve glimepirid kullanan tip 2 DM'li ve artmış KV riski olan 6033 hastayı içeren diğer bir KV sonlanım çalışmasında (CAROLINA), medyan 6.3 yıl takip sonrasında birleşik sonlanım (KV ölüm, nonfatal MI veya nonfatal inme) her iki grupta benzer bulunmuştur. KY için hospitalizasyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

SAVOR-TIMI 53 ve EXAMINE çalışmalarında gözlenen artmış KY riskinin nedensel mekanizması halen bilinmemekle beraber, kardiyomiyositlerin hasarı ve ölümü ile sonuçlanan sempatik sinir sistemi aktivasyonu, SDF-1, nöropeptid Y ve substance P'nin β -adrenerjik reseptörleri stimüle eden ve kardiyomiyosit apoptozisine neden olan etkilerinin de DPP-4 inhibisyonu ile artmış olabileceği, olası açıklamalar olarak öne sürülmüştür. EXAMINE çalışmasında KY olan hastaların, SAVOR-TIMI 53 çalışmasındaki hastalara göre beta blokerler ile medikal olarak optimize edildiği, SAVOR-TIMI 53 çalışmasında eş zamanlı beta blokerler kullanıldığında KY artışında azalma olduğu da diğer hipotezlerdendir. SAVOR-TIMI 53 ve TECOS çalışmalarındaki hastaların diyabetinin ciddiyeti ve eş zamanlı kullanılan tedavileri farklıdır. SAVOR-TIMI 53 çalışmasında TECOS çalışmasına göre konkomitan insülin kullananların oranı daha fazladır ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hipoglisemi oranı daha yüksektir. Bu da SAVOR çalışmasında KY için yatış riskini arttırmış olabilir. Diğer bir potansiyel mekanizma; 'sodyum-hidrojen exchanger 3 (NHE3)' proksimal tübüllerde sodyum geri emiliminde yer alır ve ekspresyonu hem DM'de hem de KY'de artmıştır. NHE3, DPP-4 ile kompleks oluşturur ki; DPP-4 inhibisyonu, NHE3'ün aktivasyonunu azaltır. Bu durum da sodyum geri emiliminde supresyon ve sodyum diürezine neden olur. Sitagliptin ve alogliptin esas olarak idrardan atılır ve renal NHE3 aktivitesini suprese ederler. Saksagliptinin idrarda ekskresyon oranının daha düşük olması KY yatışında artış riskini açıklayabilir. SAVOR-TIMI 53 çalışması sonuçlarının saksagliptine özgü mü, sınıf etkisi mi, yoksa sadece şans mı olup olmadığı veya kayıt edilen hastalardaki bazal karakteristik özelliklerdeki farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı halen net değildir.

Retrospektif popülasyon bazlı çalışmalarda (1-3 yıl takip süreli) saksagliptin veya sitagliptin kullananlar sulfonilüre (SU), pioglitazon, insülin kullananlarla karşılaştırıldığında, KY açısından hospitalizasyon riskinin yüksek olmadığı gösterilmiştir. Bu gözlemsel çalışmalar kontrollü klinik çalışmaların yerini alamaz fakat tamamlayıcı olabilir.

DPP-4 inhibitörlerinin sol ventrikül (SV) diastolik fonksiyonu üzerine etkisi ile ilgili sınırlı bilgi, tutarlı değildir. Bazı

KONUŞMA METİNLERİ

çalışmalar sitagliptin ile tedavi edilen kötü kontrollü DM'li hastalarda SV diastolik fonksiyonunun iyileştiğine dair sonuçlar ortaya koymuştur. Bir meta-analizde farklı DPP-4 inhibitörleri kullanan hastalar SU, glitazon, SGLT-2 inhibitörü kullananlarla karşılaştırıldığında, SV diastolik fonksiyonu açısından farklılık saptanmamıştır. Yarıyı DPP-4 inhibitörü kullanan 500.000 DM hastasını içeren büyük bir çalışmada, SU kullananlarla karşılaştırıldığında KY riski açısından fark bulunmamıştır. Vildagliptin ve saksagliptin de SU ile karşılaştırıldığında bu açıdan daha az riskli bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada (VIVID), düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan DM'li hastalarda 12 ay vildagliptin tedavisi altında SV ejeksiyon fraksiyonunun değişmediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte diastol sonu SV hacmi vildagliptin kullananlarda anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Dört çalışmayı içeren bir meta-analizde, daha önce KY olan veya olmayan hastalarda hospitalizasyon oranı saksagliptin, alogliptin, sitagliptin ve linagliptin açısından ayrı ayrı analiz edilmiş; daha önce KY olan hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin yatış riskini arttırmadığı fakat KY öyküsü olmayan DM'li hastalarda arttırdığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışma, KY öyküsü olan veya olmayanlarda yatışta azalma üzerine GLP-1 RA'nın sınırdan yararlı, SGLT-2 inhibitörlerinin ise anlamlı pozitif etkisinden bahsetmiştir. Hayvan çalışmaları, DPP-4 inhibisyonunun SV hipertrofisini etkilemediğini, kardiyak fonksiyonları iyileştirdiğini ve miyokardiyal ve perivasküler fibrozisi azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, DPP-4 inhibisyonunun kardiyak fibrozisi nitelik ve nicelik olarak değiştirerek KY progresyonunu yavaşlattığına, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY'li hastalarda bu ilaçların kullanımının akılcı olabileceğine işaret etmektedir.

Yeni antidiyabetik ilaçların DM tedavisinde giderek artan etkileri ve kullanımları mevcuttur fakat bu ilaçların kardiyovasküler sonuçları ve özellikle KY olan hastalarda etkileri halen yeterince geniş çapta araştırılmamıştır ve muhtemelen gözardı edilmektedir. Elde olan veriler SGLT-2 inhibitörlerinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'li hastalarda kullanımına dair ümit verici olsa da, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olanlardaki rolü halen araştırılmaktadır. KY olan hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin ve GLP-1 RA'nın etkileri daha az araştırılmıştır ve sonuçlar tartışmalıdır.

FDA, önce saksagliptin ve alogliptin kullanımı ile KY kaynaklı yatış riski ile ilgili uyarılarda bulunmuştur. Daha sonra tip 2 DM ve KY veya böbrek bozukluğu öyküsü olan hastalarda tüm DPP-4 inhibitörlerinin dikkatli kullanılması gerektiği ile ilgili uyarılar eklemiştir.

Sonuç olarak, DPP-4 inhibitörlerinin hiçbirisinin tip 2 DM'li hastalarda KV yararı yoktur.

Mevcut kanıtlara dayanarak, tip 2 DM'li hastaların tedavisini düzenlerken KY öyküsünün de göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır. Bu ilaçların KV güvenliği açısından uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Tadic M, Sala C, Saeed S, et al. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? Heart Fail Rev. 2022 Jul;27(4):1137-1146.
2. 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(18), 1579-1588.
3. 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. The Lancet. 2015; 385.9982: 2067-2076.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2015; 373.3: 232-242.
5. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. Circulation. 2019; 139.3: 351-361.
6. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. Jama. 2019; 322.12: 1155-1166.

KONUŞMA METİNLERİ

7. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2016; 164.11: 705-714.
8. Yamada H, Tanaka A, Kusunose K, et al. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovascular Diabetology*. 2017; 16.1: 1-12.
9. Zhang DP, Xu L, Wang LF, et al. Effects of antidiabetic drugs on left ventricular function/dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19.1: 1-17.
10. Kim YG, Yoon D, Park S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Circulation: Heart Failure*. 2017; 10.9: e003957.
11. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail*. 2018; 6.1: 8-17.
12. Pan X, Xu S, Li J, et al. The Effects of DPP-4 Inhibitors, GLP-1RAs, and SGLT-2/1 inhibitors on heart failure outcomes in diabetic patients with and without heart failure history: insights from CVOTs and drug mechanism. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11: 599355.
13. Hirose M, Takano H, Hasegawa H, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 on cardiac fibrosis in pressure overload-induced heart failure. *Journal of pharmacological sciences*. 2017; 135.4: 164-173.
14. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation research*. 2018; 122.10: 1439-1459.
15. <https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus> (4.7.2022)
16. Sano M. Mechanism by which dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure and possible differences in heart failure risk. *Journal of Cardiology*. 2019; 73.1: 28-32.
17. Packer M. Do DPP-4 inhibitors cause heart failure events by promoting adrenergically mediated cardiotoxicity? Clues from laboratory models and clinical trials. *Circulation research*. 2018; 122.7: 928-932.

KONUŞMA METİNLERİ

SKOLYOZ TANISI, SINIFLAMASI, NEDEN ÖNEMLİ?

AYNUR METİN TERZİBAŞIOĞLU

LİV HOSPİTAL ULUS & VADİSTANBUL

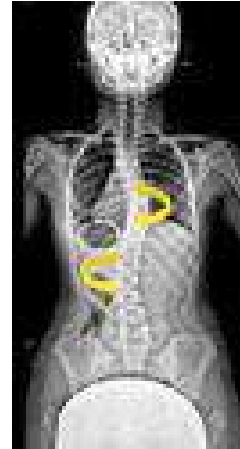
Özet

Skolyoz; ayakta çekilen grafilerde omurganın koronal planda radyolojik olarak tespit edilen $\geq 10^\circ$ eğriliği olarak tanımlanır. Skolyoz Araştırma Derneği'ne (Scoliosis Research Society –SRS) göre < 10 yaş hastalarda tespit edilen skolyoz erken başlangıçlı skolyoz (EBS), ≥ 10 yaş başlayan skolyozlar geç başlangıçlı skolyozlar (GBS) olarak sınıflandırılır. Bu oturumda skolyoz tanısı, sınıflaması ve neden önemli olduğu tartışılacaktır.

Tanım: Skolyoz; SRS'in tanımına göre ayakta çekilen grafilerde omurganın koronal planda radyolojik olarak Cobb yöntemine göre tespit edilen $\geq 10^\circ$ eğriliği olarak tanımlanır. Anormal lateral spinal eğrilik anlamına gelen "skolyoz" u ilk tanımlayan tıp doktoru ve aynı zamanda bir filozof olan Bergamalı Galen'dir. Skolyoz; omurga, toraks ve gövdenin şekil ve pozisyonundaki değişimlerinden oluşan bir grup heterojen bozukluğu içeren genel bir terimdir.¹ Skolyoz, bir tanıdan ziyade, çarpık veya eğri anlamına gelen tanımlayıcı bir bulgudur.² Vertebral kolonda koronal planda; lateral deviasyon, sagittal planda; hipokifoz/hiperkifoz, hipo/hiperlordoz, transvers planda; vertebralarda aksiyel rotasyon, pelviste anterior /posterior tilt, oblisite ve rotasyona neden olan üç boyutlu yapısal bir deformite gelişirken, 10° 'den küçük eğrilikler "spinal asimetri" olarak adlandırılıp, skolyoz sınıfına girmemektedir. Skolyoz, vertebral rotasyonu en fazla olan, orta hattan en uzak olan apex vertebranın oluşturduğu konveks tarafa göre sağ veya sol skolyoz şeklinde tanımlanır. Vertebralarda aksiyel rotasyon sağ skolyozda saat yönünde sağa, sol skolyozda saat yönünün tersine sola olmaktadır. (Resim-1 ve 2)



Resim-1. Kırmızı ok- Saat yönü, Yeşil ok- Saat yönünün tersi



Resim-2 .Sağ torakal, sol lomber skolyoz

Sınıflama

Skolyoz ilk olarak 1973 yılında etyolojiye göre yapısal ve yapısal olmayan skolyozlar olarak sınıflandırılmıştır. Yapısal ve yapısal olmayan skolyozun en sık görülen etyolojik nedenleri Tablo-1 'de yer almaktadır. Yapısal skolyozda en sık karşılaşılan neden idiyopatik skolyozdur.³

Yapısal skolyozlar, kemik, kas, sinir, bağ dokusu gibi dokularda yapısal bozukluklar sonucu gelişen skolyozdur. Traksiyon ve yana eğilme grafilerinde tam olarak düzelme göstermez. Normal esnekliğini kaybetmiş, fikse olan lateral eğriliklerdir, eforla ya da pozisyonla düzelme olmaz. Vertebraların rotasyonu ve irreversible lateral eğimi vardır. Vertebralar eğimin konveks olduğu tarafa doğru dönerler. En fazla rotasyon eğimin apeksindeki vertebrada olur. Yapısal olmayan, kompensatuar veya fonksiyonel skolyozda, spinal eğrilik omurga dışı sebeplere bağlı gelişir. Sıklıkla alt ekstremitelerde kısalık, sinir kökü irritasyonuna veya kalça eklemi etrafındaki kontraktürlere bağlı ikincil olarak gelişir. Geçici postural bozukluk da oluşabilir. Lateral eğilme ve traksiyon grafilerinde tama yakın

KONUŞMA METİNLERİ

düzelme olan fleksibl eğriliklerdir. Genellikle kısmi düzelir veya altta yatan sebep ortadan kalktığında fark edilemez hale gelir. Omurgada yapısal değişiklik olmaz.

Tablo 1. SRS sınıflaması

YAPISAL	NARSAL OLMAKLAZLI/ KOMPENSATUVAN/ FOSSEFFONEL
<ul style="list-style-type: none">- KONJENITAL- NÖROMÜSKÜLER- NÖROBİYOMİYODİN- METROKONIAL HASTALIKLAR- ROMATİZMAL HASTALIKLAR- TRAVMATİK- EKSTRAKONIAL KONTRAKTÜREL- OSTEOKONDROKOSTROZ- KEMİK ENERJİYONLARI- METABOLİK HASTALIKLAR- LÜMBOSKONIAL DİRELM RAYOZVALDE- TÖMÖRLER	<ul style="list-style-type: none">- POSTÖRAL- İSTENİLİ- İSTENİLİ ÖZEL/ İSTENİLİ- İNFLAMASYON- ALT EKZİTİBİLİTİ YUZUNLU İSTENİLİ- İSTENİLİ İSTENİLİ KONTRAKTÜREL

Tablo-2 Erken Başlangıçlı Skolyoz Sınıflaması

Yaş	Etyoloji	Major Eğim Açısı	Kifoz	Yıllık progresyon oranı
<10yaş	Konjenital/ Yapısal nöromusküler	1 >10°	E >10°	E <10%/y
	Sendromik	2 >20°	E >20°	E <10%/y
	İdiyopatik	3 >50°	E >50°	E <10%/y
		4 >90°	E >90°	E <10%/y

Tablo 3. İdiyopatik Skolyoz Sınıflaması

Kronolojik	Açısal	Topografik			
Tanı yaşı (Yıl /ay)	Cobb açısı	Apeksin yeri			
		Üst	Alt		
İntenil	0-2 Haft	20 ve altı	Servikal	-	C6-7 disk
Azlenil	3-6 Orta	21-35	Servikalorskal	C7	T1
Ağllesan	10-17 Orta-ıdderli	36-40	Torakal	T1-2 disk	T11-12 disk
Erişkin	18+ İdderli	41-50	Torakolumbar	T12	L3
	İdderli- Çok İdderli	51-55	Lomber	L1-2 disk	L4
	Çok İdderli	56 ve üstü			

SRS 'in etyolojiden bağımsız olarak yaşa göre yaptığı sınıflandırmaya göre < 10 yaş çocuklarda tespit edilen EBS, ≥ 10 yaş başlayan skolyozlar ise GBS olarak sınıflandırılır. EBS etyolojilerine göre konjenital/yapısal, nöromusküler, sendromik ve idiyopatik skolyozlar olarak alt gruplara ayrılır. Tedavi planlaması için etyolojilerinin, major Cobb ve kifoz açılarının ve opsiyonel olarak yıllık progresyon oranlarının tespiti gereklidir. (Tablo-2) 18 yaş ve üzeri görülen erişkin skolyozlar etyolojilerine göre Tip 1: Primer dejeneratif skolyoz (De novo skolyoz), Tip 2: Progresif idiyopatik skolyoz Tip 3a: Sekonder dejeneratif skolyoz Tip 3b: Metabolik kemik hastalıkları veya osteoporozla bağılı gelişen sekonder dejeneratif skolyoz olmak üzere alt gruplara ayrılırlar.

EBS Tanı Kategorileri

Konjenital Skolyoz; Anne karnında omurganın oluşumu ve farklılaşmasında oluşan gelişim bozukluklarına bağılı oluşur. Formasyon, segmentasyon bozukluğu veya miks tip olarak görülebilir. Kalp ve böbrek anormallikleri ile birlikte olabilir.

KONUŞMA METİNLERİ

Torakojenik Skolyoz; Beraberinde konjenital omurga anomalileri ile birlikte olabilen spondilokostal veya spondilotorasik dizostoz olarak görülen konjenital kaburga füzyonlarına eşlik eden skolyozdur. Toraks cerrahisi sonrası göğüs duvarında görülebilen değişiklikler sonrasında da gelişebilir.

Nöromüsküler Skolyoz; Konjenital/yapısal nedeni olmadan sadece nöromüsküler etyolojisi olan gruptur. Spinal müsküler atrofi, serebral palsi, spina bifida ve beyin veya omurilik yaralanması gibi nöromüsküler rahatsızlıkları olan çocuklarda gelişir.

Sendromik Skolyoz; Konjenital/yapısal veya nöromüsküler etiyoloji ile ilgili olmayan birçok sendromik hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabilen skolyozlardır. Marfans, Ehlers-Danlos ve diğer bağ dokusu bozukluklarının yanı sıra nörofibromatozis, Prader-Willi ve birçok kemik displazisi gibi belirli sendromlar EOS ile ilişkili olabilir.

İdiyopatik Skolyoz; Yapısal skolyozda en sık karşılaşılan neden tüm skolyozların %75-80'ini oluşturan idiyopatik skolyozdur. Diğer tüm sekonder nedenler ekarte edildikten sonra nedeni tam olarak bilinmeyen skolyozlar bu grubu oluşturur. İdiyopatik skolyoz bir dışlama tanısıdır; detaylı fiziksel ve radyolojik değerlendirmeler sonrasında muhtemel nörolojik sebepler, sendromlar ve konjenital anomaliler dışlandıktan sonra konulabilir. Sağlıklı çocukların hızlı büyüme döneminde multifaktöryel nedenlere bağlı olarak geliştiği düşünülen kompleks bir patolojidir. Omurgada bir veya birden çok vertebranın rotasyonu ile açığa çıkan üç boyutlu rotasyonel bir deformite vardır. Zaman içinde gelişen toraksın büyümesi 4. boyut olarak nitelendirilmektedir. Sıklıkla göğüs deformitesi ve pelvik asimetri spinal deformite ile birlikte görülür.¹⁰ Genellikle ağrısız karakterde olan bu deformitede artan bel, sırt ağrısı ve nörolojik bulgular olursa ileri tetkik yapılması gerekir.¹¹

İdiyopatik skolyozlar 2016 Uluslararası Skolyoz Ortopedik Tedavi ve Rehabilitasyon Derneği (SOSORT) Kılavuzlarına göre çocuktaki deformitenin ilk tespit edildiği yaşa, eğriliğin derecesine ve eğriliğin yerine göre sınıflandırılır.¹ (Tablo-3) Yaşa göre sınıflamada 0-2 yaş infantil, 3-9 yaş juvenil, 10-17 yaş adolesan, 18 yaş ve üzeri erişkin idiyopatik skolyoz olarak adlandırılır. Eğriliğin derecesine göre hafif, orta, orta-şiddetli, şiddetli, şiddetli-çok şiddetli, çok şiddetli olmak üzere 6 alt sınıfa, apeksin yerleşim yerine göre servikal, servikotorakal, torakal, torakolomber ve lomber olmak üzere 5 alt sınıfa ayrılır. En son apeksin yerleşim yerine göre olan sınıflamaya SRS lumbosakral sınıfı ilave etmiştir. Son dönemde 10 yaşından önce ortaya çıkan skolyoz için "erken başlangıçlı skolyoz" tanımı daha sık kullanılmakta ve infantil ve juvenil skolyoz bu gruba dahil edilmektedir.¹²

İnfantil İdiyopatik Skolyoz; 0-2 yaş arasında ortaya çıkar, nadir olup idiyopatik skolyozun %1'inden azını oluşturur. Erkek çocuklarda daha sık görülür (E/K: 3/2); en sık majör sol torakal eğrilik vardır (%75-90). Pelvik asimetri ve başın bir tarafa eğriliği göze çarpar. Büyüdükçe çoğu kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Juvenil İdiyopatik Skolyoz; 3-9 yaşları arasında ortaya çıkar ve tüm idiyopatik skolyozluların %12-21'ini oluşturur. 4-6 yaş arasında kız erkek dağılımı eşit iken, 7-10 yaş arasında kızlarda daha sıktır. Sıklıkla majör sağ torasik eğrilik görülür. Adolesan idiyopatik skolyoz ile karşılaştırıldığında, ciddi deformiteye ilerleme olasılıkları daha yüksektir ve cerrahi olmayan tedaviye yanıt verme olasılıkları daha düşüktür. Adolesan idiyopatik skolyoz (AIS); popülasyonda genel insidansı %2-4 olan en yaygın skolyoz tipidir. İdiyopatik skolyozların %80-90'ı adolesan dönemde ortaya çıkar.¹² AIS için "geç başlangıçlı skolyoz" veya "adolesan skolyoz" tanımı daha sık kullanılmaktadır.

Tanı konulan vakaların yaklaşık %10'u konservatif tedaviye ihtiyaç duyarken sadece %0,1'inde cerrahi tedavi gereklidir. Skolyozda kız ve erkekler eşit oranda etkilenirken, eğrinin ilerleme riski kızlarda erkeklere göre daha fazladır. Cobb açısı 10°-20° arasında olan eğriliklerde kız/erkek oranı 1/1, 20°-30° arasında olanlarda bu oran 5,4/1, 30° ve üzerinde olanlarda ise 7/1'dir.¹² Eğrinin yönüne göre en sık majör sağ torasik skolyoz görülmektedir.

Yılmaz ve ark.'larının 2018'de yayınladığı "Türkiye Adolesan İdiyopatik Skolyoz(AİS) Prevelans Araştırması" sonuçlarına göre Türkiye'de AİS prevalansı %2,3 olarak bulunmuştur. Skolyozlu bireylerde, kız/erkek oranı 2/1'dir.¹³

Erken tanı ve konservatif tedavi ile seçilmiş vakalarda skolyozun kontrolü mümkün olup, cerrahi endikasyonları azalmaktadır. Bu farkındalığı artırmak için, pediatrist, aile hekimleri, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları, beyin cerrahları ve ortopedistlere çok iş düşmektedir.

KONUŞMA METİNLERİ

Kaynaklar

1. Negrini, S, Donzelli, S, Aulisa, A. G, Czaprowski, D, Schreiber, S, de Mauroy, J. C, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and spinal disorders*, 2018;13(1), 1-48.
2. Vasiliadis, E. S, Grivas, T. B, & Kaspiris, A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. *Scoliosis*, 2009; 4(1), 1-13.
3. Weinstein, S. L, Dolan, L. A, Cheng, J. C, Danielsson, A, & Morcuende, J. A, Adolescent idiopathic scoliosis. *The Lancet*, 2008; 371(9623), 1527-1537.
4. Goldstein, L. A, & Waugh, T. R, Classification and terminology of scoliosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1973; 93, 10-22.
5. Skaggs David, L, Guillaume T, & Ron, E. H, SRS Growing Spine Committee EOS consensus statement. *Spine Deformity*, 2015;3,107. DOI:10.1016/j.jspd.2015.01.002
6. Vitale, M. G, Development and initial validation a novel classification system for early-onset scoliosis: Classification of Early-Onset Scoliosis (C-EOS). *J Bone Surg Am*, 2014;96, 1359-67.
7. El-Hawary R, Akbarnia BA. Early onset scoliosis-time for consensus. *Spine Deform* 2015;3(2):105-6.
8. Loenstein J. Idiopathic scoliosis. In Loenstein JE, Brandford DS, Winter RB, Ogilvie JV (Eds). *Moe's textbook of scoliosis and other spinal deformities*. Philadelphia Saunders 1995; pp 219-56.
9. Kleinberg S, The operative treatment of scoliosis. *Arch Surg*. 1922;5(3):631-45.
10. Parent S, Newton PO, Wenger DR., Adolescent idiopathic scoliosis: etiology, anatomy, natural history, and bracing. *Instr Course Lect* 2005;54:529-36.
11. Helenius I, Remes V, Lamberg T, Schlenzka D, Poussa M. Long-term health-related quality of life after surgery for adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(6):1231-9.
12. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, Rivard CH. Etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A(8):1157-68.
13. Yılmaz H., Zateri C., Kusvuran Ozkan A., Kayalar G., Berk, H. Prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey: an epidemiological study. *Spine Journal*, 2020;20(6), 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.01.008>.

KONUŞMA METİNLERİ

SKOLYOZDA KONSERVATİF TEDAVİ

FİLİZ YILDIZ AYDIN

BAKIRKÖY DOKTOR SALİH KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Skolyoz omurganın koronal planda radyolojik olarak tespit edilen 10° ve üzeri eğriliği olarak tanımlanır, transvers planda aksiyel rotasyon ve sagittal planda fizyolojik eğriliklerde değişiklikler (kifozda azalma veya artış, lordoz) oluşur ve üç boyutlu bir deformitedir.

Adölesan İdiyopatik Skolyoz(AİS) 10 yaş ile iskelet matüritesini tamamlanana kadar olan yaş aralığını kapsar. Skolyozu oluşturan nedenin tam olarak bilinmemesinden dolayı idiyopatik skolyoz olarak isimlendirilir ve tüm skolyozların %75-80'i bu gruptadır. İdiyopatik skolyozların %80-90'ı adölesan dönemde ortaya çıkmakta olup; prevalansı %2-4 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de yapılan okul taraması çalışmasında prevalans %2,3 (kız: %3,07, erkek: %1,49) olarak saptanmıştır. Kız/erkek oranı küçük yaşlarda 1,5:1 iken bu oran ilerleyen yaşlarda 3:1 oranına yükselmektedir. AİS'de sıklıkla (yaklaşık %48) torakal eğrilik görülmektedir. Eğrinin yönüne göre majör sağ torasik skolyoz en siktir. Bunu torakolomber ve lomber eğrilik takip etmektedir.

İdiyopatik skolyoz tedavisinde amaç, erken tanı ile özellikle puberte döneminde eğriliğin progresyonunu engellemek ve/veya optimal açıda geriye çevirmek, estetik ve postüral düzeltmeyi sağlamaktır. İlerleyen eğriliklerde ise amaç spinal ağrı, olası fiziksel sorunlar ve solunum disfonksiyonunu engellemektir. Skolyoz tedavi planlaması; bireyin yaşına, cinsiyetine, matürasyonuna, eğriliğin derecesine, yönüne, tipine ve skolyozun ilerleme riskine göre belirlenir.

Konservatif tedavi yöntemleri; izlem, egzersiz ve korse tedavisidir.

Skolyozun konservatif tedavisi multidisipliner ekip yaklaşımı ile yapılmalıdır. Bu ekip skolyoz konusunda tecrübeli fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedist, fizyoterapist, ortez teknisyeni ve gerektiğinde psikologtan oluşmalıdır.

İzlem, Cobb açısı 10° altında olan eğriliklerde, özellikle matürasyonun erken evresinde yeterlidir. Cobb açısı 25° altında olan eğriliklerde, olgunun düzenli aralıklarla takibi ve skolyoza spesifik egzersiz tedavisi önerilir.

Skolyoza Spesifik Egzersizler (SSE) dünya çapında farklı egzersiz yöntemlerini uygulayan, etkinliği bilimsel olarak da kanıtlanmış tedavilerdir. SSE; eğriliğin derecesine, tipine ve yapısal özelliklerine göre hastanın fiziksel ve psikolojik özellikleri göz önünde bulundurularak bireysel planlanan, deformitenin progresyonu önlemek ve geriletmek amacıyla uygulanan ve bu durumu stabilize eden ve en nihayetinde hastanın korse veya cerrahi tedaviye gereksinimini azaltan egzersizlerdir.

Tüm SSE yöntemlerinin temel özellikleri :

1. Hastanın omurgasını aktif olarak üç boyutlu düzeltmesi,
2. Günlük yaşam aktivitelerine adaptasyonu,
3. Düzeltilmiş postürün stabilizasyonu,
4. Hasta ve/veya ailesine deformitesi hakkında bilgi verilmesidir.

Bu temel prensipleri sağlamada SSE okullarının yöntemleri farklı olsa da ortak yaklaşım; eğriliğin konveks vücut tarafının konkav tarafa doğru kaydırılması, düzeltilmiş postürde konkav vücut alanlarının gerilmesi/esnetilmesi ve konveks taraftaki kasların izometrik kontraksiyon yapılmasıdır. Yöntemlerin en önemli diğer bir ortak özelliği de rotasyonel solunum egzersizini uygulamasıdır. Ayrıca sagittal ekseninde de tüm omurgada fizyolojik eğrilikleri sağlamak ortak uygulamalardandır.

KONUŞMA METİNLERİ

SSE endikasyonları ve ortak amaçları;

Küçük eğrilerde (10° - 15°) progresyonu durdurmak ve/veya eğriliği küçültmek, korse ya da cerrahi tedavi endikasyonunu önlemek,

Torakal eğriliklerde solunum fonksiyon bozukluklarını önlemek,

Korse kullanımına başlamadan önce korse etkinliğinin artması için toraks ve gövdenin esnekliğini iyileştirmek,

Korse kullanan hastalarda; uzun süreli immobilizasyona bağlı kas atrofileri ve mobilite kaybı gibi korsenin yan etkilerini önlemek, korsenin düzeltici etkisini artırmak, korse kullanım süresi azaldığında veya çıkarıldığında üç boyutlu düzeltmenin devamını sağlamak,

Erişkin dönemde deformiteye bağlı ağrı, rijidite, kas atrofilerini önlemek ve progresyonu önlemek,

Cerrahi öncesi omurganın esnekliği sağlanarak cerrahi tedavinin düzeltici etkisini artırmak, cerrahi sonrasında da solunum fonksiyonlarını, kas kuvvetlerini, vücut şeklini, denge ve postürü geliştirmektir.

Egzersiz tedavileri standart değildir, ayakta/yatarak, farklı süre ve sıklıkta uygulamalar içerir. Haftada 2-7 gün, 30- 90 dk seans süresi, 2-6 ay boyunca, 1-3 ay periyodik takipler şeklinde yöntemin zorluğuna, hastanın uyum ve sosyoekonomik durumuna, açısına göre değişkenlik gösterir. Hasta her yöntemde öncelikle sertifikalı fizyoterapist eşliğinde çalışır. Son yıllarda yayımlanan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda skolyozun konservatif tedavisinde SSE kanıt 1 düzeyinde önerilmektedir. Fizyoterapist gözetiminde yapılan egzersiz etkinliğinin evde tek başına yapılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Gövde korseleri, spinal eğrilik ile birlikte omuz ve pelvis kuşağının rotasyonunun kontrolü için matürasyonu devam eden uygun olgularda kullanılır. İyi bir korse sagittal sapmayı düzeltmeli, eğrilik progresyonunu durdurmalı, cerrahi prevalansı azaltmalı ve vücut kozmetiğini düzeltmelidir. Korsedeki düzeltme prensipleri skolyotik gövdenin her parçasına etki ediyor olmalıdır. Pelvik kuşak, lomber bölge, torasik bölge, omuz kuşağı ve ayrıca gövdenin dengesinin sağlanması önemlidir. Skolyozda ilk kullanılan korse Milwaukee olup daha sonra Boston korse, Charleston gibi farklı torakolumbosakral ortezler (TLSO), Cheneau korseleri, Spine Cor dinamik korseler ve son yıllarda geliştirilen bilgisayar yardımıyla tasarlanmış, farklı biyomekanik stratejileri kullanan Rigo sistem Cheneau korseleri skolyoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Scoliosis Research Society (SRS) tarafından önerilen korse endikasyonu, 25° - 40° arasında eğriliği olan ve büyümekte olan immatür (Risser 0-2) çocuklardır. Korse kullanımında ilk etki, doğru postüre yönelim ile oluşan vücut kozmetiğindeki pozitif etkidir. Korse tedavisinin başarısını artıran ana faktörler; hasta ve ailenin uyumu, doğru korseleme ve yakın izlemdir. İyi bir korselemede amaç; eğriyi en uygun düzeyde azaltan, koruyan, dengeyi artıran ve yeni problemlere izin vermeyen bir sonuç elde etmektir. Korse kullanımında adölesanların yakın izlemde tutulması gerekir. Korsenin etkinliği, oluşturabileceği rahatsızlıkların takibi ve gerekli modifikasyonların yapılması önemlidir. Adölesanın korseyi kullanma disiplini en önemli faktör; hekim, fizyoterapist ve ortez teknikerinin onu cesaretlendirmesidir. Ailesi, okulu ve arkadaşları bu süreçte adölesanı mutlaka desteklemelidir. Korse kullanımında tavsiye edilen ve etkili olduğu ispat edilen protokol özellikle Risser evre 0-2 dönemindeki adölesanlarda tam zamanlı, yani günde en az 20 saat korsenin kullanılmasıdır. Kullanma süresi 16 saat ve üzerinde olan adölesanlarda eğrilik progresyonu daha iyi kontrol edilmekte ve cerrahi tedavi ihtiyacı da belirgin olarak düşmektedir. Korse etkinliğinin tespiti için, kullanımına başlandıktan 6 hafta sonra korse içinde yapılan radyolojik incelemede, tedavi öncesi açının azalması ve sakral spinal balansın sağlanması kontrol edilmelidir. Korseleme ile iskelet matüritesi oluşmamış, Risser evre 0-2 olan fleksibl deformite ve Cobb açısı 25° - 45° arasında olan eğriliklerde deformitenin ilerlemesinin engellenmesi hedeflenmektedir. Korseye rağmen eğrilik artarsa cerrahi tedavi önerilir.

Sonuç olarak; skolyozun konservatif tedavisi bireysel planlanmalıdır ve tedavi süreci de hastanın fiziksel, mental ve sosyal özellikleri göz önünde bulundurularak devam ettirilmelidir. Uygulanan konservatif yöntemler; izlem,

KONUŞMA METİNLERİ

egzersiz, korse tedavisidir. Tedavi kararı hastanın yaşı, iskelet matüritesi, eğrilik derecesine göre verilir. Tedavinin temel amaçları; eğriliğin ilerlemesinin durdurulması, eğriliğin düzeltilmesi, yaşam kalitesinin artırılması, kozmetik deformitelerin engellenmesi, pulmoner ve kardiyak fonksiyonların korunmasıdır.

Hastaların tedavilerinin doğru ve etkin olabilmesi için multidisipliner ekip yaklaşımı gerekir. Bu ekip başta skolyoz alanında eğitimli ve tecrübeli fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedist olmak üzere fizyoterapist, ortotist ve gerektiğinde psikologdan oluşmalıdır. Ekip üyeleri hasta ve/veya hasta yakınlarıyla ve birbirleriyle de sürekli koordinasyon halinde çalışmalıdır.

Kaynaklar

1. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, Diers H, Grivas TB, Knott P, Kotwicki T, Lebel A, Marti C, Maruyama T, O'Brien J, Price N, Parent E, Rigo M, Romano M, Stikeleather L, Wynne J, Zaina F. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal Disord*. 2018 Jan 10;13:3.
2. Yılmaz H, Zateri C, Kusvuran Ozkan A, Kayalar G, Berk H. Prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey: an epidemiological study. *Spine J*. 2020 Jun;20(6):947-955.
3. Kuşvuran Özkan A. Skolyoz spesifik egzersiz ekolleri. Yılmaz HG, editör. *Skolyoz ve Konservatif Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.59-65.
4. Berdishevsky H, Lebel VA, Bettany-Saltikov J, Rigo M, Lebel A, Hennes A, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises—a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis Spinal Disord* 2016;11:20.
5. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J, Chockalingam N, Grivas TB, Kotwicki T, et al. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD006850.
6. Weiss HR, Kleban A. Development of CAD/CAM based brace models for the treatment of patients with scoliosis-classification based approach versus finite element modelling. *Asian Spine J* 2015;9(5):661-7.

KONUŞMA METİNLERİ

SKOLYOZ RADYOLOJİSİ

ALİ EGE TERZİBAŞIOĞLU

FULYA GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ, / BEŞİKTAŞ, İSTANBUL

ÖZET

Skolyoz omurganın koronal planda 10° ve daha fazla eğriliği olarak tanımlanır. Skolyozun tanı ve tedavi takibi ayakta dik pozisyonda çekilen posterior-anterior ve lateral radyografik görüntülemeler ile yapılmaktadır. Skolyoz üç boyutlu bir deformite olduğundan radyolojik değerlendirmeler üç planda yapılmalıdır. Grafi değerlendirmesinde temelde Cobb açısı kullanılır, açı ölçümlerin doğru yapılması takip ve klinik değerlendirmede önem taşımaktadır. Hasta takibinde tekrarlayan radyografik çekimlerde kümülatif radyasyon miktarı fazla olduğundan son yıllarda geliştirilen EOS görüntüleme sistemi de sıklıkla kullanılmaktadır. Hastanın klinik ve/veya radyolojik bulgularında anormallik saptandığında altta yatan patolojiyi saptamak için Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans incelemesi yapılmalıdır.

ABSTRACT

Scoliosis is defined as 10° or more curvature of the spine in the coronal plane. Diagnosis and follow-up of scoliosis are made with posterior-anterior and lateral radiographic imaging taken in the standing upright position. Cobb angle is used for fundamental radiologic evaluation, appropriate angle measurement is critical for patient management. Since scoliosis is a three-dimensional deformity, radiological evaluations should be done in three planes. During patient follow-up cumulative radiation dose is high in conventional radiography, EOS imaging system, which has been developed in recent years, is frequently used alternatively. When an abnormality is detected in the clinical and/or radiological findings of the patient, Computed Tomography and Magnetic Resonance examination should be performed to detect the underlying pathology.

Keywords: Scoliosis, Radiography, Cobb angle

Skolyoz omurganın koronal planda 10° ve fazla lateral eğriliği olarak tanımlanır. Açının 10° 'den az olması spinal asimetri olarak isimlendirilir(1). İdiyopatik skolyoz en sık karşılaşılan tiptir, vakalarının %80'ini oluşturur. Konjenital skolyoz kemik doku yapısal anormalliklerinin neden olduğu skolyoz türüdür, vakaların %10'unu oluşturur. Nöromusküler, gelişimsel ve tümöre bağlı skolyoz diğer nedenlerdir.

Skolyozlu hastaların klinik muayenesinde temel değerlendirme testi Adams öne eğilme testidir. Bu değerlendirmede sırt veya bel bölgesinde omurga etrafında ortaya çıkan asimmetrik tümsek skolyoz için tipiktir(2). Skolyometre Adams testinin bir sonucu olarak ortaya çıkan tümseği ölçen bir değerlendirme aracıdır ve gövde rotasyon açısını ölçer(3). Skolyozun teşhis ve tedavi takibinde radyolojik ölçümlerle birlikte kullanıldığında yüksek tanılabilirliği olduğu gösterilmiş bir yöntemdir(4). Skolyometre ölçümleri ile radyografik analizler arasındaki korelasyonun iyi olduğu bildirilmiştir(5).

Skolyozun tanı ve takibinde ortoröntgenogram altın standarttır. Vücut asimetrisi, iskelet maturasyonu ve santral sakral vertikal çizgiyi (CSVL) değerlendirmek için grafide servikal vertebralar, sakrum ve yumuşak dokular görüntülenmelidir. Grafilerde hastanın kolları horizontal olarak uzatılıp bir çubuk üzerine konulmalı ve böylece vücut dengesi sağlanmalıdır(6). Skolyoz grafisinde hastanın doğru pozisyonlandırılması önemlidir; hasta ayakta, dizler tam ekstansiyonda ve kilitlidir, ayaklar arası omuz açıklığı kadardır, tam karşıya bakar, dirsekler tam fleksiyonda, eller yumruk yapılıdır ve supraklavikular fossaya konumlandırılır, tüm aksesuar ve takılar çıkartılmış olmalıdır.

Skolyozda çekilen röntgen sayısını sınırlamak için takiplerde 6-12 ayda bir grafi çekilmesi önerilmektedir. İlk radyolojik değerlendirmesinde ayakta postero-anterior (PA) ve lateral projeksiyonlarda röntgen çekilmelidir. Takip radyografisi mümkün olan en az projeksiyon kullanılarak çekilmelidir, bu nedenle gerekli değilse lateral görüntülemelerden kaçınılmalıdır.

KONUŞMA METİNLERİ

Frontal planda PA grafide Cobb yöntemi ile skolyoz açısı ölçümü, vertebra rotasyon açısı ölçümü, koronal global denge, triradiat kartilaj ve Risser evrelemesi değerlendirilmelidir.

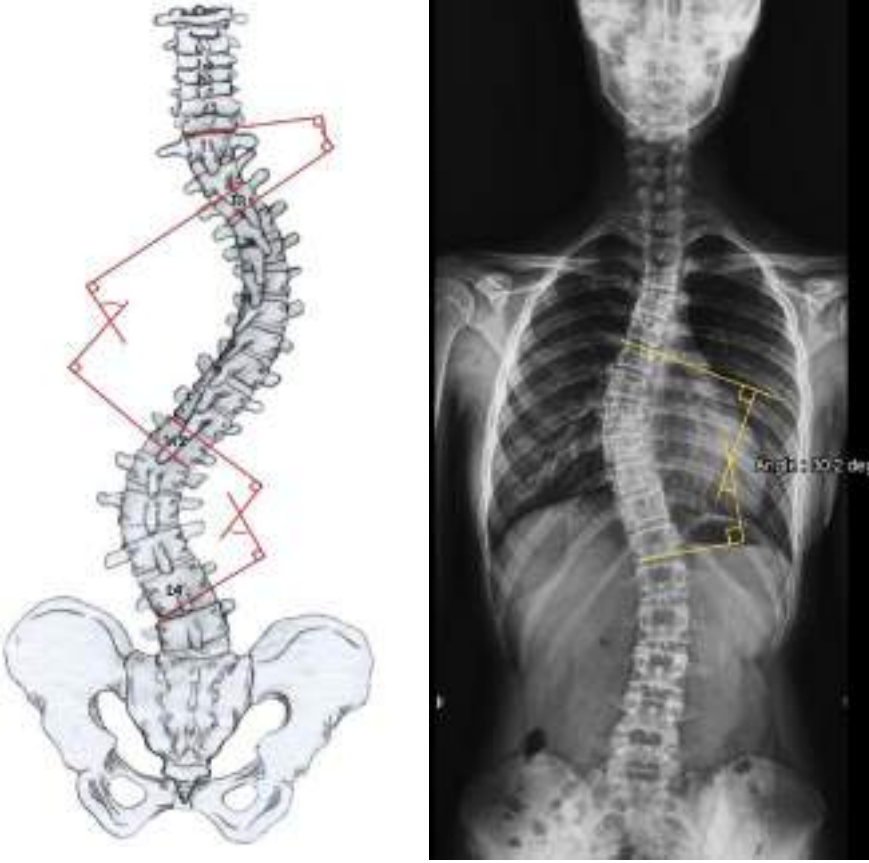
PA grafilerde apikal vertebraların/disklerin ve end vertebraların tanımlanması; eğriliğin tipinin belirlenmesi, tedavi planlanması, cerrahi yaklaşım ve enstrümantasyon sisteminin seçilmesi ve füzyon için en uygun seviyenin belirlenmesi için kullanılmaktadır(7). Apikal vertebra/disk vertebra orta hattından en uzak saptmaya sahip ve en fazla rotasyonu olan omur veya disklerdir. End vertebralar, eğriliğin iki ucunda en fazla eğime sahip olan vertebralardır ve Cobb açısını ölçmek için kullanılırlar. Nötr vertebra, ayakta çekilen PA grafilerde rotasyon olmayan, pedikülleri normal ve simetrik vertebralardır. Nötr vertebralar, eğrinin proksimalinde veya distalinde olmak üzere end vertebralarla aynı seviyelerde olabilir. Stabil vertebra, distal eğrinin end vertebrasının altında bir seviyede santral sakral vertebra çizgi(CSVL) tarafından ikiye bölünmüş olan en uzak vertebra (Şekil 1).



Şekil 1. PA ortoröntgenogramda end vertebralar (E), apikal vertebra(A), stabil vertebra(S) işaretlidir.

Cobb açısının ölçümü skolyozun teşhisi, izlenmesi, tedavi planlaması için altın standarttır. Fakat bu ölçümle vertebral rotasyon değerlendirilemediği için sınırlamalara sahiptir(8). Cobb açısı, biri üst end vertebra üst end plağına paralel, diğeri alt end vertebranın alt end plağına paralel olan iki çizginin kesişmesiyle oluşan açıdır (Şekil 2).

KONUŞMA METİNLERİ



Şekil 2. Cobb açısının ölçümü

Cobb açısı hesaplanmasında öğleden sonra çekilen grafilerde yapılan ölçümlerde 5° ’lik bir artış gözlemlenmiştir. Bu nedenle grafi çekimleri sabah ve aynı saatlerde yapılmalıdır(9). Hastanın takip grafi çekimlerindeki pozisyonunun ilk radyografideki ile aynı olması önemlidir. Hastaların grafi çekimi sırasında doğru pozisyonlanmadığı durumlarda Cobb açısı ölçümlerinde %20 sapma bildirilmiştir(10). Cobb açısı değerlendirmesinde gözlemciler için 2° – 7° hatanın, radyografik çekimlerdeki varyasyonlardan ve ölçüm hatasından kaynaklandığı bildirilmiştir(11). End vertebralar tutarlı bir şekilde tanımlandığında ölçüm hatası daha düşük olduğundan, takipte ilk açı ölçümüne kullanılan end vertebralar kullanılması önerilmektedir(11,12). Cobb açısı ölçümünde gözlemciler arası 5° – 10° farklılık rapor edilmiştir ve gözlemci içi hatadan daha fazla olduğu bildirilmiştir(8).

Major(primer) eğriler olarak da adlandırılan ana eğriler, skolyotik omurgadaki en büyük ve ilk gelişen eğrilerdir. Minör(sekonder) eğriler daha küçüktür ve dengeyi korumak için baş ve gövdeyi pelvis üzerinde yeniden konumlandırarak majör eğrilerin ilerlemesine eşlik eden denge bozulmasını telafi etmek için daha sonra geliştiği düşünülmektedir(11).

PA ve lateral grafilerde çizilen CSVL; stabil vertebraları tanımlamak, koronal ve sagittal dengeyi değerlendirmek ve eğri tipini belirlemek için bir referans görevi görür(13). Çekül çizgisi, radyografinin yan kenarlarına paralel olarak C7 vertebra gövdesinin merkezinden aşağıya doğru çizilen dikey bir çizgidir. Frontal grafilerde koronal denge ve lateral grafilerde sagittal denge değerlendirilir. Koronal denge CSVL ile çekül hattı arasındaki mesafe ölçülerek değerlendirilir. Sagittal denge ise S1 vertebra gövdesinin posterosuperioru ile çekül çizgisi arasındaki mesafe ölçülerek değerlendirilir. Hem koronal hem de sagittal ölçümler için, mesafe 2 cm’den büyükse denge anormal kabul edilir .

Omurganın sagittal düzlemde değerlendirilmesi ve pelvik sagittal parametreler önem kazanmış, bu değerlendirmelerle skolyozun ilerlemesi arasında ilişki saptanmıştır(14,15). Skolyoz lateral grafi incelemesinde Cobb yöntemi ile torakal kifoz ve lomber lordoz açıları ölçülür. Torakal kifoz açısı ölçümü için ilk olarak T3 vertebranın üst end

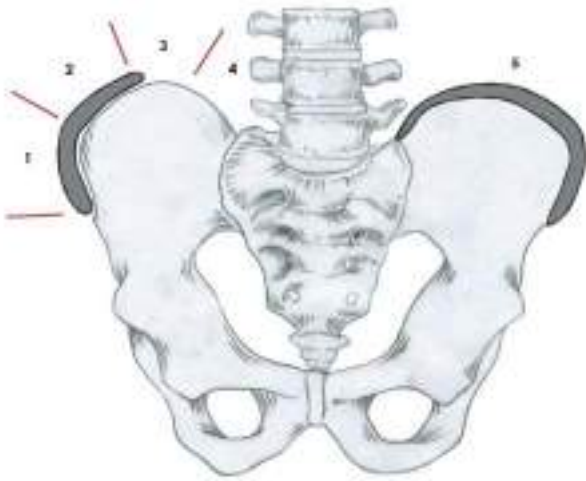
KONUŞMA METİNLERİ

plağına ve T12 vertebranının alt end plağına paralel olan iki çizgi çizilir. Teğet çizgiler arasındaki açı veya teğetlere dik çizilen iki doğru arasındaki açı ölçülür. Lateral grafide sagittal planda, Cobb yöntemi ile lomber lordoz ölçümü için ilk olarak, L1vertebranının üst end plağına ve S1 vertebranının üst end plağına paralel olan iki çizgi çizilir. Teğet çizgiler arasındaki açı veya teğetlere dik çizilen iki doğru arasındaki açı ölçülür.

Lateral grafilerde ayrıca omurga sagittal dengesi, pelvisin morfoloji ve pozisyonun değerlendirilmesi (pelvik insidans, sakral slop, pelvik tilt) için spinopelvik ölçümler kullanılmaktadır(16,17). Sakral slop (SS), pelvik tilt (PT) ve pelvik insidans (Pİ) en sık kullanılan spinopelvik parametrelerdir. Sakrum tüm hareketli vertebral kolonu üzerinde taşınması nedeniyle bu değerler vertebral kolunun dizilimini de önemli ölçüde etkiler. SS, S1 vertebrasının üst uç plağının yere paralel çizilen hayali çizgiyle arasındaki açıdır. PT, femur başlarının orta noktalarını birleştiren hayali çizginin ortasından S1 vertebrasının üst uç plağının orta noktasına çizilen çizgi ile yere dik çizilen hayali çizgi arasındaki açıdır. Pİ ise femur başlarının orta noktalarını birleştiren hayali çizginin ortasından S1 vertebrasının üst uç plağının orta noktasına çizilen çizgi ile S1 üst uç plağına dik çizilen hayali çizgi arasındaki açıdır. PT ve SS pozisyonel olarak değişmekle birlikte toplamları Pİ değerini gösterir.

Skolyoz omurganın üç boyutlu deformitesidir. Cobb açısı ölçümü vertebral rotasyonu tanımlayamaz. Bu nedenle frontal radyografilerde pedikül konumları kullanılarak vertebra rotasyonun değerlendirildiği yöntemler kullanılmaktadır. Nash-Moe yönteminde eğriliğin konveks tarafındaki yarım vertebra üç parçaya ayrılır ve segmentlere göre pedikül konumu temelinde rotasyon derecelendirilir. Vertebra rotasyonunda pedikül gölgesi, nötralde iken, konveks ve konkav tarafta simetriktir. Evre 1’de hafif olan bir taraftaki pedikül gölgesi kayması Evre 4’te tamamen kaybolur(18). Perdriolle torsiyometresi ve Raimondi’nin cetveli veya tabloları vertebral rotasyonun ölçülmesinde kullanılan diğer yöntemlerdir (19,20).

Skolyozda açının ilerlemesi spinal büyümeye paraleldir. Bu nedenle, skolyoz büyüme sırasında ilerler ve eğriliğin şiddetli olmaması şartıyla iskelet olgunluğuna ulaşıldığında durur. Spinal büyüme atağı zamanının doğru bir şekilde tahmin edilmesi skolyozun yönetimi için önemlidir. Radyolojik olarak iskelet matüritesini değerlendirmek amacıyla kullanılan ilk sınıflandırmalardan biri olan “Risser Metodu” halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Risser metodu krista iliakanın lateralinden başlayıp medial olarak uzanan apofizyal ossifikasyonun derecesini tanımlar ve 0’dan 5’e kadar olan derecelendirmesi vardır (**Şekil 3**). Risser evre 0-1, pubertal gelişimin ilk 2/3’lük bölümünü kapsar ve iskeletin en fazla lineer büyüme hızı ile koreledir. Risser evre 5’de apofiz hattı kapanır ve büyüme durur(21). İskelet maturasyonunun değerlendirilmesinde diğer bir gösterge, doruk spinal büyüme periyodu sırasında, genellikle Risser evre sıfırdan önce ortaya çıkan asetabulumun triradiat kırıkdağının kapanmasıdır(22).



Şekil 3. Risser Metodu. Evre 1: Krista iliakanın %25’ine kadar ossifikasyonu; Evre 2: Krista iliakanın %50’sine kadar ossifikasyonu; Evre 3: Krista iliakanın %75’ine kadar ossifikasyonu; Evre 4: Krista iliakanın %75’inden daha fazla ossifikasyonu; Evre 5: Krista iliakada tamamlanmış ossifikasyon.

KONUŞMA METİNLERİ

Risser metodu doruk büyüme hızı, öncesi ve sonrasındaki dönemlerinde iskelet maturasyon evrelerini ayırt edemez; kalan büyüme potansiyelini tahmin etmekte yetersizdir ve adölesan idiyopatik skolyozlu hastalarda eğri progresyonu ile zayıf korelasyonu vardır. Sanders sınıflandırılması, sol el ve el bileğinin konvansiyonel radyolojik incelemesi ile iskelet maturasyon takibinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Sanders sınıflandırması, dijital kemiklerden başlayıp radiusun ossifikasyonu ile sonuçlanan toplam sekiz evreden meydana gelir. Sanders sınıflandırması, skoloz açısının ilerleme riski ve dolayısıyla tedavi seçenekleri için daha iyi bir kılavuz olmaktadır(23).

Skolyozda eğrilerin frontal düzlemde anatomik ve morfolojik tanımı için birçok sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Ponseti tarafından geliştirilen bir sınıflandırma en eski olanıdır ve bu sınıflamaya göre; torasik, lomber, torako-lomber ve S şekilli olmak üzere dört ana skolyoz türü tanımlanmıştır(24). Bu sınıflandırma sistemi konservatif tedavi ve skolyozun ameliyat öncesi sınıflandırmasında kullanılmaktadır. İdiyopatik skolyozda kullanılan diğer iki sınıflandırma sistemi King ve Lenke tarafından tasarlanmıştır(25,26). Her iki sistem de cerrahi tedaviye rehberlik etmek için kullanılır. Lenke sınıflandırma sistemi, yüksek güvenilirliği ve kapsamlılığı nedeniyle, eğri tiplerini tanımlamak için en yaygın olarak kullanılan sistemdir. Ancak bu sınıflandırma, ameliyatsız tedavi için kullanılması uygun olmayan bazı kriterler kullanır. Bu sınıflandırma sisteminin temel amaçlarından biri, cerrahiye dahil edilecek vertebral kolonun uzunluğu hakkında karar vermede rehberlik etmektir(27). Lenke sınıflandırma sistemi temelinde bir eğri tanımlamak için ayakta PA, lateral, sağa ve sola eğik radyografik görüntüler elde edilmelidir. Eğri tiplerini tanımlamak için Lenke ve arkadaşları omurgayı proksimal torasik, ana torasik ve torakolomberden lombere olmak üzere üç bölgeye ayırmaktadır.

Rigo ve arkadaşları korse ve Schroth tedavi metodu için skolyozda alternatif bir sınıflandırma önermektedir(28).

Skolyoz tanısı alan hastalarda altta yatan bir patoloji varlığından şüphelendiğinde bilgisayarlı tomografi(BT) veya manyetik rezonans(MR) görüntüleme incelemesi yapılmalıdır(Tablo 1). Kompleks kemik deformitesi olan olgularda radyografi tek başına yeterli değildir ve özellikle cerrahi planlandığında BT incelemesi gerekmektedir. Olağan dışı bir eğri paterni veya patolojik klinik belirtileri olan hastaları değerlendirmek için MR görüntüleme kullanılmaktadır (Tablo 2) (29-31).

Tablo 1. Skolyoz Hastalarında İleri Görüntüleme Endikasyonları

- Konjenital kemik anomalisi (Füzyon ve segmentasyon anomalileri)
- Konjenital nöropatik anomaliler (Arnold Chiari malformasyonu, tethered kord, spinal disrafizm)
- Displazi (Nörofibromatozis, Osteogenezis imperfekta, Marfan Sendromu)
- Kemik tümörü, enfeksiyon veya intervertebral disk herniasyonunu düşündüren ağrı varlığı
- Elektronörografi veya uyarılmış elektromiyografide anormallikler
- Kemik patolojilerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesi

Tablo 2. Skolyozda Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları

- Klinik özellikler
- 10 yaş altındaki çocuklar
- Nörolojik belirtiler saptanması
- Eğriliğin hızlı ilerlemesi
- Ayak deformitesi varlığı
- Sırt, boyun, bel, baş ağrısı şikayeti
- Radyografik özellikler

Genellikle nöropati ile ilişkili eğrilik tipi (Sol torasik, çift torasik, üçlü majör, kısa segment veya uzun sağ torasik eğri; iskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra açının ilerlemesi)

Geniş spinal kanal, ince pedikül, geniş nöral foramen

Skolyozlu çocukların büyüyen omurgaları ve vücut yapıları, klinik takibin bir parçası olarak periyodik olarak tekrar-

KONUŞMA METİNLERİ

layan X-ışınına maruz kalmaktadır. Çalışmalarda bu çocukların ileri yaşlarında kanser sıklığında artış **saptanmıştır(16)**. Son yıllarda geliştirilen EOS sisteminde hastalar konvansiyonel grafilere göre %50-80 daha az radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. EOS görüntüleme sistemi, omurganın ve alt ekstremitelerin aynı anda anterior-posterior ve lateral olarak iki düzlemde görüntülenmesini sağlayan röntgen cihazıdır. Elde edilen bu görüntüler kullanılarak iskeletin üç boyutlu modellenmesi yapılır ve bu modelleme üzerinden sistem raporu otomatik hazırlar(31).

Sonuç olarak skolyozda tanı ve tedavi takibi ayakta çekilen PA ve lateral radyografik görüntülemeler ile yapılmaktadır. Konvansiyonel radyografik çekimlerde radyasyon miktarı fazla olduğundan son yıllarda geliştirilmiş EOS görüntüleme sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. Hastanın klinik ve/veya radyolojik bulgularında anormallik saptandığında altta yatan patolojiyi saptamak için BT ve MR incelemesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JC, anielsson A, Morcuende JA. Adolescent idiopathic scoliosis. The Lancet 2008;371(9623):1527-37.
2. Cilli K, Tezere G, Taş T, Bulut O, Oztürk H, Oztemur Z, et al. School screening for scoliosis in Sivas, Turkey. Acta Orthop Traumatol Turc. 2009; 43(5):426-30.
3. Bunnell WP. Outcome of spinal screening. Spine. 1993;18(12):1572-80.
4. Grosso C, Negrini S, Boniolo A, Negrini A a E. The validity of clinical examination in adolescent spinal deformities. Stud Health Technol Inform. 2002;91:123-5.
5. Coelho DM, Bonagamba GH, Oliveira AS. Scoliometer measurements of patients with idiopathic scoliosis. Braz J Phys Ther. 2013;17(2):179-84.
6. Marks M, Stanford C, Newton P. Which lateral radiographic positioning technique provides the most reliable and functional representation of a patient's sagittal balance? Spine (Phila Pa 1976). 2009 Apr 20;34(9):949-54.
7. Potter BK, Rosner MK, Lehman RA Jr, Polly DW Jr, Schroeder TM, Kuklo TR. Reliability of end, neutral, and stable vertebrae identification in adolescent idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(14):239-248.
8. Pruijs JE, Hageman MA, Keessen W, van der Meer R, van Wieringen JC. Variation in Cobb angle measurements in scoliosis. Skeletal Radiol 1994;23(7): 517-520.
9. Beauchamp M, Labelle H, Grimard G, Stanciu C, Poitras B, Dansereau J. Diurnal variation of cobb angle measurement in adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 1993;18(12):1581-3.
10. Göçen S, Havitçioğlu H. Effect of rotation on frontal plane deformity in idiopathic scoliosis. Orthopedics 2001;24(3):265-26.
11. Malfair D, Flemming AK, Dvorak MF, et al. Radiographic evaluation of scoliosis: review. AJR Am J Roentgenol 2010;194(3 suppl):S8-S228.
12. Cassar-Pullicino VN, Eisenstein SM. Imaging in scoliosis: what, why and how? Clin Radiol 2002;57 (7):543-562.
13. Errico TJ, Petrizzo A. Introduction to spinal deformity. In: Errico TJ, Lonner BS, Moulton AW, eds. Surgical management of spinal deformities. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2009; 3-12.
14. Upasani VV, Tis J, Bastrom T, Pawelek J, Marks M, Lonner B, et al. Analysis of sagittal alignment in thoracic and thoracolumbar curves in adolescent idiopathic scoliosis: how do these two curve types differ? Spine. 2007;32(12):1355-9.
15. Qiu X-S, Zhang J-J, Yang S-W, Lv F, Wang Z-W, Chiew J, et al. Anatomical study of the pelvis in patients with adolescent idiopathic scoliosis:anatomical study of the pelvis in AIS patients. J Anat. 2012;220(2):173-8.
16. Knott P, Pappo E, Cameron M, Demauroy J, Rivard C, Kotwicki T, et al. SOSORT 2012 consensus paper: reducing x-ray exposure in pediatric patients with scoliosis. Scoliosis. 2014;9:4.
17. Roussouly P, Nadi C. Sagittal plane deformity: an overview of interpretation and management. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. 2010;19(11):1824-36.
18. Nash CL Jr, Moe JH. A study of vertebral rotation. J Bone Joint Surg Am 1969;51(2):223-229.
19. Omeroğlu H, Ozekin O, Biçimoğlu A. Measurement of vertebral rotation in idiopathic scoliosis using the Perdiolle torsionmeter: a clinical study on intraobserver and interobserver error. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. 1996; 5(3):167-71.

KONUŞMA METİNLERİ

20. Weiss HR. Measurement of vertebral rotation: Perdriolle versus Raimondi. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 1995;4(1):34–8.
21. Little DG, Sussman MD. The Risser sign: a critical analysis. *J Pediatr Orthop* 1994;14(5):569–575.
22. Van Goethem J, Van Campenhout A, van den Hauwe L, Parizel PM. Scoliosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17(1):105–115.
23. Minkara A, Bainton N, Tanaka M, Kung J, DeAllie C, Khaleel A, Matsumoto H, Vitale M, Roye B. High Risk of Mismatch Between Sanders and Risser Staging in Adolescent Idiopathic Scoliosis: Are We Guiding Treatment Using the Wrong Classification? *J Pediatr Orthop.* 2020 Feb;40(2):60–64.
24. Ponseti IV, Friedman B. Prognosis in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1950;32A(2):381–95.
25. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(9):1302–1313.
26. Lenke LG, Betz RR, Harms J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(8):1169–1181.
27. Lenke LG. The Lenke classification system of operative adolescent idiopathic scoliosis. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18(2):199–206.
28. Rigo MD, Villagrasa M, Gallo D. A specific scoliosis classification correlating with brace treatment: description and reliability. *Scoliosis* 2010, 5:1
29. Brink RC, Homans JF, de Reuver S, van Stralen M, Schlösser TPC, Viergever MA, Chu WCW, Ng BKW, Castelein RM, Cheng JCY. A computed tomography-based spatial reference for pedicle screw placement in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine Deform.* 2020 Feb;8(1):67–76.
30. Davids JR, Chamberlin E, Blackhurst DW. Indications for magnetic resonance imaging in presumed adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(10):2187–2195.
31. Garg B, Mehta N, Bansal T, Malhotra R. EOS imaging: Concept and current applications in spinal disorders. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Sep–Oct;11(5):786–793.



SÖZEL BİLDİRİLER



SÖZEL BİLDİRİLER

S-01

RİNİT SEMPTOMU İLE BAŞVURAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ: ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ KLİNİĞİ DENEYİMİ

NİDA ÖZTOP

1. İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ, ERİŞKİN ALLERJİ VE İMMUNOLOJİ POLİKLİNİĞİ,

Amaç: Rinit, burunun inflamasyonu olarak tanımlanır. Rinit, tüm dünya nüfusunun yaklaşık olarak %20'sini etkileyen bir hastalıktır. Rinore, hapşırık, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösterir. Etiyolojiye göre rinit; allerjik rinit (AR) ve infeksiyöz, mesleki, hormonal, ilaca bağlı, yaşlılık ve emosyonel gibi diğer nedenlere bağlı ve idiopatik riniti içeren nonallerjik rinit (NAR) olarak sınıflandırılır. AR, herhangi bir alerjene karşı İmmunoglobulin (IgE) aracılı yanıt ile ortaya çıkmaktadır; NAR, deri testinde ve/veya allerjen spesifik IgE ölçümlerinde herhangi bir neden bulunmamasına karşın kişilerde burun yakınmaları ile ortaya çıkar. NAR, rinitler içerisinde en yaygın grubu oluşturmaktadır. Allerji ve immünoloji hekimleri açısından en sık karşılaşılan hasta grubunu rinitle sahip hastalar oluşturmaktadır ve bazen AR ile NAR ayırımı yapmak kolay olmayabilir. Bu bilgiler doğrultusunda, bizim bu çalışmadaki amacımız, üçüncü basamak allerji kliniğine rinit semptomları ile başvuran hastaların klinik karakterizasyonu belirlemek ve AR ile NAR ayırımında demografik özelliklerin yerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak allerji ve immünoloji kliniğine rinit şikayeti ile başvuran hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, eşlik eden başka hastalık öyküsü retrospektif olarak hasta dosyalarından toplandı. Allerji deri prik testi (DPT) ev tozu, polen çayır ve çimen otları, kedi ve köpek epiteli ve küf mantarlarına karşı yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. DPT sonuçları hasta kayıtlarından alındı ve DPT negatif olup semptomları ön planda rinit ile uyumlu olabilecek hastalar, AR'yi dışlamak amacıyla ev tozu, çayır - çimen otları, küf mantarı, kedi spesifik IgE (splgE) ile değerlendirilmişti. DPT negatif olup eşlik eden splgE sonucunda herhangi bir pozitiflik saptanmayan hastalar NAR olarak tanımlanırken; semptoma uyumlu olmak üzere birlikte DPT'de en az bir pozitif çıkan ya da splgE'de pozitiflik saptanan hastalar NAR olarak tanımlandı.

Bulgular: Ortalama yaşı (ort±SD) 35.46±10.15 olan 1043 tane rinit semptomlu hasta çalışmaya dahil edildi. 792 (75.9%) AR'ye sahipken 251 (24.1%) hasta NAR'a sahipti. AR ve NAR'a sahip hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta cinsiyet, eşlik eden başka hastalık varlığı açısından farklılık mevcut değildi (p>0.05). NAR'a sahip olan hastalara kıyasla AR'ye sahip hastalar daha gençti [33.92±9.48 vs 39.95±11.28, p<0.001]. Sigara kullanımı NAR'da belirgin düzeyde daha fazlaydı [n=139 (55.4%) vs 238 (30.1%), p<0.001]. Ailede AR sahip olma öyküsü AR'ye sahip olan hastalarda daha fazlaydı [n=51 (20.4%) vs 596 (75.3%), p<0.001]. AR ve NAR karşılaştırma analizi Tablo 1'de özetlenmiştir. Rinit semptomları açısından karşılaştırmalar yapıldığında, burun akıntısı, hapşırık, göz semptomları AR'de daha fazla iken (p<0.001, her bir semptom için), burun tıkanıklığı, öksürük, geniz akıntısı NAR'a sahip hastalarda daha fazla idi (p<0.001, her bir semptom için) (Tablo 1). Nefes darlığı semptomu her iki grupta da benzer şekilde idi. Allerji ve immünoloji değerlendirilmesi öncesinde verilen tedavi yanıtları açısından hastalar değerlendirildiğinde, antihistaminik, nazal topikal tedavi ve montelukast ile semptom kontrolü AR'de NAR'a göre belirgin olarak daha iyi olarak saptandı (p<0.001, her ilaç yanıtı için). Kulak

Sonuç: Allerji immünoloji kliniklerine rinit semptomları ile başvuran hastalarda, daha ileri yaşta, cinsiyet fark etmeksizin sigara kullanımı var ise, ön planda burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, öksürük semptomlar eşlik ediyor ve medikal tedavi ile semptom yanıtı alınamıyorsa hastalarda NAR olma ihtimali daha kuvvetli olacaktır ve NAR'a neden olabilecek etyolojiler açısından hastaların multidisipliner detaylı olarak değerlendirmeleri gerekecektir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-1: Allerjik ve nonallerjik rinite sahip hastaların demografik verileri karşılaştırma analizi

Özellikler	Allerjik rinit (n=792)	Nonallerjik rinit (n=251)	p
Yaş (yıl, ort±SD)	33.92±9.48	39.95±11.28	<0.001
Cinsiyet			
Kadın (n,%)	515 (65%)	140 (55.8%)	0.09
Erkek (n,%)	277 (35%)	111 (44.2%)	
Eşlik eden hastalık öyküsü (n,%)	98 (12.4%)	28 (11.2%)	0.896
Sigara kullanımı (n,%)	139 (55.4%)	238 (30.1%)	<0.001
Hastalık süresi (yıl, ort±SD)	11.02±6.64	4.68±4.21	<0.001
Ailede allerjik rinit varlığı (n,%)	596 (75.3%)	51 (20.4%)	<0.001
Antihistaminik yanıtı (n,%)	246 (31.1%)	13 (5.2%)	<0.001
Burun akıntısı varlığı (n,%)	725 (91.5%)	0 (0%)	<0.001
Burun tıkanıklığı varlığı (n,%)	167 (66.5%)	778 (98.2%)	<0.001
Hapşırık varlığı (n,%)	792 (100%)	69 (27.5%)	<0.001
Öksürük varlığı (n,%)	378 (47.5%)	168 (66.9%)	<0.001
Geniz akıntısı varlığı (n,%)	151 (19.1%)	154 (61.4%)	<0.001
Eşlik eden göz semptomları varlığı (n,%)	736 (92.9%)	0 (0%)	<0.001
Nefes darlığı varlığı (n,%)	347 (43.8%)	112 (44.6%)	0.879
Nazal topikal tedavi yanıtı (n,%)	404 (67.9)	26 (10.3)	<0.001
Montelukast yanıtı (n,%)	176 (22.2%)	13 (5.2%)	<0.001
Burunda anatomik bozukluk varlığı (n,%)	13 (1.6%)	84 (33.4%)	<0.001

Kısaltmalar: n=hasta; ort=ortalama; SD=Standart deviasyon

SÖZEL BİLDİRİLER

S-02

COVID-19'A BAĞLI ARDS'DE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

SAADET KOÇ OKUDUR, EZGİ SEZER ERYILDIZ

MANİSA ŞEHİR HASTANESİ

Amaç: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), COVID-19 hastalarında önemli bir mortalite nedeni olup, mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi klinik çalışmalarda bir tedavi seçeneği olarak ortaya konmuştur. İmmünomodülasyon, rejeneratif yetenek, alveolar sıvının temizlenmesi ve trombotik olayların önlenmesini içeren mekanizmalar ile tedaviye katkı sağlamaktadır. Bunun yanında; COVID-19'un bir başka komplikasyonu olan akciğer fibrozisi geri dönüşümsüz olup, MKH'nın; alveolar tip II hücrelere farklılaşarak ve bu hücrelerde proliferasyonu indükleyip, apoptozu inhibe ederek fibrozisi önlediği öne sürülmektedir. Burada, kliniğimizde diğer tedavilere ek olarak MKH tedavisi uygulanan hastaların sonuçları sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Covid 19 tanılı klinik ve radyolojik olarak ARDS tablosuna sahip ve Covid 19 tedavi rehberine göre immünsüpresif tedaviler dahil uygun tedavilerin uygulanmış olduğu 4 hastada mezenkimal kök hücre tedavisi IV olarak uygulandı. Hastaların vital değerleri, oksijen ihtiyaçları, laboratuvar (hemogram, D-Dimer, ferritin, ALT, AST, LDH, PT, CK, CK-MB) ve akciğer görüntülemeleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Ventilatör desteği; PEEP, FiO2, sPO2 değerleri olarak kaydedildi.

Bulgular: Mezenkimal kök hücre uygulanan hastalarda uygulama ile ilgili her hangi bir komplikasyon gözlenmedi. 4 hastadan 3'ü entübasyon ihtiyacı olmaksızın takip edildi. Ağır ARDS tablosu ile entübe takip edilen bir hasta ise tedavi sonrası 3. günde kaybedildi. Diğer 3 hastada tedavi sonrası ortalama 7 gün sonrası yoğun bakım ihtiyacı kalmadı. Servis taburculuğu sonrası 1. ay takiplerinde akciğer lezyonlarının gerilediği oksijen ihtiyacı olmaksızın günlük hayatı sürdürdükleri görüldü.

Sonuç: Covid 19 hastalığında çeşitli tedaviler öne sürülmüş olup, mezenkimal kök hücre bunların içinden klinik çalışmalara göre umut vaat eden bir tanesidir. Kullanımına dair geniş çaplı çalışmalar mevcut olmamakla birlikte, yoğun bakımda seçilmiş vakalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve özellikle sağ kalan hastalarda fibrozisi önleme konusunda faydalı olabilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-03

İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE AYAKTAN BAŞVURAN YETİŞKİN HASTA GRUBUNDA VİTAMİN-B12, FERRİTİN VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİNİN YAŞ GRUPLARI, CİNSİYET AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVALANS İNCELENMESİ

HATİKE HANÇER¹, HAKAN HANÇER², FATİH YİĞİT²

1. İÇ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, SBÜ KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞT. VE ARŞ. HASTANESİ, KARTAL, İSTANBUL
2. KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ, SBÜ KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞT. VE ARŞ. HASTANESİ, KARTAL, İSTANBUL

Amaç: B12 Vitamini, Folik Asit ve Ferritin, sinir sisteminin, eritrosit üretimi ve çeşitli metabolik fonksiyonlar için hayati öneme sahiptir. Vitamin B12 eksikliği prevalansı yaşlı hastalarda artmıştır. Demir eksikliği anemisi de gerek ülkemizde gerekse de dünyada prevalansı yüksek bir klinik durumdur. Bu çalışmanın amacı, hastanemizin İç Hastalıkları Polikliniği'ne ayakta başvuran hasta grubunda Vitamin-B12, Folik Asit ve Ferritin düzeylerini yaş ve cinsiyetlere göre dağılımını incelemek ve prevalans durumunu saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için retrospektif olarak Ocak-2020 ile Haziran-2022 tarihleri arasında üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesi olan hastanemizin İç Hastalıkları Polikliniği'ne ayakta başvuran 57.740 hasta incelenmiştir. Daha önceden tanı konulmuş Vitamin-B12, Folat, Ferritin eksikliği olan ve tedavi almış ya da almamakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bir akut faz reaktanı olarak da değerlendirilen Ferritin için C-Reaktif Protein düzeyi yüksek olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebelik durumu ya da isteği nedeniyle Folik Asit tedavisi altında olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Ayaktan ilk defa İç Hastalıkları Polikliniği başvurusu olan ve bu başvuruda eş zamanlı olarak parametrelerin (Vitamin-B12, Folat, Ferritin) ölçümü yapılan toplam 6400 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar cinsiyet, yaş grupları (20-Yaş Altı / 20-29 / 30-39 / 40-49 / 50-59 / 60-69 / 70 Yaş üzeri), ve ölçülen laboratuvar değerlerinin düzeyine göre (eksiklik / normal / yüksek) gruplandırılmış, gruplar arası karşılaştırma için istatistiksel analiz yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların %34,9'u (n=2232) kadın, %65,1'i (n=4168) erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması 49,23±15,64 yıldır. (Tablo.1) Tüm hasta gruplarında Ferritin düzeyi düşük olan hastaların oranı %48,7 Vitamin-B12 düzeyi düşük olan hastaların oranı %39,4, folik asit düzeyi düşük olan hastaların oranı ise %10,4 idi. Cinsiyete göre ferritin, Vitamin-B12 ve folik asit düzeyleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ferritin düzeyi düşük olan hastaların %81,1 kadındır. Vitamin B12 düzeyi düşük olan hastaların %62,3'ü kadın ve folik asit düzeyi düşük olan hastaların %56,2 si kadındır (p<0,05). (Tablo.2) Yaş grupları içerisinde yaş aralığı 20 ve altı olan hastalarda Vitamin-B12 oranı daha düşüktür. Yaş arttıkça vitamin b12 düzeyi düşük olan hastaların oranları azalma eğilimindedir. Tüm yaş gruplarında ferritin düzeyi düşük olan hastaların oranı yaş arttıkça azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Yaş arttıkça Vitamin-B12 düzeyi düşük olan hastaların oranları azalma eğilimindedir. Erkeklerde folik asit düzeyi düşük olanların tüm erkek cinsiyete oranı %13,0, kadınlarda düşük olanların oranı ise %8,9'dur.

Sonuç: Sonuç olarak, Vitamin-B12 Eksikliği ciddi oranda yüksek olarak saptanmıştır. Evrensel veriler ile karşılaştırıldığında tutarlı olarak saptanmış bu oran başta anemi olmak üzere birçok klinik durum için etnolojik olarak rol oynamakta ve basit ilaç-replasman tedavisi ile yerine konularak gerek maliyet gerekse de eksikliğin azaltılması için gelişme sağlanabilir. Benzer şekilde çalışmamızda da ortaya koyduğumuz üzere ülkemizdeki demir eksikliği anemisi bir halk sağlığı sorunudur ve tedavisi yine ilaç-replasman tedavisi ile birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılabilir. Folik Asit eksikliğinin de ülkemiz Sağlık Bakanlığı verileri ile kıyaslandığından göz ardı

SÖZEL BİLDİRİLER

edilmemesi gereken bir seviyede saptandığı ve bu eksikliğin sebep olabileceği hastalıkların tedavi maliyetinin ilaç-replasman tedavisi maliyeti ile kıyaslandığında yüksek olduğu aşıkardır. Gerek koruyucu hekimlik, gerekse de tedavisel tıp uygulamalarında Vitamin-B12, Ferritin ve Folik Asit düzeylerinin eksikliğini saptanmasının üzerine yoğunlaşılmasına devam edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Sonuçlarımız, Vitamin-B12 ferritin eksikliği için risk faktörlerini aydınlatmak için daha ileri çalışmalar gerektiren genetik, diyet ve yaşam tarzı durumu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B-12, Folik Asit, Ferritin, Demir Eksikliği, Dahiliye, Prevalans

Tablo 1: Yaş ve Laboratuar Değerlerinin Ortalama ve Median Değerleri

	Mean	±	Median	Percentile 25	Percentile 75
Yaş (yıl)	49,23	15,64	49,00	38,00	60,00
Vitamin-B12 (ng/L)	278,23	212,76	224,00	165,00	325,00
Folik Asit (µg/L)	9,52	24,21	8,20	6,10	11,00
Ferritn (µg/L)	58,86	121,29	30,30	12,95	66,40

Tablo 2: Cinsiyete ve Ölçüm Yapılmış Düzeylerin Kategorilere Göre Karşılaştırılması

	Cinsiyet				p	
	Kadın		Erkek			
	f	%	f	%		
Ferritin	Düşük	2525	81,1%	589	18,9%	0,000
	Normal	1621	50,4%	1593	49,6%	
	Yüksek	22	30,6%	50	69,4%	
Vitamin-B12	Düşük	1571	62,3%	949	37,7%	0,001
	Normal	2486	67,1%	1221	32,9%	
	Yüksek	111	64,2%	62	35,8%	
Folik Asit	Düşük	373	56,2%	291	43,8%	0,000
	Normal	3788	66,2%	1930	33,8%	
	Yüksek	7	38,9%	11	61,1%	

SÖZEL BİLDİRİLER

S-04

OBURLUĞUN SONU FENA BİTTİ

CEMİL KAVALCI¹, BERİL AKKUŞ¹, FEVZİ YILMAZ¹, GÜLSÜM KAVALCI²

1. SBÜ ANTALYA EAH ACİL TIP KLİNİĞİ

2. SBÜ ANTALYA EAH ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Özet: Anafilaksi akut gelişen yaşamı tehdit eden sistemik bir hastalıktır. Bifazik reaksiyonlar anafilaksinin tekrarı olarak tanımlanır ve hayatı tehdit eden ölümcül bir durumdur. Olgumuz 29 yaşında kadın acı biberli cips ve bademli çikolatalı dondurma yedikten sonra anafilaksi geçiren takiplerinde bifazik reaksiyon gelişen hastadır.

Giriş: Anafilaksi sistemik gelişen bir alerjik reaksiyondur. Anafilaksi epizodu çoğunlukla hızla başlar, tırmanır ve uygun tedavi ile genellikle geriler. Bununla birlikte, bazı anafilaktik reaksiyonlar saatler sonra düzeler ve tekrarlar veya saatler hatta günler boyunca tamamen düzelmez. Bazı çalımlara göre tanımlanmış dört zamansal anafilaksi paterni mevcuttur. bunlar; tek fazlı, uzun süreli, refrakter, ve iki fazlıdır. Tek fazlı yanıt semptomların başlamasından sonraki saatler içinde pik yapar ve daha sonra spontan olarak ya da tedaviden sonra saatler içerisinde düzeler. Uzun süreli anafilaksi ise uzun süreli veya kalıcı bir anafilaktik reaksiyon, tamamen çözülmeden saatler veya günler sürer. Bifazik reaksiyon ise genellikle ilk 72 saat içerisinde anafilaksinin tekrarlamasıdır. Olgumuzda 29 yaş kadın anafilaksi nedeniyle 0,5 mg im adrenalin yapılan sonrasında şikayetleri tamamen gerileyen; fakat takibinin 12. Saatinde bifazik reaksiyon geçirmesi nedeniyle iki doz adrenalin yapılan hasta anlatılmaktadır.

Olgu: Olgumuz 29 yaşında kadın hasta başvurudan yaklaşık 2 saat önce acı biberli cips ve başvurudan yaklaşık yarım saat önce bademli çikolatalı dondurma yeme sonrası vücutta yaygın döküntüleri başlayan ve sonrasında nefes darlığı, karın ağrısı gelişmesi nedeniyle acil servise başvurmuştur.

Hastanın acile başvurduğunda bilinç açık koopere oryante. vitalleri: tansiyon: 80/50, saturasyon: 95 nabız: 110 ateş: 36,5. Sistemik muayenede uvula ödemi mevcut, akciğer sesleri bilateral kaba, batın hassas ve dudaklarda anjio ödem olan hasta anafilaksi olarak değerlendirildi ve hızlı bir şekilde 0,5 mg adrenalin intramusküler olarak yapıldı. Destekleyici tedavi olarak sıvı desteği, prednol ve avil iv olarak yapıldı. tedavi sonrası şikayetleri hızla gerileyen hasta acil serviste takip edildi.

12. saatinde tekrar nefes darlığı, anjiödem ve hipotansiyon gelişen hasta bifazik reaksiyon olarak değerlendirildi adrenalin im olarak yapıldı. İlk adrenalin sonra karın ağrısı ve uvula ödemi gerilemeyen hastaya tekrar adrenalim im yapıldı. Destekleyici tedavi olarak prednol, avil iv olarak yapılırken ventolin ve pulmicort inhaler olarak yapıldı. Şikayetleri gerileyen hasta acil serviste yaklaşık 12 saat daha takip edildi. Takip sırasında şikayetleri tamamen gerileyen ve tekrar reaksiyon geçirmeyen hasta otoenjektör temin edilip, acil durumlar anlatılarak alerji immünoloji poliklinik önerisi ile taburcu edildi.

Tartışma: Bifazik anafilaksinin birçok özelliği ve buna katkıda bulunan risk faktörleri hala tam olarak anlaşılama-mıştır. Bifazik reaksiyonların insidansı düşüktür ve mortalite son derece nadirdir fakat yine de yaşamı tehdit edici olabilir. Bu nedenle yapılan bazı çalışmalar anafilaksi sonrası 24 saat, bazı çalışmalar ise 4-6 saatin gözlem için yeterli olduğunu belirtmiştir. Bazı çalışmalar aynı zamanda anafilaksi gelişmesinden sonraki en kısa sürede uygulanacak adrenalinin bifazik reaksiyon gelişiminin oluşmasını engellemede önleyici olduğunu belirtmiş.

Kaynakça

1. Pourmand, A., Robinson, C., Syed, W., & Mazer-Amirshahi, M. (2018). Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management. The American Journal of Emergency Medicine, 36(8), 1480-1485. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.009
2. Liu, X., Lee, S., Lohse, C. M., Hardy, C. T., & Campbell, R. L. (2019). Biphasic Reactions in Emergency Depart-

SÖZEL BİLDİRİLER

ment Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.027 10.1016/j.jaip.2019.10.027

3. Lee, S., Peterson, A., Lohse, C. M., Hess, E. P., & Campbell, R. L. (2017). Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 5(5), 1295–1301. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.020

S-05

AİLE HEKİMLERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ İLE İLGİLİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

KAMİL KONUR¹, BİLGEŞAH KILIÇTAŞ², ELİF AKDOĞAN³

1. ŞİRAN DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, GÜMÜŞHANE

2. ÇAYELİ İŞHAKOĞLU DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, RİZE

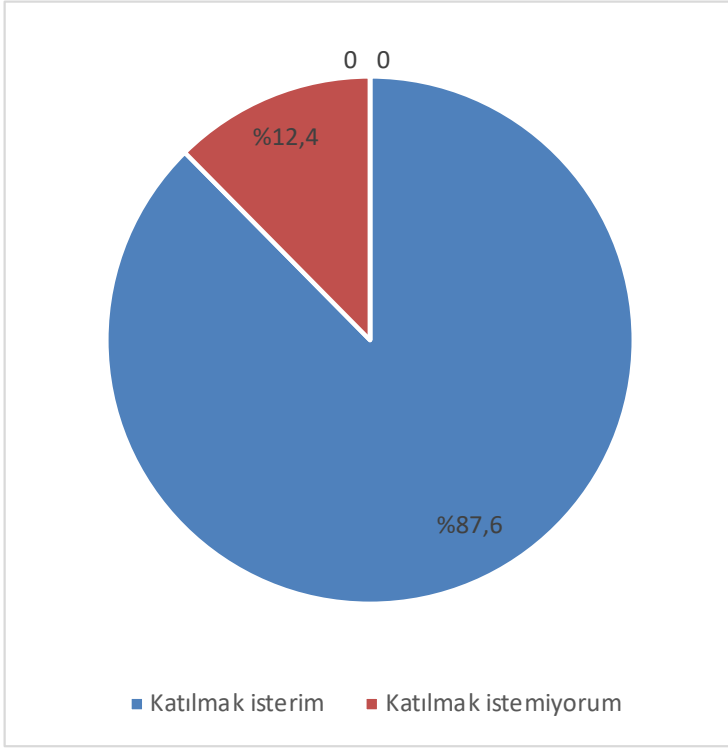
3. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, HEMATOLOJİ BİLİM DALI, RİZE

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada en sık karşılaşılan anemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin (Hb) değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır (1). Gebelerde ise anemi 11 g/dL ve altı olarak kabul edilmektedir. DSÖ verilerine göre erişkinlerde anemi sıklığı tüm dünyada %24,8'dir. Hastalarda gelişen klinik tablolar nedeniyle yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. DEA hastalarında ortaya çıkan klinik tablo; yaş, aneminin şiddeti, komorbid hastalıklar ve aneminin gelişim süresi ile ilişkilidir. Doku hipoksisi sonucu halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetlerle karşımıza çıkabilir (2). Semptom olsun veya olmasın DEA veya anemisiz demir eksikliği tedavi edilmelidir. Çünkü demir depoları doldurulmadığı müddetçe anemi derinleşebilir ve organ iskemilerine neden olabilir (3). Aneminin yönetiminde hekimler arasında tanı ve tedavi modaliteleri arasında ciddi farklılıklar olduğu görüldü. Bu anlamda kanıta dayalı yerel/ulusal kılavuzlara ihtiyaç olduğu bildirildi (4,5). Aile hekimliğinden iç hastalıkları polikliniğine sevk edilen hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında geniş farklılıklar olduğu görüldü. Bunun üzerine aile hekimlerinin DEA yönetimini kılavuzlar ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 15 Aralık 2020 ile 15 Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleşmiştir. Araştırmamızın evrenini Rize il genelinde aile sağlığı merkezlerinde aktif olarak görev yapmakta olan pratisyen hekim ve aile hekimi uzmanı olmak üzere toplam 101 hekim oluşturmaktadır. Çalışmaya 81 hekim gönüllü olarak katılarak dahil olmuştur. Araştırmamız kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Veri toplama aracı olarak sosyodemografik özelliklerin de yer aldığı, literatür taranarak hazırlanan 20 soruluk anket katılımcılara sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların 73'ü (%90,1) pratisyen hekim iken, 8'i (%8,9) aile hekimi uzmanıdır. Pratisyen hekim sayısı ile aile hekimi uzmanı sayısı arasında istatistiksel testlerde anlamlı sonuç bulunamayacak ölçüde fark olmasından ötürü bu iki grubun bulguları kıyas edilememiştir. Çalışmaya katılmış olanların 17'sini kadınlar (%20,9), 64'ünü (%79,1) erkek hekimler oluşturmuştur. Katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında 22 kişi (%27,2) 25-35 yaş grubunda, 38 kişi (%46,9) 36-45 yaş grubunda, 21 kişi (%25,9) ise 45 yaş üzeri grupta yer almıştır. Hekimlerin %91,4'ünün (=74) hastaların tanı ve tedavisini tıp fakültesinde öğrendiği veya uzmanlık süresinde edindiği bilgilere göre yaptığı görülmektedir. Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldığını bildiren hekim oranı %58'dir (=47). Demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okuduğunu belirten hekim oranı %71,6 (=58) iken bu konuda eğitim almak isteyen hekim oranı %87,6 (=71) olmuştur (Grafik 1).

SÖZEL BİLDİRİLER



Grafik 1. Katılımcıların demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılma isteğinin dağılımı

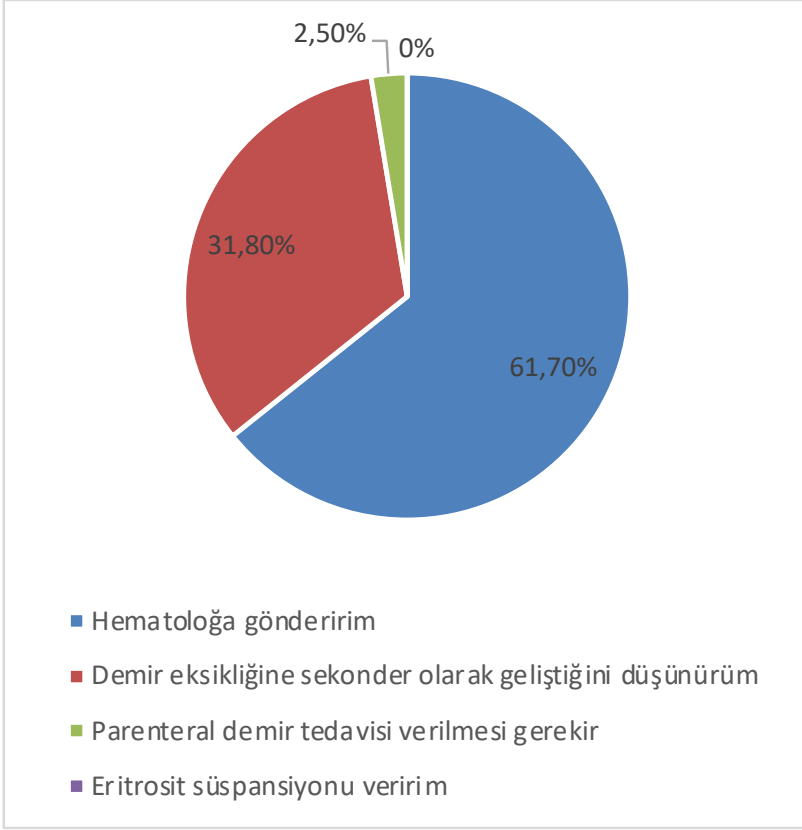
Erkeklerde ve kadınlarda anemi tanımı için Hb eşik değerini doğru bilen hekim oranı sırasıyla %46,9 (=38) ve %55,6 (=45) olmuştur. Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada DEA tanısı koyabilmek için ferritin değerini doğru bilen hekim oranı %70,4 (=57) bulunmuştur. DEA düşünülen bir hastada hekimlerin hangi semptomları sorguladıkları sorulduğunda en çok sorgulanan semptomun %90,1 oranında menoraji olduğu görülmektedir. Bunun haricinde çoktan aza doğru %87,7 oranında melena, %84 oranında pika ve saç dökülmesi, %72,8 oranında kilo kaybı ve hematokezya, %55,6 oranında mide ağrısı ve reflü semptomları, %54,3 oranında parazit öyküsü, %40,7 oranında dispne, %35,8 oranında huzursuz bacak semptomları ve %27,2 oranında göğüs ağrısı gelmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Demir eksikliği sebebini araştırırken sorgulanan semptomlar

Semptomlar	Sorgularım	Sorgulamam
Mide Ağrısı, Reflü Semptomları	45(%55,6)	36(%44,4)
Kilo Kaybı	59(%72,8)	22(%27,2)
Melena	71(%87,7)	10(%12,3)
Hematokezya	59(%72,8)	22(%27,2)
Pika	68(%84)	13(%16)
Menoraji	73(%90,1)	8(%9,9)
Dispne	33(%40,7)	48(%59,3)
Göğüs Ağrısı	22(%27,2)	59(%72,8)
Nefes Darlığı	37(%45,7)	44(%54,3)
Saç Dökülmesi	68(%84)	13(%16)
Huzursuz Bacak Semptomları	29(%35,8)	52(%64,2)
Parazit Öyküsü	44(%54,3)	37(%45,7)

SÖZEL BİLDİRİLER

DEA teşhisi konulduktan sonra gastrointestinal sistem taraması erkeklerde, hekimlerin %39,5'i (=32) tarafından tüm erkeklere önerilirken kadınlarda, hekimlerin %87,7'si (=71) tarafından postmenopozal dönemde olanlar için önerilmiştir. Vaka sorularında asemptomatik DEA hastalarına sırasıyla %66,7 (=54) ve %24,7 (=20) oranında +2 değerlikli demir preparatı önerilmiştir. DEA'lı hastada yüksek trombosit değerlerini anemiye sekonder olarak düşünen hekim oranı %31,8 (=29) olmuştur (**Grafik 2**).



Grafik 2. Trombositozu olan demir eksikliğine yaklaşım ne olmalıdır?

DEA tedavi süresinin Hb düzeyi normale geldikten sonra 3-6 ay kadar devam etmesini öneren hekim oranı %93,8 (=76) bulunmuştur. Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa katılımcılar en sık %81,5 (=66) oranında kanama, %59,3 (=48) oranında Çölyak Hastalığı, 40,7 (=33) oranında Helicobacter Pylori ve %44,4 (=36) oranında ise bunların hepsini düşünmek gerektiğini belirtmişlerdir. İleri yaş, KAH'ı olan, semptomatik anemili hastaya hekimler %53,1 (=43) oranında eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisini önermişlerdir.

Tartışma ve Sonuç: Literatür taraması sonucu çalışmamızın ülkemizde aile hekimlerinin DEA ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarını değerlendiren ilk çalışma olduğu kanaatine vardık. Bununla birlikte ülkemizde Çakar ve arkadaşlarının anemi genel başlığı altında tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde bilgi ve farkındalık değerlendirilmesi çalışması yapılmıştır (6). Yurtdışı çalışmalar incelendiğinde von Babo ve arkadaşlarının kanaması olmayan, anemili hastalarda transfüzyon pratiği isimli hekimler arasında kesitsel çalışma (4), Al Sulayyim ve arkadaşlarının pediatrik DEA hastalarında hekimlerin tanısal ve tedavi modalitelerinin yönetimi hakkında kesitsel çalışma(5), Desai ve arkadaşlarının Rhode Island Hastanesi'nde aile hekimliği ve dahiliye departmanlarındaki öğretim görevlileri ve asistan doktorlar üzerinde 69 katılımcıyla yapılmış yaşlılarda anemi hakkında hekimlerin bilgi, tutum ve algısı üzerine bir çalışma (2) örnekleri bulunmaktadır.

Çalışmamızda DSÖ'ye göre anemi tanımı için Hb değerini sorguladığımızda erkekler için eşik değeri doğru bilen katılımcı oranı %46.9 iken gebe olmayan kadınlar için eşik değeri doğru bilen katılımcı oranı %55.6 olmuştur. von Babo ve arkadaşlarının kanaması olmayan, anemili hastalarda yapmış olduğu çalışmada anemi için Hb eşik değeri erkekler için %38, gebe olmayan kadınlar için %57 oranında katılımcılar tarafından DSÖ'ye göre doğru tanımlanmıştır (4). Al Sulayyim ve arkadaşlarının yapmış

SÖZEL BİLDİRİLER

olduğu bir başka çalışmada pediatrik hasta grubunda DEA tanısı için Hb eşik değerlerine yönelik alınan yanıtların geniş farklılıklar gösterdiği görülmüştür (5). Hekimlerin anemi tanımını doğru bilme oranları literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Anemi tanımının doğru yapılması önemlidir. Doğru bir tanım ile anemiye yol açan sebeplerin araştırılması ve tedavileri etkin bir şekilde sağlanabileceği gibi gereksiz tetkik, tedavi ve sevklerden de uzak durulabilecektir. Bu anlamda ulusal bir kılavuz olan Türk Hematoloji Derneği'nin Yetişkinlerde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'dan faydalanılabilir (7).

Hizmet içi eğitim konusunu sorguladığımız "Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldınız mı?" sorusuna katılımcıların %58'i (=47) katıldığını, %42'si (=34) ise katılmadığını bildirmişlerdir. Hekimlerin meslekteki çalışma süreleri dikkate alınarak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, 16 yıldan az çalışan 34 hekimin (%44,1) 15'i, 16 yıldan fazla çalışan 47 hekimin ise 32'si (%68,1) seminere katıldığını belirtmiştir. Bu durum değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup ($p=0,031$), çalışma süresi arttıkça hekimlerin bu konuda eğitim alma isteklerinin arttığı görülmektedir. Bir başka soruda demir eksikliği anemisi tanısı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılmak isteyip istemediği sorulduğunda katılımcıların %87,6'sı (=71) eğitim almak istediğini, %12,4'ü (=10) ise gerek olmadığını düşündüklerini belirtmiştir. Çakar ve arkadaşlarının tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirmesi isimli çalışmasında katılımcıların anemi ile ilgili seminer, konferans veya eğitim programına katılma durumları sorgulandığında böyle bir etkinliğe katılma sıklığı pratisyen aile hekimlerinde %18,8, uzman aile hekimlerinde %37,5 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada katılımcılara anemi ile ilgili hizmet içi eğitim verilmesi gerekip gerekmediği sorulmuş ve buna göre pratisyen aile hekimleri %97,5, uzman aile hekimleri ise %83,3 oranında hizmet içi eğitime gerek duyulduğunu belirtmişlerdir (6).

DEA düşünülen bir hastada hekimlerin hangi semptomları sorguladıkları ile ilgili sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde en çok sorgulanan semptomun %90,1 oranında menoraji olduğu görülmektedir. Bunun haricinde sorgulanan semptomları çoktan aza doğru sıralayacak olursak %87,7 oranında melena, %84 oranında pika ve saç dökülmesi, %72,8 oranında kilo kaybı ve hematokezya, %55,6 oranında mide ağrısı ve reflü semptomları, %54,3 oranında parazit öyküsü, %40,7 oranında dispne, %35,8 oranında huzursuz bacak semptomları ve %27,2 oranında göğüs ağrısı gelmektedir. Semptom sorgulamaları incelendiğinde verilen yanıtlar geniş farklılıklar göstermektedir. DEA semptomları aneminin şiddetine, gelişim hızına, etiyolojiye ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Etiyolojiye yönelik semptom ve bulgular eşlik edebilir; hematokezya ya da kilo kaybı ile gelen hasta kolon kanseri olabilir. DEA yönünden hastaların semptomlarının geniş çaplı sorgulanmasının daha yararlı olacağı ve doğru teşhis ile hastalara daha etkin bir tedavi sunulacağı kanaati taşımaktayız.

DEA etiyolojisi araştırırken yapılması gereken tetkiklerden biri olan GİS taramasını sorguladığımız "Erkek hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra GİS taramasını kimlere önerirsiniz?" sorusuna katılımcı hekimlerin %39,5'i (=32) bütün erkek hastalara, %60,5'i (=49) ise 50 yaş üstü erkeklere cevabını vermiştir. Bir başka sorguda "Kadın hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra GİS taramasını kimlere önerirsiniz?" sorusuna ise cevap olarak katılımcıların %87,7'i (=71) postmenopozal kadın hastalara yapılmalıdır derken, %12,3'ü (=10) ise menorajisi olan tekrarlayan demir eksikliği olan kadın hastalara yapılmalıdır demiştir. Türk Hematoloji Derneği'nin Yetişkinlerde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'a göre bütün erkek hastalara ve menopoz sonrası kadın hastalara, aşikâr bir GİS dışı kanama yoksa, GİS tarama yapılmalıdır (7). Ayrıca Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve birçok kılavuz da aynı şekilde bütün erkek hastalara ve menopoz sonrası kadın hastalara GİS tarama önermektedir (8, 9). Çalışmamızda katılımcılar GİS taraması sorusunu erkek hastalarda %39,5 oranında, kadın hastalarda ise %87,7 oranında doğru bilmişlerdir. Kadın hastaların yönetimi yüz güldürücü iken aynı yorumu erkek hastaların yönetiminde yapmak zordur. Aile hekimlerinin bu noktada bilgilerini ve becerilerini artırıcı, eğitici programlara ihtiyaç duyduklarını söylemek mümkündür.

DEA tedavisi ile ilgili katılımcılara vakalar takdim edildi ve onlara yanıt verilmesi istendi. İlk olarak 45 yaşında, ek hastalığı olmayan, Hb değeri 8 g/dl bulunan bir kadın hastaya hangi tedavi seçeneğini önerecekleri sorusuna %66,7 (=54) oranıyla en çok +2 değerlikli demir tedavisi yanıtı verildiği belirlenmiştir. İkinci vakada "25 yaşında kadın has-

SÖZEL BİLDİRİLER

ta Hb değeri 6,5 g/dl bulunuyor. Anemisinin uzun yıllardır olduğunu söylüyor. Anemi açısından semptomatik olmayan bu hastaya tedavi öneriniz nedir?" sorusuna yanıt olarak katılımcılar en sık %38,3 (=31) oranıyla parenteral demir tedavisi, ikinci sıklıkta %33,3 (=27) eritrosit süspansiyonu tedavisi önermişlerdir. Kaltwasser ve arkadaşları +2 değerlikli ve +3 değerlikli demir preparatlarının biyoyararlanımı ve terapötik etkilerini kıyasladığı bir çalışmada +2 değerlikli preparatının (ferröz sülfat) emilimi daha yüksek bulundu. Aynı çalışmada 28 gün boyunca eşdeğer bir 100 mg elemental demir terapötik dozundan sonra hemoglobin konsantrasyonlarındaki günlük artış, +3 değerlikli demir preparatlarına kıyasla +2 değerlikli preparatlarda daha yüksek tespit edildi (10). Benzer gözlemler Malthora ve arkadaşlarının ile Heinrich ve arkadaşlarının çalışmalarında da bulunmuştur (11, 12). Bir başka çalışmada Nielsen ve arkadaşları, 4 haftalık bir tedavi süresi boyunca aç karnına 100 ila 300 mg +3 değerlikli demir alan 9 hastada hiçbir hemoglobin artışı bulamadı. Daha sonra bu hastalara 100-200 mg/gün Fe+2 ile yapılan tedavi ile önemli Hb artışı (0.15-0.23 g/dl/gün) sağlanmış (13). Oral demir replasmanı demir eksikliği olan hastalar için standart tedavidir. Fe+2 preparatları yüksek etkinlikleri, kabul edilebilir toleransları ve düşük maliyetleri nedeniyle tercih edilen tedavidir (14). Bizim çalışmamızda ilk iki vaka sonuçları incelendiğinde katılımcı hekimlerin Fe+2 preparatlarını ilk vakada en çok, ikinci vakada daha az sıklıkta tercih ettikleri görüldü. Fe+2 tedavisini doğru bir yaklaşım olarak değerlendirmekle birlikte bu oranları yeterli bulmayarak geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca hekimlerin ilk vakada az sıklıkta, ikinci vakada ise en sık ve ikinci sıklıkta tedavi seçenekleri olarak parenteral demir ve eritrosit süspansiyonu önerdikleri görülmektedir. Vakalarımızda bu tedavi seçeneklerinin endikasyonunun olmadığını göz önünde bulundurduğumuzda bu sonuçlar oldukça düşündürücüdür. Parenteral demir ve eritrosit süspansiyonu tedavilerinin endikasyon dışı uygulanmaları hastalara ve sağlık sistemimize ciddi komplikasyonlar, maliyet ve iş yükü getireceği açıktır. Bu minvalde DEA tedavisi konusunda aile hekimlerinin hizmet içi eğitim programları ile bilgilerini güncellemeye ihtiyaçları olduğunu düşünmekteyiz.

İlk vakada demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır sorusuna katılımcıların %93,8'i (=76) kılavuzlara uygun bir şekilde "Hb düzeyi normal düzeye geldikten sonra 3-6 ay süresince" diyerek cevap vermiştir. Bu sonuca göre katılımcıların tedavi süresi hakkında yeterli bilgiye sahip oldukları görülmektedir. İlk vakada sorulan bir diğer soruda katılımcılara trombosit değerinin 800.000/uL (referans: 140-450 U/L) bulunduğu bildirildi ve ne tür bir yaklaşım sergileyecekleri sorgulandı. Katılımcıların %61,7'si (=50) hematoloğa göndereceğini, %31,8'i (=29) ise demir eksikliğine sekonder olarak geliştiğini düşüneceğini bildirmişlerdir. Demir eksikliği anemisi sekonder trombositozun sık görülen nedenlerinden biridir (15). 2019 yılında yapılan güncel bir çalışmada DEA saptanan hastalarda demir tedavisi öncesi ortalama trombosit değeri 565.000/L saptanmış olup demir tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olarak 424.000/L'e gerilediği saptanmıştır (16). Reaktif ve klonal trombositoz ayırıcı tanısında trombosit parametrelerinin incelendiği bir başka çalışmada sekonder trombositozla kıyaslandığında primer trombositozda trombosit sayıları $1000 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olanların sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (%1.5 vs %50) (17). Bizim vakamızda artmış trombosit sayısı konusunda hekimlerin sergiledikleri yaklaşımlar incelendiğinde sonuçlar iç açıcı görünmemektedir. Katılımcıların az bir kısmı demir eksikliğine sekonder düşünerek doğru bir yaklaşımda bulunmuşlardır. Sadece izlenmesi gereken bir durumda katılımcıların çoğunlukla sevk önermesi hastaya ve sağlık sistemine ek maliyet getireceği açıktır.

Üçüncü vakada 70 yaşında, koroner arter hastalığı olan, Hb:7.5 g/dl olan semptomatik DEA'lı bir hastaya katılımcılar %87,7 (=71) oranında eritrosit süspansiyonu önereceklerini, %53,1 (=43) oranında ise eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisi önereceklerini bildirmişlerdir. Çakar ve arkadaşlarının tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirmesi isimli çalışmada "Hemoglobin değeri 7 nin altına inince kan transfüzyonu gerekir" önermesini aile hekimleri %95,6 (=129) oranında doğru bulmuşlardır (6). Sonuçlar benzer olmakla birlikte bizim çalışmamızda bahse konu olguya eritrosit süspansiyonu öneren aile hekimi oranı iyi bir düzeyde iken devamında oral demir tedavisi öneren aile hekimi daha az oranda bulunmuştur. Semptomatik DEA olgularında kan transfüzyonu anemiyi akut olarak düzeltir ancak demir tedavisi verilmezse bu geçici bir çözüm olacaktır. Kan transfüzyonu, anemisi olan hastalar için temel tedavi seçeneklerinden birisidir. Welch ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kırmızı kan hücresi transfüzyonunun terapötik kullanımını ele alan makaleleri tanımlamak için bir veri tabanı incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda kanıta dayalı olmaksızın hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin üstünde tutulması önerilmektedir (18).

SÖZEL BİLDİRİLER

Elde ettiğimiz verilere dayanarak aile hekimlerinin DEA yönetimi konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, tanı ve tedavi süreçlerinde eksikliklerin olduğu görüldü. Bu sebeple ASM'nde interaktif, uygulamalı hizmet içi eğitim programları düzenlenmelidir. Ayrıca DEA tanı ve tedavisi yönetimi açısından hem yerel hem de ulusal kılavuzların oluşturulup pratik anlamda kullanımı sağlanmalıdır. Hem eğitimi hem de hastaların yönetimini daha güçlü kılmak adına aile hekimlerinin iç hastalıkları klinikleri ile iletişimini ve irtibatını artıracak programlar ve modeller planlanmalıdır. Daha geniş bölgeleri ve ülkemiz genelini kapsayan ileri çalışmalar yapılarak elde edilecek verilere göre ulusal rehberler ve programlar oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. WHO, C., Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia, 2008.
2. Quinn, J.V., et al., Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Annals of Emergency Medicine*, 2004. 43(2): p. 224-232
3. YILDIZ, Abdulkerim, and Murat ALBAYRAK. "Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics* 10.3 (2017): 182-187.
4. von Babo, M., Chmiel, C., Müggler, S. A., Rakusa, J., Schuppli, C., Meier, P., ... & Urner, M. (2018). Transfusion practice in anemic, non-bleeding patients: Crosssectional survey of physicians working in general internal medicine teaching hospitals in Switzerland. *PLoS one*, 13(1), e0191752.
5. Al Sulayyim, H. J., Al Omari, A., & Badri, M. (2019). An assessment for diagnostic and therapeutic modalities for management of pediatric Iron deficiency Anemia in Saudi Arabia: a crosssectional study. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-11.
6. Çakar, E. Tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Kahramanmaraş. 2020
7. Oymak Y, İlhan G, Eri trosı t hastalıkları ve hemoglobi n bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Hematol Derneği*. 2019;(Sürüm1.1):11–34.
8. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118(2):197-201.
9. Goddard, Andrew F., et al. "Guidelines for the management of iron deficiency anaemia." *Gut* 60.10 (2011): 1309-1316.
10. J. P. Kaltwasser, E. Werner, and M. Niechzial, "Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations," *Arzneimittel-Forschung*, vol. 37, no. 1, pp. 122–129, 1987.
11. S. Malhotra, S. K. Garg, G. K. Khullar et al., "Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels," *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 26, no. 6, pp. 417–420, 2004.
12. H. C. Heinrich, "Intestinal absorption of ⁵⁹Fe from neutronactivated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)- hydroxide-polymaltose complexes in man," *Drug Research*, vol. 37, no. 1, pp. 105–107, 1987
13. P. Nielsen, E. E. Gabbe, R. Fischer, and H. C. Heinrich, "Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 44, no. 6, pp. 743–748, 1994.
14. Santiago, P. (2012). Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *The Scientific World Journal*, 2012.
15. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. www.uptodate.com (last literature review Feb 2021; This topic last updated: Oct 02, 2020
16. Maral, S. (2019). Thrombocytosis Associated with Iron Deficiency Anemia; Is It a Masked Myeloproliferative Disorder?. *Ankara Medical Journal*, 19(2), 375-380.
17. TAFAZZOLİ, M., KERAMATİ, M. R., & VAKİLİ, R. (2006). Etiology of thrombocytosis and the use of platelet parameters to distinguish between clonal and reactive thrombocytosis. *International Journal of Hematology and Oncology*, 29(4), 071-076.
18. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116:393-402.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-06

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN DEMOGRAFİK VE ETYOLOJİK NEDENLERE GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UĞUR AVCI¹, KAMİL KONUR², ELİF AKDOĞAN³

1. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI
2. ŞİRAN DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, GÜMÜŞHANE
3. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, HEMATOLOJİ

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastaların demografik ve etyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Hematoloji polikliniğine başvurmuş demir eksikliği anemisi tanısı konulan 600 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan hemogram, demir, demir bağlama, ferritin değerleri bakıldı. Etiyolojik nedenleri saptamak amacıyla üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Malign hastalık öyküsü olanlar, mide barsak operasyonu geçirenler, herhangi bir kronik hastalığı olanlar ve gebe olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalara 1 ay süreyle 1x100 mg /gün elementer demire eşdeğer ferros sülfat içeren oral demir preparatı yemeklerden 30 dakika önce verildi. 1 ay sonra hastaların tekrar edilen rutin tetkikleri tedavi öncesi parametreleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Demir eksikliği anemisi ile polikliniğimize başvuran hastaların %17,5'i (n=105) erkek, %82,5'i (n=495) kadındır. Olguların %52,7'sinde (n=316) halsizlik, en sık şikâyet olarak görülmekteydi. Olguların %9,7'sinin (n=58) etiyojisi bulunmazken, %90,3'ünün (n=542) etiyojisi aydınlatılmıştır. %35 ile menoraji-metroraji hastalarımızda en sık etyolojik neden olarak görülmektedir. Hastalarımızın başvuru sırasındaki ortalama hemogloblin değeri 9,93 iken tedavi sonrasında 11,42'ye, başvuru sırasındaki ortalama MCV değeri 71,42'den tedavi sonrasında 75,89'a, ortalama MCH değeri 22,43'ten 24,54'e, ortalama ferritin değeri 5,27'den 9,69'a yükselmiştir.

Sonuç: Tüm dünyada demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri; erkeklerde gastrointestinal patolojilerken kadınlarda ise mensturasyona bağlı fizyolojik ve patolojik demir kaybının artması olarak görülmektedir. Bu duruma bağlı olarak erişkin hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İlerleyen yaşlarda (postmenapozal dönemde) kadın/erkek oranı azalmakta yani kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yaklaşmaktadır. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan her hasta öncelikle etyolojik yönden aydınlatılmalıdır. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde ise aktif kanamayan ve emilim bozukluğu olmayan hastalarda, hemogloblin seviyesine bağlı olarak değişen sürelerde oral 100 mg Fe++ içeren preparatlarla yapılan replasman tedavisinin etkin bir seçenek olduğunu söyleyebiliriz. Oral demir tedavisine yeterli cevap alınamayan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda parenteral demir tedavisini de etkili bir alternatif olarak düşünebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, tedavi yanıtı

Giriş: Anemi; Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği tanımıyla eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemogloblin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Erişkin erkeklerde 13 gr/dl, erişkin kadınlarda ise 12 gr/dl altı anemi kabul edilir. (1,2,3)

Demir eksikliği anemisi vücudun gereksinimi olan demirin, gıda ile alınan demir ile kompanse edilemediği ve demir depoları tükendikten sonra açığa çıkan klinik bir sonuçtur. (4) Demir eksikliği sıklığı, mensturasyon ve gebe-

SÖZEL BİLDİRİLER

liğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Prevalansı erişkin erkeklerde %2, kadınlarda ise ırklara göre değişmekle birlikte %9-20 arasındadır. Dünya çapındaki en yaygın beslenme bozukluğu olarak görülmektedir. (5,6)

Demir eksikliği anemisinin etyolojisi yaş ve cinsiyete göre değişmekle beraber reproduktif çağıdaki kadınlarda mensturasyona bağlı kayıplar ön planda iken, erişkin bir erkek veya postmenopozal dönemdeki kadınlarda en önemli sebebini gastrointestinal sistem kanamaları oluşturur. Peptik ülser, gastrit, hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GIS maligniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir. (7,8)

Tanı aşamasında hastaların laboratuvar değerlerinde; hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma, eritrosit morfolojisinde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinde azalma, demir bağlama kapasitesinde artma ve ferritin düzeyinde azalma görülmektedir. (9)

Tedavide öncelikle demir eksikliğine yol açan etyolojik neden aydınlatılmalıdır. Bu sayede hem altta yatan daha önemli bir hastalığın bulunması, hemde tedavinin daha başarılı olması mümkündür. (10)

Demir eksikliği anemisinde tedavi planlanması alttaki etiyolojik nedene bağlıdır. Oral demir tedavisi etkili, güvenli ve ucuzdur. DEA olan hastaların çoğunda oral demir tedavisi ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Oral demir tuzlarının ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere 2 formu vardır. Genel olarak ferröz tuzları GIS den emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir. Ferrik tuzları, enterik kaplı ve yavaş salınımlı preparatlar daha iyi tolere edilirler ancak biyoyararlılıkları daha düşüktür. (10)

Tablo 1. Farklı oral demir preparatlarının elementer demir değerleri

Preparat	mg/tablet	Elementer demir (mg)
Ferros fumarat	200	65
Ferros glukonat	300	35
Ferros suksinat	100	35
Ferros sulfat	200	65

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 01.01.2009 – 31.05.2012 tarihleri arasında RTE Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine anemi semptomları ile başvurmuş, yapılan muayene ve tetkikler sonucu demir eksikliği anemisi tanısı konulan 600 hasta çalışmaya alındı. Hastalar retrospektif olarak demir eksikliği anemisi oluşturan etyolojik faktörler açısından irdelendi. Çalışma için 22.03.2013 tarihinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 2013/43 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda demir eksikliği açısından rutin istenen hemogram, demir, demir bağlama, ferritin değerleri bakıldı. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan hastalar alındı. Erkeklerde hemoglobin değerinin 13 gr/dl ve altı, kadınlarda 12 gr/dl ve altı, serum ferritin düzeyinin $<15\mu\text{g/l}$ ve MCV 80 fl'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi.

Etyolojik nedenleri saptamak amacıyla ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında tüm erkek ve postmenopozal kadın hastalarda üst ve alt gastrointestinal sistem patolojileri yönünden endoskopik tetkikleri yapıldı. Menstrual siklus bozukluğu tanımlayan hastalar için jinekoloji, hematürisi olan hastalarda üroloji konsültasyonu istendi. Bütün hastaların pika, beslenme alışkanlıkları, sigara, alkol, NSAİİ, aspirin kullanımı, geçirilmiş demir eksikliği tedavisi öyküsü, RIA kullanımı, gebelik sayısı ve gebelikte demir replasman tedavisi öyküsü sorgulandı. Malign hastalık öyküsü olanlar, mide barsak operasyonu geçirenler, herhangi bir kronik hastalığı olanlar ve gebe olanlar çalışmaya alınmadı.

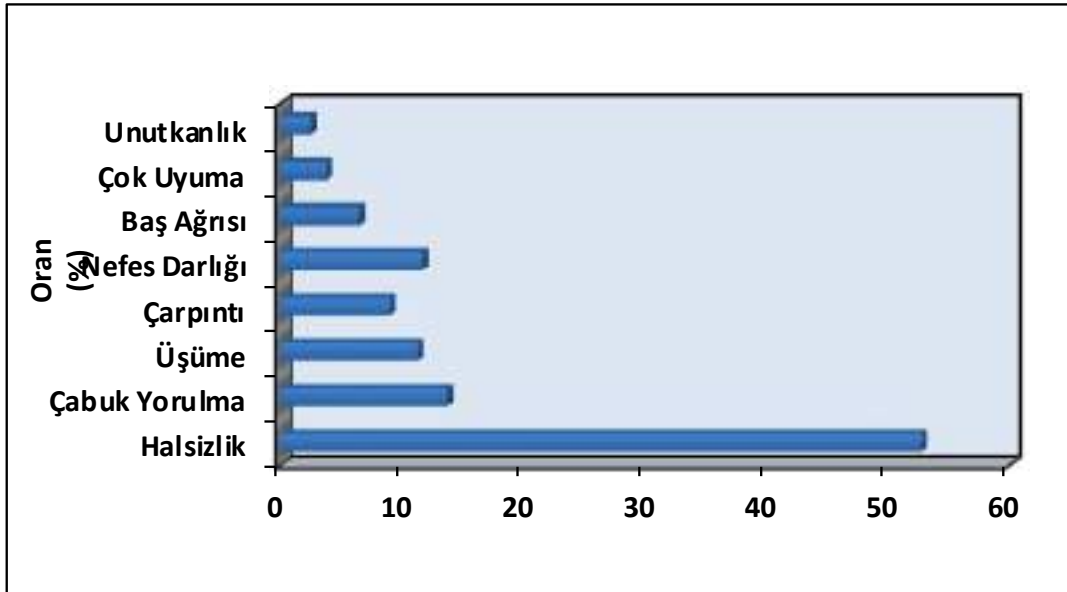
SÖZEL BİLDİRİLER

Hastalara 1 ay süreyle 1x100 mg /gün elementer demire eşdeğer ferros sülfat içeren oral demir preparatı yemeklerden 1/2 saat önce verildi. 1 ay sonra hastaların tekrar edilen rutin tetkikleri tedavi öncesi parametreleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi, Yates Continuity Correction testi (Yates düzeltmeli Ki-kare) ve Fisher's Exact test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarında paired sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza %82,5'i (n=495) kadın, %17,5'i (n=105) erkek hasta dahil edildi. Olguların yaşları 18 ile 89 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $42,44 \pm 15,87$ yıldır. Olguların %16,52i (n=89) 18-24 yaş, %16,0'sı (n=96) 25-34 yaş, %24,7'si (n=148) 35-44 yaş, %23,2'si (n=139) 45-54 yaş, %9,0'u (n=54) 55-64 yaş ve %10,7'si (n=64) 65 ve üzeri yaş aralığındadır.

Olguların %52,7'sinde (n=316) halsizlik, %13,7'sinde (n=82) çabuk yorulma, %11,3'ünde (n=68) üşüme, %9,0'unda (n=54) çarpıntı, %11,7'sinde (n=70) nefes darlığı, %6,5'inde (n=39) baş ağrısı, %3,8'inde (n=23) çok uyuma ve %2,5'inde (n=15) unutkanlık şikayetleri görülmektedir. (Şekil 1)



Şekil 1: Şikayetlere ilişkin dağılımlar

Olguların %9,7'sinin (n=58) etiyolojisi bulunmazken, %90,3'ünün (n=542) etiyolojisi bulunmaktadır. Olguların etiyolojilerine ilişkin dağılımlar Tablo 2'de görülmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2: Etiyolojilere ilişkin dağılımlar

		n	%
Etiyoloji	Yok	58	9,7
	Var	542	90,3
	Yetersiz beslenme	7	1,3
	Vejeteryan beslenme	47	8,7
	Glutenenteropatisi	7	1,3
	Geçirilmiş GIS cerrahisi	18	3,3
	Mide ülseri	13	2,4
	Duodenum ülseri	20	3,7
	Gastrit	71	13,1
	Hemoroid	48	8,9
	Mide tm	5	0,9
	Kolo-rektal tm	7	1,3
	Kolon polibi	18	3,3
	Kolon divertikülü	10	1,8
	Özofagus varisi	2	0,4
	Parazitöz	5	0,9
	Aspirin-NSAİi kullanımı	15	2,8
	Menoraji-metroraji	193	35,6
	RIA kullanımı	37	6,8
	Üriner sistemden kayıp	15	2,8
	Hemodiyaliz hastası	4	0,7

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC, hemoglobin, MCV, MCH, platelet, demir, demir bağlama ve ferritin ölçümlerine ilişkin dağılımlar Tablo 3 ve 4'de görülmektedir.

Tablo 3: Olguların laboratuvar bulgularına ilişkin dağılımlar

		Min	Max	Ort	SD	Medyan
WBC	Tedavi Öncesi	2400	13100	6400,28	1910,01	6345
	Tedavi Sonrası	1010	11300	6709,57	1627,04	6620
HGB	Tedavi Öncesi	6,19	12,5	9,93	1,36	10,2
	Tedavi Sonrası	8,2	14,9	11,42	1,28	11,5
MCV	Tedavi Öncesi	51,5	79,9	71,42	6,22	72,7
	Tedavi Sonrası	16,4	97,3	75,89	6,68	76,7
MCH	Tedavi Öncesi	14,7	52,1	22,43	2,99	22,8
	Tedavi Sonrası	17,3	33,6	24,54	2,74	24,9
PLT	Tedavi Öncesi	21000	682000	346725,00	98146,00	337000
	Tedavi Sonrası	93000	571000	316458,33	70241,81	314500
Demir	Tedavi Öncesi	3	71	17,05	9,06	16
	Tedavi Sonrası	6	116	32,88	21,11	26
Demir Bağlama	Tedavi Öncesi	247	650	428,49	53,61	424
	Tedavi Sonrası	180	594	366,66	72,50	380
Ferritin	Tedavi Öncesi	0,8	14,2	5,27	2,81	4,6
	Tedavi Sonrası	1,2	86	9,69	8,09	7,5

Olguların tedavi öncesi WBC ölçümleri ortalama $6400,28 \pm 1910,01$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $6709,57 \pm 1627,04$ 'tür. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası WBC ölçümlerindeki ortalama $309,28 \pm 1413,81$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

SÖZEL BİLDİRİLER

Olguların tedavi öncesi hemoglobin ölçümleri ortalama $9,93 \pm 1,36$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $11,42 \pm 1,28$ 'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası hemoglobin ölçümlerindeki ortalama $1,49 \pm 1,16$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi MCV ölçümleri ortalama $71,42 \pm 6,22$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $75,89 \pm 6,68$ 'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası MCV ölçümlerindeki ortalama $4,47 \pm 5,45$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi MCH ölçümleri ortalama $22,43 \pm 2,99$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $24,54 \pm 2,74$ 'tür. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası MCH ölçümlerindeki ortalama $2,10 \pm 2,37$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi Platelet ölçümleri ortalama $346725,00 \pm 98146,00$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $316458,33 \pm 70241,81$ 'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası Platelet ölçümlerindeki ortalama $30266,67 \pm 73494,75$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi demir ölçümleri ortalaması $17,05 \pm 9,06$; medyanı 16 iken, tedavi sonrası ölçümleri ortalaması $32,88 \pm 21,11$; medyanı 26'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası demir ölçümlerindeki ortalama $15,83 \pm 19,15$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi demir bağlama ölçümleri ortalama $428,49 \pm 53,61$ iken; tedavi sonrası ölçümleri ortalama $366,66 \pm 72,50$ 'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası demir bağlama ölçümlerindeki ortalama $61,82 \pm 65,29$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Olguların tedavi öncesi Ferritin ölçümleri ortalaması $5,27 \pm 2,81$; medyanı 4,60 iken, tedavi sonrası ölçümleri ortalaması $9,69 \pm 8,09$; medyanı 7,50'dir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası Ferritin ölçümlerindeki ortalama $4,42 \pm 7,34$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularına ilişkin değerlendirmeler

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
	Ort±SD	Ort±SD	
WBC	6400,28±1910,01	6709,57±1627,04	^a 0,001**
HGB	9,93±1,36	11,42±1,28	^a 0,001**
MCV	71,42±6,22	75,89±6,68	^a 0,001**
MCH	22,43±2,99	24,54±2,74	^a 0,001**
PLT	346725,00±98146,00	316458,33±70241,81	^a 0,001**
Demir; (Medyan)	17,05±9,06 (16,00)	32,88±21,11 (26,00)	^b 0,001**
Demir Bağlama	428,49±53,61	366,66±72,50	^a 0,001**
Ferritin; (Medyan)	5,27±2,81 (4,60)	9,69±8,09 (7,50)	^b 0,001**

aPaired Samples Test

bWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0,01

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda; kadın/erkek oranı 4,71 olarak belirlendi. ABD'de Bainton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 2,1 olarak tespit edilmiş. (11) Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda kadın hasta oranı daha yüksek çıkmıştır. Bunun nedenini; çalışmamızın sadece erişkin yaş grubunu (>18) içeriyor olmasıyla açıklayabiliriz. Zira çocuk yaş grubunda etyoloji olarak demir eksikliği anemisi gelişmesinde demir alım eksikliği ön planda olduğundan cinsiyet farkı görülmemekte, fakat erişkin yaş grubunda DEA'nin etyolojisinde demir kaybı fazla olduğundan ve kadın hastalarda menoraji-metrorajiye bağlı demir kaybı ön planda olduğundan kadın hasta oranı erkek hastalara göre daha fazla olmaktadır. İlerleyen yaşlarda kadın/erkek oranı yine azalmakta yani kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yaklaşmaktadır. Bunun nedeni olarak da kadınlarda demir eksikliği anemisine neden olan en sık etyolojik nedenin (hipermenore/polimenore) postmenapozal dönemde azalması ve erkek yaş grubunda anemi (hb<13 gr/dl) sınırının yüksek olması olarak değerlendirilebilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

ABD'de demir eksikliği anemisi için en kapsamlı araştırmalardan biri olan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemeleri Araştırması'nda (NHANES III) 1988-1994 yılları arasında demir eksikliğine bağlı anemi prevalansı 50 yaşın altındaki erkeklerde %1, 50 yaşın üzerinde %2-4, adet gören kadınlarda %9-11, postmenapozal kadınlarda %5-7 olarak tespit edilmiş. (12) Bizim çalışmamızda ise olgular sıklıkla orta yaş hastalardan oluşmaktadır.

Hastanemize başvuru esnasında olgularda halsizlik başta olmak üzere çabuk yorulma, üşüme, çarpıntı, nefes darlığı, baş ağrısı, çok uyuma ve unutkanlık gibi şikayetleri görülmüştür. Bu; istatistiksel olarak anlamlı bulunan klinik semptomlar dışında hastalarımızda toprak-buz gibi maddeleri yeme arzusu (pika), yutma güçlüğü (disfaji), iştahsızlık, bulantı, geğirme, kabızlık, gelişme geriliği, saç dökülmesi, cildin kuru olması, dilde ağrı, tırnak kırılması, dışkıda kan görülmesi, kilo kaybı gibi demir eksikliğine bağlı olabileceği gibi etyolojik nedenlerle de açıklanabilecek daha nadir görülen semptomlar da tespit edilmiştir.

İngiltere'de Beveridge tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %56'sında gastrointestinal sistemden kayıp, %29'unda aşırı menstural kanama, %19'unda yetersiz demir alımı, %16'sında demir absorpsiyonunda bozulma tesbit edilmiş ve %17'si de idiyopatik olarak değerlendirilmiş ve hiçbir neden bulunamamıştır. (13) Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisinin en sık nedeni her iki cinsten de demir kaybının artması olarak bulundu. Erkeklerde gastrointestinal sistemden, kadınlarda ise genital sistemden kayıplar ilk sırada yer alıyordu. Gastrointestinal sistemden demir kaybına neden olarak mide ülseri, duodenal ülser, gastrit, hemoroid, mide tümörü, kolorektal tümörler, kolon polipi, kolon divertikülü, özofagus varis kanaması ve parazitoz tespit edildi. Erkek hastalarda diğer bir demir kaybi genito-üriner sistem kaynaklıydı. Genito-üriner sistemden kaybın nedeni olarak hastalarımızda benign prostat hipertrofisi, prostat kanseri, mesane kanseri tespit edildi. Bir hastamız da hemodiyaliz hastasıydı. Kadın hastalarda demir kaybında ilk sırada yer alan genital sistemden kayıplarda ise menoraji-metroraji ve rahim içi araç (RIA) kullanımı tespit edildi. Yetersiz demir alımına neden olan çölyak hastalığı, geçirilmiş GİS cerrahisi, vejeteryan beslenme diğer etyolojik nedenleri oluşturuyordu.

Çalışmamızda başvuru anında ortalama hemoglobin değeri tüm hastalarımız değerlendirildiğinde $9,93 \pm 1,36$, kadın ve erkek hastalar için ise sırasıyla $9,89 \pm 1,35$ ve $10,12 \pm 1,37$ olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısı konulduktan sonra hastalarımız 100mg oral Fe++ içeren preparatlarla uygun şekilde tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası hastalarımızın ortalama hemoglobin değeri $11,42 \pm 1,28$ g/dl düzeyine yükselmiştir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası hemoglobin ölçümlerindeki ortalama $1,49 \pm 1,16$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda başvuru anında ortalama MCV $71,42 \pm 6,22$ fl, ortalama MCH $22,43 \pm 2,99$ pg bulundu. Tedavi sonrasında hastalarımızın ortalama MCV değeri $75,89 \pm 6,68$ fl ye, ortalama MCH değeri ise $24,54 \pm 2,74$ pg a kadar yükselmiştir. Olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrası MVC ölçümlerindeki ortalama $4,47 \pm 5,45$ birimlik artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Aynı şekilde tedavi öncesine göre tedavi sonrası MCH ölçümlerindeki ortalama $2,10 \pm 2,37$ birimlik artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

Demir eksikliği anemisi tanısı konmuş hastalarda %20 oranında lökopeniye rastlanır. Nadiren hipersegmente (bu durumda mutlaka megaloblastik aneminin eşlik edip etmediği araştırılmalıdır) parçalı nötrofile rastlanabilir. İn vitro T hücre çoğalması ve nötrofil işlev bozukluğu olabilir. (14) Hastalarımızda başvuru anında ortalama $6400,28 \pm 1910,01/mm^3$ olan lökosit değeri oral demir tedavisi sonrasında; ortalama $6709,57 \pm 1627,04/mm^3$ olarak tespit edilmiş. Burada görüleceği üzere demir eksikliği anemisi tanısı sırasında ölçülen lökosit değeri hastalarımızın oral demir preparatları ile uygun şekilde tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir.

Hastalarımızda başvuru anında ortalama $346725,00 \pm 98146,00/mm^3$ olan trombosit değeri oral demir tedavisi sonrasında; ortalama $316458,33 \pm 70241,81/mm^3$ olarak tespit edilmiş. Burada görüleceği üzere demir eksikliği anemisi tanısı sırasında ölçülen trombosit değeri hastalarımızın oral demir preparatları ile uygun şekilde tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır.

Demir eksikliği anemisinde ortalama ferritin değerinin 10 ng/dl'nin altında olduğu bildirilmektedir. (15) Çalışmamızda ortalama $5,27 \pm 2,81$ olan ferritin değeri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi tüm ırk, cins ve yaş gruplarında en sık rastlanılan anemi nedenidir. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan her hasta mutlaka eşlik eden etyolojik neden açısından detaylı fizik muayene ve laboratuvar analizleri yapılarak aydınlatılmalıdır. Kendi verilerimize dayanarak demir eksikliğinin ve buna bağlı gelişen aneminin tedavisinde aktif kanamayan ve emilim bozukluğu olmayan hastalarda oral 100 mg Fe++ içeren preparatlarla uygun şekilde tedavinin yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Oral demir tedavisine yeterli cevap alınmayan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda parenteral demir tedavisini de etkili bir alternatif olarak düşünebiliriz.

Kaynaklar

1. Wintrobe M. Blood of normal men and women. Wintrobe's Clinical Hematology 10 th edition, 1999. Bull Johns Hopkins Hosp 1933; 53: 118-130.
2. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; Türkiye, 2001; s.9-16.
3. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.B. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.142-44.
4. Ali R. Demir eksikliği anemisi. Dolar E. İç hastalıkları. 1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. s.553- 57.
5. Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med; 37:62-69,1967.
6. Aydın Y. Demir eksikliği anemisi. Yazıcı H, Hamuryudan V, SonsuzA. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.B. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. s.145-47.
7. Akay OM, Şahin F, Gülbiş Z. Demir eksikliği anemisi gelişen menorojili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile karşılaştırılması. Turk J Haematol 2005; 22(2): 71-78.
8. Rockey DC, Cello JP; Evaluation of the gastrointestinal tract in patient with iron deficiency anemia. N England J Med 1993;329: 1691-95.
9. Marks PW, Glader B. Approach To Anemia In The Adult And Child. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: chap 34.
10. Brugnara C, Zurakowski et al, Reticulocyte Hemoglobin Contentto Diagnose Iron Deficiency in Children Clinical Chemistry 2002, 48: 1066-1076.
11. Bainton D F, Finch C A: The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med; 37: 62-69, 1967.
12. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277: 973-976.
13. Beveridge B R, et al: Hypochromic anemia. Q JMed; 34: 135, 1965.
14. Beşışık SK. Demir Eksikliği Anemisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Hematoloji: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. s.54.
15. Beutler E, Lichman M A, Coller B S: Iron deficiency, Williams E, Hematology fifthedition. Philadelphia; 490-511, 1995.

S-07

THE RELATIONSHIP OF IMMUNOGLOBULIN LEVELS AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS RECEIVING INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) TREATMENT

KADİR İLKKILIÇ¹, OSMAN CÜRE², KAMİL KONUR³

1. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, İZMİR
2. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, İZMİR
3. SİRAN DEVLET HASTAHANASI, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, GÜMÜŞHANE

Introduction and Objective: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) was declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020, and the infection caused by the SARS-CoV-2 virus has led to millions of confirmed cases and deaths(1). Aggressive inflammatory response caused by SARS-CoV-2 virus has been found to be associated with lung damage, multi-organ failure and mortality in patients (2,3). In addition to antiviral agents in the treatment of Covid 19 cases, anti-inflammatory agents are also used against hyperinflammation and the resulting cytokine storm (4,5). It is known that immunoglobulin levels in the body play an important role in the humoral immune response to viral infections. Due to the specific pathophysiology of COVID-19, immune-based treatments such as intravenous immunoglobulin (IVIG) are given to patients when necessary in order to suppress hyperinflammation and improve the clinical course.

In this study, we aimed to evaluate the relationship between pre-treatment immunoglobulin levels and mortality in hospitalized patients receiving IVIG treatment due to COVID-19.

Material and Method: Patients who were hospitalized due to Covid 19 and received IVIG treatment between March 2020 and April 2022 were retrospectively analyzed. Age, gender, and immunoglobulin (Ig G, Ig M, Ig A) levels of the patients were recorded before the IVIG treatment..Statistical analyses were performed by using the SPSS program (IBM, SPSS Inc.,Version 23.0, Chicago, USA).A p-value of <0.05 was considered for statistical significance.

Results: A total of 46 patients who were hospitalized due to COVID-19 and received IVIG treatment were included in the study. The mean age of the surviving group (n:18) was 45.9, with % 61 male and % 39 female. The mean age of the dying patient group (n:28) was 62, with % 68 male and % 32 female. The mortality rate was found to be higher in the older patient group and it was statistically significant (p <0.001). There was no significant relationship between gender and mortality (p:0.639).

Mean Ig G values were 10.02 ± 3.02 g/l in surviving patients and 8.99 ± 2.66 g/l in dying patients (p= 0.381). Mean Ig M \pm sd values were found to be 1.28 ± 0.89 g/l in the survivors and 1.11 ± 0.42 g/l in the dying (p=0.583). No significant difference was found in terms of IgG and IgM levels in the comparison of surviving and dying patient groups.

While the mean \pm sd values of Ig A were 1.68 ± 0.46 g/l in surviving patients, 2.66 ± 1.35 g/l in dying patients (p= 0.004). In ROC analysis, for in hospital survival evaluation IgA was found to have % 63.6 sensitivity and % 87.5 specificity at a cut-off value of 2.23 g/L (AUC:0.743; p=0.011). It was determined that patients with high IgA values were more mortal and it was statistically significant (Figure 1).

SÖZEL BİLDİRİLER

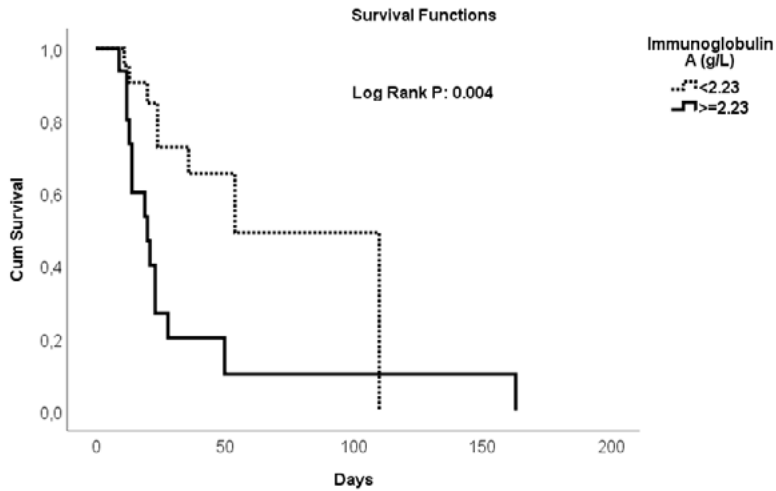


Figure 1: ROC curve (Correlation between IgA level and survival)

Conclusion: Detection of high IgA level before IVIG treatment in COVID-19 patients may be a useful parameter in terms of predicting mortality.

Key words : COVID-19, Immunoglobulin, Mortality, Intravenous immunoglobulin (IVIG)

References

1. Ghebreyesus WD-GTA. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 USA: World Health Organisation; 2020[Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020>].
2. Vaninov N. In the Eye of the COVID-19 Cytokine Storm. *Nat Rev Immunol* (2020) 20:277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* (2020) 130:2620–9. doi: 10.1172/JCI1137244
4. X. Cao, COVID-19: immunopathology and its implications for therapy, *Nat. Rev. Immunol.* 20 (5) (2020) 269–270.
5. P. Mehta, et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *The Lancet* 395 (10229) (2020) 1033–1034.

S-08

THE RELATIONSHIP OF THE CHARLSON COMORBIDITY INDEX WITH MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS USING TOSILIZUMAB

KADİR İLKKILIÇ¹, OSMAN CÜRE², KAMİL KONUR³

1. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, HEMATOLOJİ ANABİLİM DALI, RİZE
2. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, RHEUMATOLOJİ ANABİLİM DALI, RİZE
3. SİRAN DEVLET HASTAHANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, GÜMÜŞHANE

Introduction and Objective: COVID-19 is characterized by the host's dysregulated immune response and excessive inflammation, which causes acute respiratory distress (ARDS) and multi-organ failure (1). COVID-19 patients with comorbidities are disproportionately associated with worse outcomes. Therefore, it is important to evaluate comorbidity by risk stratification on admission to the hospital. The Charlson Comorbidity Index (CCI) is a widely used method to predict the risk of death from comorbidity (2). The aim of this study was to evaluate the association of CCI with mortality in COVID-19 patients receiving tocilizumab therapy.

Material-Method: Patients hospitalized for COVID-19 and treated with tocilizumab between March 2019 and February 2022 were retrospectively reviewed. Age, gender and CCI score of the patients were recorded. Statistical analyses were performed by using the SPSS program (IBM, SPSS Inc., Version 23.0, Chicago, USA). Biochemical, clinical and therapeutic prognostic variables for predicting in hospital survival were investigated by univariate and multivariate Cox regression analysis and an hazard ratio (OR) with %95 CI is presented. A p-value of <0.05 was considered for statistical significance.

Results: A total of 136 patients who were hospitalized and treated with tocilizumab due to COVID-19 were included in this study. The mean age of the survivor group (n:70) was 54.4, with %30 male and %70 female. The mean age of the dying patient group (n:66) was 67.4, %69,7 male and %30.3 female. While the CCI score was 0 in the surviving patients, the CCI score was 2 in the dying group (p <0.001). In the regression analysis, it was determined that a 1-unit increase in the Charlson Comorbidity Index increased the mortality rate 1.416 times (1.092-1.836, HR %95 CI) (p= 0.009). An increase in mortality was observed in patients with high CCI scores in COVID-19 patients using tocilizumab.

Conclusion: In conclusion, the CCI index is a method that can be easily applied in comorbidity risk stratification and in predicting the relationship between mortality in patients to be treated.

Keywords: COVID-19, Charlson Comorbidity Index, Mortality

References

1. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
2. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020 Nov-Dec;14(6):2103-2109. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.022.

S-09

DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN YATIŞ PARAMETRELERİ İLE MORTALİTE İLİŞKİSİ

BİLGEŞAH KILIÇTAŞ¹, KAMİL KONUR², TESLİME AYAZ³

1. ÇAYELİ İSHAKOĞLU DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, RİZE

2. ŞIRAN DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, GÜMÜŞHANE

3. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, RİZE

Giriş: Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), akut ve kronik hastalıklar sırasında ortaya çıkabilecek hayatı tehdit eden organ yetmezliklerinin izlenmesi ve tedavisi için tasarlanmış, özel eğitilmiş sağlık personeli tarafından yönetilen özel tedavi tesisleri olarak hizmet vermektedir (1). Yoğun bakımda ölüm oranı altta yatan hastalığa göre değişmekle birlikte genellikle hastane ünitelerinden daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilen ortalama YBÜ ölüm oranı %8 ile %19 arasındadır ve yıllık ölüm oranı yaklaşık 500.000 kişidir (2). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda ölüm oranı %20,5 ile %40,2 arasındadır (3). Yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi belirlemek için geliştirilen bazı modeller (MPM, APACHE, SAPS) olmasına rağmen bu modellerin yeterli olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Tahmini skorlama modelleri genellikle genel yoğun bakım ünitesi hastalarındaki (karma hasta popülasyonları) mortaliteyi tahmin etmek için kullanılır. Bazen belirli hasta popülasyonlarındaki sonuçları tahmin etmek üzere özelleştirilirler. Bununla birlikte bunların hiçbirisi belirli bir bireysel hastada sonuçları tahmin etmek için kullanılamaz. Birbirlerine üstünlükleri olmamasına rağmen her birinin bazı avantaj ve dezavantajları vardır (4).

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların büyük çoğunluğu çoklu organ yetmezliği olan ve çeşitli ciddi tıbbi durumlar için takip edilen karmaşık hastalar olarak sınıflandırılabilir. Bu hasta popülasyonunda mortalite tahmin modelleri, sağlık Kaynaklarının verimli kullanılması ve prognoza yön vermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Faktörlerin mortalite üzerindeki etkilerinin ve önceki tahmin modellerinde kullanılmayan parametrelerin katkısının daha iyi açıklığa kavuşturulması, gelecekteki mortalite tahmin modelleri için yol gösterici olabilir. Bu amaçla, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların yatış parametrelerinin mortalite üzerine etkisi ve etkileyen faktörlerin tahmin modellerine katkı sağlayıp sağlayamayacağı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: 01.01.2016-31.12.2019 tarihleri arasında kurumumuzun dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 498 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamıza hastanemiz dahiliye yoğun bakım ünitesinde en az 24 saat yatmış 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

Travma tanısı ile izlenen, cerrahi için pre-op hastalar ve postoperatif takip edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş, cinsiyet, komorbiditeler, laboratuvar değerleri, tam kan sayımı, kan gazı parametreleri, vital bulgular, beslenme ve solunum destek yöntemleri ve sağkalım verileri hastane elektronik veri tabanından retrospektif analiz kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında dahili yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 498 hasta analiz edildi. Mortalite oranı %53,4 (n=266) ve sağkalım oranı %46,6 (n=232) olarak belirlendi. Hastaların yoğun bakıma yatış tanıları yüzdelere bakıldığında %18,1 pnömoni, %14,7 sepsis, %14,1 solunum yetmezliği, %2,4 pulmoner emboli, %10,8 kardiyak arrest, %7 serebral enfarktüs, %7 pulmoner ödem, %5,4 gastrointestinal sistem kanaması, %3,6 akut böbrek yetmezliği, %2,8 akut koroner sendrom, %2 intrakraniyal kanama ve diğer hastalıklar %12'sini oluşturmaktaydı. Yoğun bakım hastalarının ölüm oranları arasında yaş, bilinç durumu, APACHE-II skoru ve mekanik ventilasyon gereksinimi, kronik böbrek hastalığı ve solunum sistemi hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak

SÖZEL BİLDİRİLER

anlamli fark bulundu ($p<0.05$). Yaş ve APACHE-II skoru, hayatta kalanlardan anlamli derecede yüksekti. Ölüm oranı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anlamli olarak daha yüksek iken, solunum yolu hastalığı olan kişilerde ölüm oranı daha düşüktü. Ayrıca bilinç durumu olarak konfüze hastalarda ve mekanik ventilasyon kullananlarda mortalite anlamli olarak daha yüksekti (Tablo 1). Analiz edilen verilere göre mortalite ile cinsiyet, komorbiditeler, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, hepatobilyer sistem hastalığı, hemodiyaliz, enfeksiyon gelişimi, bilinç durumu, hastanede kalış süresi ve malignite gibi parametreler arasında istatistiksel bir anlamlilik bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Mortalite durumuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Toplam (n=498)	Mortalite Durumu		P
		Sağ (n=232)	Exitus (n=266)	
Yaş (yıl)	75 (64-84)	72 (60-81)	77 (67-85)	<0.001***
Cinsiyet				
Kadın	222 (44.6)	93 (40.1)	129 (48.5)	0.060 ^b
Erkek	276 (55.4)	139 (59.9)	137 (51.5)	
Ek Hastalık Varlığı	459 (92.2)	212 (91.4)	247 (92.9)	0.540 ^b
Ek Hastalık Adı				
Hipertansiyon	193 (38.8)	90 (38.8)	103 (38.7)	0.987 ^b
KVS hastalığı	137 (27.5)	55 (23.7)	82 (30.8)	0.076 ^b
Nörolojik hastalık	118 (23.7)	52 (22.4)	66 (24.8)	0.530 ^b
Diyabetes mellitus	112 (22.5)	57 (24.6)	55 (20.7)	0.299 ^b
KBH	107 (21.5)	39 (16.8)	68 (25.6)	0.018^{b*}
Malignite	104 (20.9)	41 (17.7)	63 (23.7)	0.100 ^b
Solunum sistemi hastalığı	53 (10.6)	32 (13.8)	21 (7.9)	0.033^{b*}
KBH/Hemodiyaliz	23 (4.6)	11 (4.7)	12 (4.5)	0.903 ^b
Hepatobilyer Tract hast.	13 (2.6)	9 (3.9)	4 (1.5)	0.157 ^c
Enfeksiyon Varlığı	312 (62.7)	137 (59.1)	175 (65.8)	0.121 ^b
Bilinç Durumu				
Koma	73 (14.7)	28 (12.1)	45 (16.9)	
Bilinç açık	143 (28.7)	94 (40.5)	49 (18.4)	
Konfüzyon	193 (38.8)	81 (34.9)	112 (42.1)	<0.001^{b***}
Letarji	50 (10.0)	19 (8.2)	31 (11.7)	
Stupor	39 (7.8)	10 (4.3)	29 (10.9)	
APACHE Skoru	27 (22-34)	25 (21-31)	29 (23-36)	<0.001^{b***}
Mekanik Ventilasyon Modu				
NI-MV	43 (8.6)	27 (11.6)	16 (6.0)	
MV	255 (51.2)	84 (36.2)	171 (64.3)	<0.001^{b***}
Nasal oksijen	200 (40.2)	121 (52.2)	79 (29.7)	
Yatış Süresi (gün)	5 (2-14)	5 (3-10.8)	5 (2-18)	0.586 ^a

#Sürekli değişkenler "medyan (interquartile range (IQR))" kategorik değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" olarak sunulmuştur; ^aMann-Whitney U testi; ^bPearson ki-kare testi; ^cFisher'in kesin testi; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Mortalite ile kan üre, kreatinin, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulundu ($p<0.05$). Ölen hastaların kan üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST ve CRP değerleri yaşayanlara göre anlamli derecede yüksek, albümin değeri ise anlamli derecede düşüktü. Öte yandan, kan şekeri ve magnezyum konsantrasyonu açısından ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2: Mortalite durumuna göre bazı biyokimyasal parametrelerin dağılımı

	Toplam (n=498) medyan (IQR)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232) medyan (IQR)	Exitus (n=266) medyan (IQR)	
Glukoz (g/dL)	142 (112.0-204.2)	140 (113.5-211.5)	146.5 (109-202.2)	0.269
Üre (mg/dL)	85 (47.0-136.5)	63 (39-121)	98 (63.8-156.5)	<0.001**
Kreatinin (mg/dL)	1.45 (0.82-2.86)	1.12 (0.75-2.20)	1.80 (1.00-3.37)	<0.001**
Albumin (g/dL)	2.9 (2.5-3.5)	3.0 (2.7-3.7)	2.8 (2.4-3.3)	<0.001**
T. Bilirubin (mg/dL)	0.50 (0.56-1.60)	0.80 (0.50-1.34)	0.92 (0.60-1.90)	0.004**
D. Bilirubin (mg/dL)	0.40 (0.20-0.74)	0.36 (0.20-0.60)	0.48 (0.28-1.00)	0.001**
ALT (U/L)	22 (13-45)	20.0 (12.0-37.0)	24.0 (14.0-54.2)	0.008**
AST (U/L)	29 (20-64)	26.0 (17.0-52.0)	36.0 (22.0-89.0)	<0.001**
Magnezyum (mEq/L)	1.91 (1.70-2.20)	1.90 (1.60-2.14)	1.98 (1.70-2.21)	0.051
CRP (mg/L)	7.4 (3.0-14.0)	5.4 (2.0-12.2)	9.8 (4.0-16.0)	<0.001**

n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range; *Mann-Whitney U testi; *p<0.05; **p<0.01

Mortalite açısından beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı ve MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Beyaz kan hücresi sayısı, nötrofil sayısı ve MPV değeri ölen bireylerde anlamlı olarak daha yüksek iken, hayatta kalan kişilerde eozinofil sayısı ve trombosit sayısı anlamlı olarak daha yüksekti. Öte yandan lenfosit, monosit, bazofil ve eritrosit sayıları, hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$)(Tablo 3).

Tablo 3: Mortalite durumuna göre tam kan sonucunun dağılımı

	Toplam (n=498) medyan (IQR)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232) medyan (IQR)	Exitus (n=266) medyan (IQR)	
WBC (/mL)	11.7 (7.5-15.5)	10.9 (7.0-15.4)	12.1 (8.4-16.0)	0.046*
Lenfosit (/mL)	1.00 (0.60-1.60)	1.08 (0.60-1.60)	0.90 (0.57-1.60)	0.272
Monosit (/mL)	0.53 (0.31-0.85)	0.54 (0.33-0.80)	0.52 (0.30-0.90)	0.858
Nötrofil (/mL)	9.6 (5.8-13.0)	8.6 (5.0-13.0)	10.0 (6.4-13.6)	0.035*
Eozinofil (/mL)	0.02 (0-0.09)	0.03 (0-0.11)	0.02 (0-0.7)	0.005**
Bazofil (/mL)	0.02 (0-0.03)	0.01 (0.01-0.03)	0.02 (0-0.04)	0.831
RBC (/mL)	3.5 (3.0-4.2)	3.6 (3.1-4.3)	3.5 (3.0-4.2)	0.223
Hemoglobin (g/dL)	10.0 (8.8-12.0)	10.0 (8.8-12.2)	10.0 (8.7-12.0)	0.225
Hematokrit (%)	31.4 (27.0-37.0)	31.8 (27.4-38.0)	39.0 (35.0-44.0)	0.381
MCV (fL)	89 (85-95)	88.1 (85-92)	89 (85-94)	0.150
PLT (/mL)	201.0 (135.8-280.2)	216.5 (155.2-295.0)	186.0 (120.5-264.8)	0.009**
MPV (fL)	9.4 (8.6-10.4)	9.2 (8.4-10.2)	9.6 (8.7-10.7)	<0.001**

n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range; *Mann-Whitney U testi; *p<0.05; **p<0.01

APTT, PT ve INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir mortalite farkı vardı ($p<0.05$). APTT, PT ve INR değerleri ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti.(Tablo 4)

Tablo 4: Mortalite durumuna göre kanama parametrelerinin dağılımı

	Toplam (n=498) medyan (IQR)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232) medyan (IQR)	Exitus (n=266) medyan (IQR)	
APTT (sn)	35.4 (30.0-42.9)	34.0 (29.0-40.0)	37.0 (31.0-47.0)	<0.001**
PT (sn)	16.8 (14.0-21.0)	16.0 (14.0-18.5)	18.0 (15.0-24.0)	<0.001**
INR	1.32 (1.12-1.77)	1.24 (1.08-1.47)	1.40 (1.19-2.00)	<0.001**

n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range; *Mann-Whitney U testi; *p<0.05; **p<0.01

Mortalite ve pH, parsiyel oksijen basıncı (pO_2), bikarbonat (HCO_3), baz açığı (BE), laktat, sodyum, potasyum ve kalsiyum değerleri gibi çeşitli parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

SÖZEL BİLDİRİLER

Ölen hastalarda pO₂, BE, laktat ve potasyum düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, pH, HCO₃, sodyum ve kalsiyum düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca mortalite ile parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), oksijen satürasyonu (SO₂) ve klor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 5)

Tablo 5: Mortalite durumuna göre kan gazı ve bazı biyokimya parametrelerinin dağılımı

	Toplam (n=498)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232)	Exitus (n=266)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
pH	7.36 (7.27-7.43)	7.38 (7.31-7.43)	7.34 (7.23-7.43)	0.001**
pCO ₂	37 (30-44)	37.0 (30.0-44.8)	37.0 (29.9-43.8)	0.403
pO ₂	77 (53-108)	75.5 (50-100)	79.5 (55-112)	0.033*
SO ₂	94 (83-98)	94 (81-97)	94 (84-98)	0.451
HCO ₃	21.6 (17.0-25.0)	23 (18.8-25.9)	20 (15.4-25.0)	<0.001**
BE	-3.0 (-8.0;1.2)	-1.2 (-6.4;2.3)	-4.6 (-10.0;0.7)	<0.001**
Laktat	2.1 (1.4-3.9)	1.8 (1.2-2.8)	2.4 (1.6-5.3)	<0.001**
Sodyum	136 (132-140)	136 (133-141)	135 (131-140)	0.007**
Potasyum	4.0 (3.5-4.7)	3.9 (3.5-4.5)	4.1 (3.6-4.8)	0.002**
Kalsiyum	4.3 (4.0-4.6)	4.4 (4.1-4.7)	4.3 (3.9-4.6)	0.004**
Klor	108 (103-113)	108 (103-113)	108 (103.8-113.0)	0.468

n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range; *Mann-Whitney U testi; *p<0.05; **p<0.01

Vücut ısısı, sistolik kan basıncı (SBP), diyastolik kan basıncı (DBP), kalp hızı ve oksijen satürasyonunda mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ölen hastaların vücut ısısı ve kalp atım hızı anlamlı olarak yüksekti, ancak SBP ve DBP değerleri ve oksijen satürasyonu anlamlı derecede düşüktü. (Tablo 6)

Tablo 6: Mortalite durumuna göre bazı fizik muayene bulgularının dağılımı

	Toplam (n=498)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232)	Exitus (n=266)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Vücut Isısı (°C)	36.8 (36.6-37.0)	36.8 (36.5-37.0)	36.9 (36.7-37.2)	0.018*
SKB (mmHg)	110 (90-130)	120 (100-130)	100 (90-122.5)	<0.001**
DKB (mmHg)	70.0 (58.8-80.0)	70 (60-80)	60 (50-70)	<0.001**
Nabız Sayısı (/dk)	98.0 (84.8-112.2)	96 (82-110)	100 (86-120)	0.003**
O ₂ Satürasyonu (%)	93.5 (88.0-96.2)	94 (90-97)	92.5 (87.8-96.0)	0.021*

n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; *Mann-Whitney U testi; *p<0.05; **p<0.01

Ölen hastaların beslenme yöntemi nazogastrik tüp (NG) ile %86,1, oral kapalı %8,3, oral açık %2,6 ve PEG (perkütan endoskopik gastrotomi) ile %2,6 ve TPN (total parenteral beslenme) ile %0,4 olarak belirlendi.

Hayatta kalan bireylerin büyük çoğunluğu NG ile (%69), %10.8 oral kapalı, %15.5'i oral açık ve %4.7'si PEG ile beslendi. NG kullanım yüzdesi hayatta kalan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). (Tablo 7)

Tablo 7: Mortalite durumuna göre beslenme durumunun dağılımı

	Toplam (n=498)	Mortalite Durumu		p*
		Sağ (n=232)	Exitus (n=266)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Beslenme Durumu				
NG	389 (78.1)	160 (69.0)	229 (86.1)	
Oral kapalı izlem	47 (9.4)	25 (10.8)	22 (8.3)	
Oral	43 (8.6)	36 (15.5)	7 (2.6)	<0.001**
PEG	18 (3.6)	11 (4.7)	7 (2.6)	
TPN	1 (0.2)	0	1 (0.4)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; Fisherin Ki-Kare testi; *p<0.05; **p<0.01

SÖZEL BİLDİRİLER

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; Yaş, APACHE-2 skoru, üre, albümin, eozinofil, MPV ve laktat düzeylerinin mortaliteyi öngörmede bağımsız etkileri olduğu bulundu ($p < 0.05$). Öte yandan CRP, vücut ısısı ve nabız böyle bir etki göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8: Bazı olası prediktörlerin mortalite durumu üzerine bağımsız etkisi (çok değişkenli lojistik regresyon analizi)

	B	SH	Wald χ^2	sd	OR (%95 GA)	p
Yaş	0.020	0.008	7.2	1	1.020 (1.005-1.036)	0.007
APACHE	0.042	0.014	9.6	1	1.043 (1.016-1.071)	0.002
Üre	0.004	0.002	6.0	1	1.004 (1.001-1.007)	0.014
Albümin	-0.392	0.165	5.6	1	0.676 (0.489-0.935)	0.018
CRP	0.025	0.013	3.8	1	1.026 (1.000-1.052)	0.051
Eozinofil	-1.420	0.716	3.9	1	0.242 (0.059-0.983)	0.047
MPV	0.122	0.065	3.5	1	1.130 (0.995-1.284)	<0.001
Laktat	0.166	0.037	20.2	1	1.181 (1.098-1.270)	<0.001
Ateş	0.278	0.167	2.8	1	1.320 (0.952-1.830)	0.095
Nabız	0.004	0.004	0.9	1	1.004 (0.995-1.013)	0.350

B: Regresyon katsayısı; SH: Standart hata; sd: Serbestlik derecesi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı
Cos&Snell R: 0.22; Nagelkerke R: 0.29; Hosmer-Lemeshow χ^2 : 10.2, $p=0.254$

Tartışma: Literatürdeki çalışmaların çoğunda yaşın mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiş olup bunun aksini belirten çalışmalar da vardır. Biz çalışmamızda, yaşın mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu bulduk. Farklı çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar, hastaneye yatış sırasındaki hastalığın ciddiyetindeki farklılıktan ve yoğun bakım ünitesindeki hasta profilinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki çalışmaların çoğunda yaşın mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiş olup bunun aksini belirten çalışmalar da vardır [5,6,7].

Yapılan bir çalışmada hastaların %44,1'i ortalama $12,7 \pm 13,5$ gün mekanik ventilatör kullanmış ve ölüm oranı %85,7 olarak bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada ise yoğun bakım hastalarında aritmi varlığı, kardiyotonik ilaç ihtiyacı, mekanik ventilasyon gereksiniminin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine bağımsız etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (9). Mekanik ventilasyon ile ilgili sonuçlarımız daha önce yayınlanmış verilerle uyumludur. Ayrıca komorbid durumları nedeniyle kötü prognozlu veya palyatif destek sürecinde olan hastalara yoğun bakım desteği verilmiş ve bu muhtemelen mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda daha yüksek mortalite ile sonuçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Almanya'da yapılmış bir çalışmada gözlenen mortalitenin APACHE II skoruna göre beklenen mortalitenin üzerinde olduğu görülmüştür. Bu durumun olası sebeplerinden biri olarak yoğun bakım yatışı öncesinde organ fonksiyonlarını destekleyici tedavilere başlanmasında gecikme olmasını sayabiliriz. Diğer olası sebep, hastanın YBÜ'ye gelene kadarki yaşanan gecikmenin skorlama sistemine yansımaması olabilir.

Mevcut skorlama sistemleri klinik çalışma sonuçlarını karşılaştırmak için çok faydalı olabilir, ancak farklı hasta grupları ile yoğun bakım ünitelerinde kullanıldığında doğrulukları düşmektedir. Bunlara dayanarak kullanılacakları üniteye göre kalibre edilmeleri önerilir (10).

Yapılan bir çalışmada olguların 79'unda (%96.3) altta yatan bir hastalık öyküsü bulunmaktaydı.

Çalışmadaki hastalar; solunumla ilişkili altta yatan hastalıklar ve diğer hastalıklar grubu olarak değerlendirilmiş ve bu hastalıkların varlığı ile mortalite, yoğun bakımda kalma süresi ve komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (11). Başka bir çalışmada ise altta yatan iki ya da daha fazla hastalık mortalite için risk faktörü olarak bulunmuştur (12). Çalışmamızda ise exitus olan yoğun bakım hastaları içinde KBH tanısı alanların yüzdesi sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek iken solunum sistemi hastalığı olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Diğer çalışmaları destekler nitelikte olmamasının sebebi çalışmamızda çoklu hastalığı olan hastaların alt grup analizlerinin yapılmamış olması ve YBÜ popülasyonumuzun dahili yoğun bakım hastalarını daha çok içerir nitelikte olması olabilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Mortalite ile kan üre, kreatinin, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ölen hastaların kan üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST ve CRP değerleri yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek, albümin değeri ise anlamlı derecede düşüktü. Öte yandan, kan şekeri ve magnezyum konsantrasyonu açısından ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Transaminazların ve alkalın fosfataz aktivitesinin aksine, serum bilirubin, karaciğer fonksiyon bozukluğunun stabil ve güçlü bir belirteciydi (13).

Yapılan bir çalışmada serum bilirubin düzeylerinin artmasıyla ölüm oranının arttığı gözlenmiştir. Bilirubinde hafif bir artışın bile hayatta kalmayı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (14). Bu veriler çalışmamızı destekler niteliktedir.

Serum albümin konsantrasyonunun genellikle kritik bir hastalığın erken evrelerinde çarpıcı biçimde azaldığı bulunmuştur (15). Düşük serum albümin konsantrasyonu, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini uzatmış ve mekanik ventilasyon ve yeni enfeksiyonların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (16). Toplum temelli büyük çalışmalar, araştırmamızda olduğu gibi düşük serum albümini ile artan morbidite ve mortalite arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (17).

Yapılan bir çalışmada hastaneye yatış anındaki serum kreatinin düzeyine göre mortalitenin arttığı saptanmıştır (18). Akut böbrek yetmezliği yoğun bakım hastalarında sık görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur (19). Yapılan bir çalışmada, ABY'yi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda yoğun bakım hastalarında ABY mortalitesi %40-60 olarak bulunmuştur (20). Çalışmamızda yüksek üre ve kreatinin değerlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir ancak hastaların bazal kreatinin değerlerinin ve idrar çıkış verilerinin olmaması çalışmamızın eksik taraflarındandır bu verilerle beraber değerlendirilmesi daha yol gösterici olacaktır.

Yapılan çalışmalarda yüksek CRP'nin artmış organ yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca seri prokalsitonin ölçümleri kullanılmış ve CRP ve lökosit sayısından daha etkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Çalışmamızda artmış CRP ile mortalite arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda hastanemizde prokalsitonin analizi yapılamadı, ancak CRP'nin mortalite için yüksek prediktif değeri olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda ölen hastalarda lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve MPV anlamlı olarak daha yüksek, eozinofil sayısı ve trombosit sayısı ise anlamlı olarak daha düşüktü. Yapılan çalışmalarda yüksek MPV değerlerinin daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu, yüksek trombosit sayısının daha düşük ölüm oranı ile ilişkili olduğu ve düşük trombosit değerlerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (23). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumluydu.

Çalışmamızda eozinofil sayısındaki düşüş ile mortalite arasında ilişki görülmüş olup literatürde eozinopeninin sepsis hastalarında iyi bir mortalite belirteci olacağı görülmüştür. Enfeksiyon takibinde CRP'ye kıyasla daha kullanışlı bir kan parametresi olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Literatürde bu konuda çalışma azdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ölen hastalarda pO₂, BE, laktat ve potasyum değerleri anlamlı olarak daha yüksek ve pH, HCO₃, sodyum ve kalsiyum değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Hiperlaktatemi, sistemik doku hipoksisi veya mikrodolaşım perfüzyon anormallikleri ve artmış anaerobik metabolizmanın bir belirteci olarak ortaya çıkmaktadır (24). Laktat düzeyi arttıkça ölüm oranı önemli ölçüde arttı ve önceki literatür çalışmaları, YBÜ'ne kabuldeki hiperlaktateminin mortaliteyi gecikmiş hiperlaktatemiden daha doğru tahmin ettiğini doğrulamıştır (25). Baz açığı da sıklıkla laktik asidozun dolaylı bir ölçüsü olarak kullanılır ve yayınlanmış çalışmalarda mortalitenin önemli bir göstergesi olmuştur (26).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaş, APACHE-II skoru, kan üre, albümin, eozinofil, MPV ve laktat değerlerinin mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerin mortalite tahmin modellerinin çeşitlendirilmesinde, tahmin gücünün artırılmasında ve klinik pratikte yol gösterici parametreler olarak faydalı olacağı kanaatindeyiz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar

1. Cevik, Banu, and Fatih Doğu Geyik. "Prolonged Stay in Intensive Care Unit: Retrospective Analysis of Predisposing Factors and Outcome." *Turkish Journal of Intensive Care* 17.2 (2019).
2. Unal, Ali Ugur, et al. "Prognosis of patients in a medical intensive care unit." *Northern clinics of Istanbul* 2.3 (2015): 189.
3. Cakır, E , Kocabeyoğlu, G , Gurbuz, O , Baltacı Ozen, S , Mutlu, N , Ozkocak Turan, İ . "Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Sıklığı ve Risk Faktorlerinin Değerlendirilmesi" . *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 53 (2020): 20-24
4. Kelley, Mark A., S. Manaker, and G. Finlay. "Predictive scoring systems in the intensive care unit." UpToDate. Available at: URL: <http://www.uptodate.com/online/content/author> (2012).
5. Kolgelier, Servet, et al. "Yoğun bakımlardaki hastane enfeksiyonları: etiyoloji ve predispozan faktörler." *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* 1 (2012): 1-5.
6. Nicolas, F., et al. "Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units." *Intensive care medicine* 13.1 (1987): 9-13.
7. Chelluri, Lakshmi pathi, et al. "Long-term Outcome of Critically Ill Elderly Patients Requiring Intensive Care." *Jama* 269.24 (1993): 3119-3123.
8. Unal, Ali Ugur, et al. "Prognosis of patients in a medical intensive care unit." *Northern clinics of Istanbul* 2.3 (2015): 189.
9. Altıay G, Tabakolu E, Ozdemir L, Tokuc B, Cevirme L, Hatipoğlu ON, Calar T. "Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Oranları ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi". *Toraks Dergisi* 8(2) (2007): 79-84.
10. Harrison, David A., et al. "Recalibration of risk prediction models in a large multicenter cohort of admissions to adult, general critical care units in the United Kingdom." *Critical care medicine* 34.5 (2006): 1378-1388.
11. Ceylan, Emel, et al. "İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler." *Toraks Dergisi* 2.1 (2001): 6-12.
12. Vincent, Jean-Louis, et al. "The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study." *Jama* 274.8 (1995): 639-644.
13. Moseley, Richard H. "Sepsis and cholestasis." *Clinics in liver disease* 8.1 (2004): 83-94.
14. Kramer, Ludwig, et al. "Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—a prospective multicenter study." *Critical care medicine* 35.4 (2007): 1099-e7.
15. Nicholson, J. P., M. R. Wolmarans, and G. R. Park. "The role of albumin in critical illness." *British journal of anaesthesia* 85.4 (2000): 599-610.
16. Murray, Michael J., et al. "Nutritional assessment of intensive-care unit patients." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 63. No. 11. Elsevier, 1988.
17. Klonoff-Cohen, Hillary, Elizabeth L. Barrett-Connor, and Sharon L. Edelstein. "Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly." *Journal of clinical epidemiology* 45.3 (1992): 207-212.
18. Chertow, Glenn M., et al. "Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients." *Journal of the American Society of Nephrology* 16.11 (2005): 3365-3370.
19. Avasthi, Gurcharan, Jasvinder Singh Sandhu, and Kavita Mohindra. "Acute renal failure in medical and surgical intensive care units—a one year prospective study." *Renal failure* 25.1 (2003): 105-113.
20. De Mendonca, Arnaldo, et al. "Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score." *Intensive care medicine* 26.7 (2000): 915-921.
21. Lobo, Suzana MA, et al. "C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients." *Chest* 123.6 (2003): 2043-2049.
22. Suberviola, Borja, et al. "Valor pronostico del aclaramiento de procalcitonina, PCR leucocitos en el shock septico." *Medicina intensiva* 36.3 (2012): 177-184.
23. Zhang, Zhongheng, Xiao Xu, and Kun Chen. "Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol." *BMJ open* 4.5 (2014).
24. Fuchs, Lior, et al. "ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients."

SÖZEL BİLDİRİLER

Intensive care medicine 38.10 (2012): 1654-1661.

25. Maillet, Jean-Michel, et al. "Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery." Chest 123.5 (2003): 1361-1366.
26. Sprung, Charles L., et al. "The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: intensive care benefit for the elderly." Critical care medicine 40.1 (2012): 132-138.

S-10

NADİR TÜMÖRLERDE NADİR KULLANMA ŞANSI YAKALADIĞIMIZ BİR TEDAVİ: İMMÜNOTERAPİ

MUSA BARIŞ AYKAN, GÜLSEMA YILDIRAN KESKİN

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Amaç: İmmünoterapi immün sistemden kaçan tümör hücrelerinin adeta tekrar görünür hale getirilmesini ve bu sayede immün sistemin işlevselliğinin artırıldığı bir tedavi yaklaşımıdır. Birçok kanser türünde etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir. Çalışmamızda immünoterapinin etkinliğinin gösterildiği kanser türlerini değil aksine görece nadir kanserlerde çoğunlukla konvansiyonel kemoterapi seçeneklerini tüketmiş hastalarda immünoterapi ajanlarının sağladığı sağkalım faydasını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Gülhane EAH Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2017- 2022 arasında melanom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri, baş boyun yassı hücreli kanser ve Hodgkin lenfoma dışındaki endikasyonlarda immünoterapi alan hastaların klinik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 22 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 11 tanesi kadındır. Hastaların ortalama yaşı 48,45 (18-88) olarak saptanmıştır. Hastaların tanıları içerisinde nadir epitelyal kanser türlerinin ve sarkomların yer aldığı belirlendi. İmmünoterapi öncesi tüm hastaların median 2 hat (0-5) sistemik tedavi aldığı saptandı. İmmünoterapi öncesi hastaların %54,5 oranında ECOG performans skoru 1 olarak bildirilmişti. Hastaların %40,9'u nivolumab kullanmıştır. Bu tedaviyi %22,7 ile pembrolizumab takip etmiştir. %22,7 hasta immünoterapi ile eş zamanlı kemoterapi almıştır. Hastaların %77,3 ünde non-rejyonel lenf nodu metastazı saptanmıştır. median immünoterapi kür sayısı 4 (3-8) olarak saptanmıştır. immünoterapi ile hastalık kontrol oranı (parsiyel yanıt+stabil hastalık) %45.9 olarak saptanmıştır. Ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) 4.52 (SD 2.64) ay olarak saptanmıştır. İmmünoterapi sonrası median genel sağkalım (OS) 6.26 (SD 3) ay olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Son yıllarda kanser tedavisinde sağkalımı artırıcı tedavi seçenekleri giderek artmaya devam etmektedir. 2000'li yılların başlarına kadar kemoterapilerle hastaların çoğu tedavi edilmekteydi. Bu dönemde kansere yönelik tedavi vermeden yalnızca yaşam sonu desteği verilen hastalara karşı bu destekle beraber konvansiyonel kemoterapi kullanımını karşılaştıran çalışmalarını görmekteyiz. 2000'lerin başında KML gibi kanserlerde imatinib benzeri tirozin kinazların devreye girmesi hedefli tedavilerin çağını başlatmıştır. 2010'lara geldiğimizde ise artık yavaş immünoterapi ajanlarının klinik kullanıma girdiklerini görürüz. Bugün melanom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri, baş boyun yassı hücreli kanser ve Hodgkin lenfoma vb. kanserlerde etkin bir şekilde kullanılan ve anlamlı bir sağkalım katkısı sunan immünoterapinin nadir tümörlerde kullanımında sağladığı faydayı ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duymaktayız.

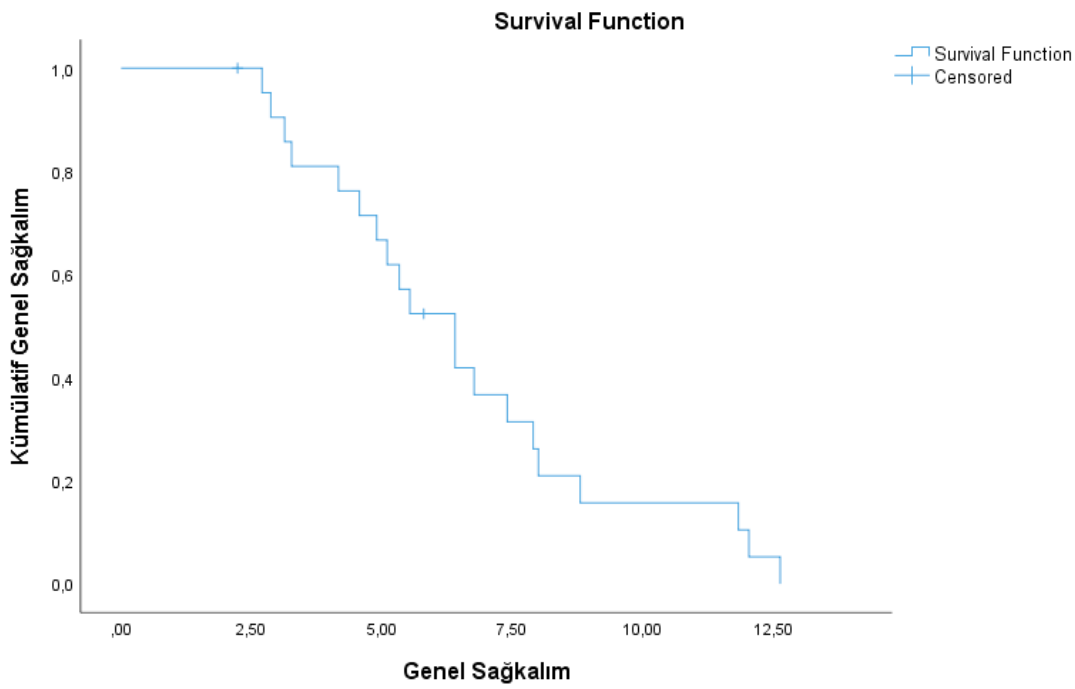
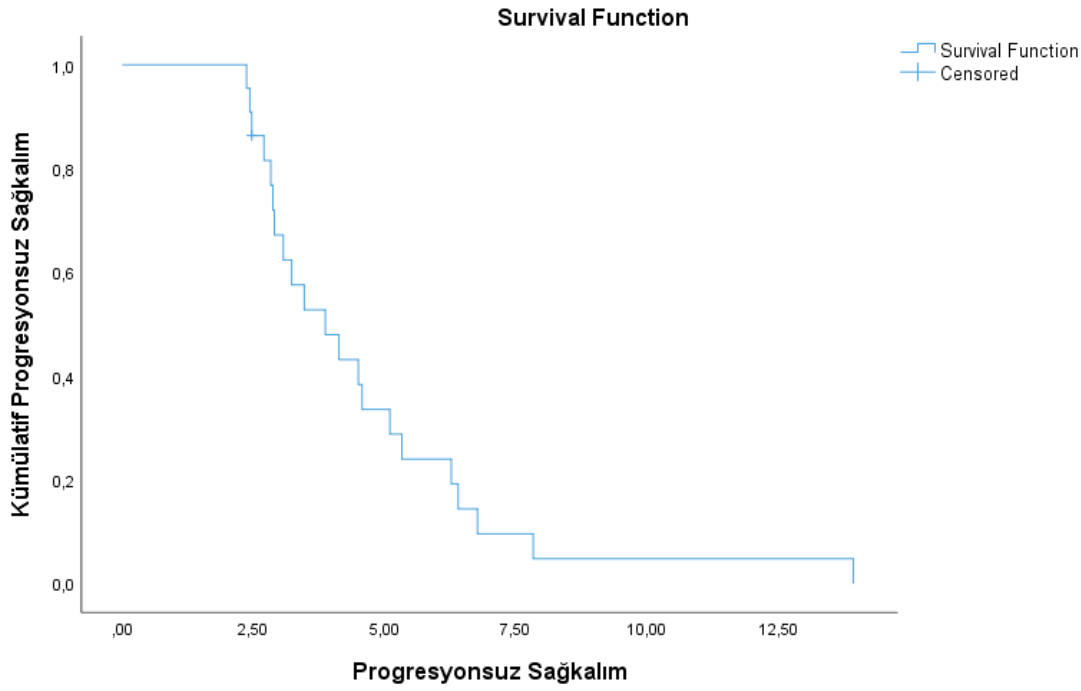
Çalışmamızda ileri evre kanser nedeniyle median 2 hat tedavi almış ve bu sayede öncesinde aldığı tedaviler nedeniyle "heavily pretreated" sınıfına giren hastalarda kullanılan immünoterapinin etkinliğini değerlendirdik. Bu sınıfa giren bir hasta grubu için anlamlı kabul edilebilecek bir PFS ve OS süresine erişildiğini saptadık.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n: 22
Age, ort (SD) (min-max)	48,45 (20.38) (18-88)
Gender	
- Female, n (%)	11 (50)
Tümör Primeri, n (%)	
- Over Kanseri	3 (14)
- Nöroendokrin Karsinom	3 (14)
- Adenoid Kistik Karsinom	2 (9)
- Osteosarkom	2 (9)
- Timik Karsinom	2 (9)
- Malign Mezenkimal Tümör	2 (9)
- Paranasal Sinüs Kanseri	1 (4.5)
- Merkel Hücreli Karsinom	1 (4.5)
- Ewing Sarkom	1 (4.5)
- Kondrosarkom	1 (4.5)
- Kolanjiosellüler Karsinom	1 (4.5)
- Deri Skuamöz Hücreli	1 (4.5)
- Koryokarsinom	1 (4.5)
- Rabdomyosarkom	1 (4.5)
VKİ, ort (SD)	23.27 (3.91)
ECOG Performans, n (%)	
- ECOG 1	12 (54.5)
İmmünoterapi öncesi sistemik tedavi hat sayısı, ort (SD)	2 (1.44)
İmmünoterapi Ajan Tipi, n (%)	
- Nivolumab	9 (41)
- Pembrolizumab	5 (23)
- Atezolizumab	4 (18)
- Nivolumab + İpilimumab	3 (13.5)
- Avelumab	1 (4.5)
İmmünoterapi ile eş zamanlı kemoterapi, n (%)	
- Evet	5 (22.7)
Metastaz alanları, n (%)	
- Non-rejyonel lenf nodları	17 (77)
- Akciğer	14 (64)
- Karaciğer	9 (41)
- Kemik	6 (27)
- Beyin	1 (4.5)
İmmünoterapi hat sayısı, ort (SD)	4.86 (1.52)
İmmünoterapiye en iyi yanıt, n (%)	
Tam yanıt	- (0)
Parsiyel yanıt	1 (4.5)
Stabil hastalık	9 (41)
Progresif hastalık	12 (54.5)
PFS, ort (SD), ay	4.52 (2.64)
OS, ort (SD), ay	6.26 (3)

SÖZEL BİLDİRİLER



Kaynaklar

1. Wang S, Fang Y, Jiang N, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Rare Tumors in China: Routes to Immunotherapy. *Front. Immunol.*2021 12:631483
2. Clemente O, Ottaiano A, Di Lorenzo G, et al. Is immunotherapy in the future of therapeutic management of sarcomas? *J Transl Med* (2021) 19:173
3. Zhang Y, et al. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* 2020 Aug; 17(8): 807–821.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-11 TEK ODAKLI MESANE TÜMÖRLERİNDE TABAN BİYOPSİ SAYISI ÖNEMLİ Mİ?

CEM NEDİM YÜCETÜRK, MUSTAFA BARAN YILMAZ

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Amaç: Tek odakta, geniş tabanlı ve 3-4 cm boyutlarındaki mesane tümörlerinde taban biyopsi sayısının patoloji sonuçlarına etkisini değerlendirmek

Yöntem: Kliniğimizde 2008-2009 yılları arasında mesanede 3-4 cm boyutlarında, geniş tabanlı ve tek bir papiller tümöral oluşumu olan 9 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların TUR-MT (transüretral mesane tümörü rezeksiyonu) sonrası tümör tabanının farklı alanlarından 3-4 adet biyopsi alındı ve her biri ayrı ayrı patolojik değerlendirmeye gönderildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 57,4 idi. Tümörlerin lokalizasyonları; sağ yan duvarda 2, sol yan duvarda 3, trigonda 2 ve karşı duvarda 2 idi. Alınan biyopsilerin patoloji sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. 4 adet biyopsi alınan bir hastanın taban biyopsilerinin birinde T2G1 sonucu gelmesi üzerine radikal sistoprostektomi ve ileal loop yapıldı. Yüksek riskli hastalara intrakaviter BCG ve idame tedavisi verildi. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Tüm hastalar takibe alındı.

Sonuç: Mesanede tek odaklı, geniş tabanlı, 3-4 cm boyutlarında olan tümöral oluşumlarda taban biyopsi sayısını arttırmak patoloji sonuçlarını ve tedavi şeklini değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, TUR-MT, taban biyopsisi

Tablo 1: Patolojik değerlendirme

Hastalar	1 numaralı taban biyopsisi	2 numaralı taban biyopsisi	3 numaralı taban biyopsisi	4 numaralı taban biyopsisi
1	TaG1	TaG1	TaG1	-
2	T1G1	T1G3	T1G3	-
3	TaG1	TaG3	TaG3	TaG1
4	T1G3	T1G3	T2G1	T1G3
5	TaG3	T1G1	TaG3	-
6	TaG1	TaG3	TaG3	-
7	T1G3	T1G3	T1G3	TaG3
8	T1G3	T1G3	T1G3	-
9	TaG1	TaG1	TaG1	-

S-12

PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ SONRASI RENAL PSÖDOANEVRİZMA TANI VE TEDAVİ: OLGU SUNUMU

MUSTAFA BARAN YILMAZ¹, AYKUT KOÇ¹,
UĞUR KESİMAL², YILDIRAY YILDIZ¹

1. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÜROLOJİ KLİNİĞİ
2. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, RADYOLOJİ KLİNİĞİ

ÖZET

Giriş: Üriner sistem taş hastalığı, 70 yaşına kadar erkeklerin %15'inden fazlasını ve kadınların ise yaklaşık %5'ini etkileyen önemli ekonomik maliyeti yüksek önemli bir halk sağlığı problemidir. Üriner sistem taş hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan çeşitli ameliyat yöntemleri olmakla beraber böbrekte 2 cm'den büyük tespit edilen taşlarda ilk tercih tedavi yöntemi Perkütan Nefrolitotripsi (PCNL) 'dir. PCNL sonrası psödoanevrizma görülme oranı %0,6-1 arasında olup tedavide selektif arter embolizasyonu uygulanmaktadır.

Olgu Sunumu: 70 yaşında, erkek hasta, 2 aydır ara ara olan kolik tarzda sol yan ağrısı şikayeti ile üroloji polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmeler sonucunda böbrek taşı tanısı konulan hastaya PCNL operasyonu uygulandı. Ameliyat sonrası takiplerinde komplikasyonu olmayan hasta taburcu edildi. Hasta operasyondan 10 gün sonra acil servise masif hematüri , operasyon bölgesinde şiddetli ağrı , carpıntı ve halsizlik sebebi ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde Hb düşüklüğü (8,9 gr/dL) ve böbrek çevresinde hematoma saptanması sebebi ile yatışı yapıldı. Yapılan BT anjio sonucu hasta psödoanevrizma ön tanısı ile girişimsel radyoloji ünitesine konsulte edildi. Anjiyografi sonrası kesin tanı konulan hastaya selektif arter coil embolizasyonu yapıldı. İşlem sonrası takiplerinde semptomları düzelen hasta önerilerle taburcu edildi.

Sonuç: PCNL sonrası gelişen geç persistan hematürilerde renal arter psödoanevrizması ve renal arteriovenöz fistül ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Renal arter selektif anjiyografisi ve coil embolizasyonu kesin tanı ve tedavide kullanılacak minimal invaziv önemli bir tedavi alternatifidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşları, perkütan nefrolitotomi, psödoanevrizma, coil embolizasyon

S-13

CARDIAC FINDINGS ON NON-CONTRAST THORACIC TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

LEZAN KESKİN¹, MEHTAP ILGAR², BÜLENT YAPRAK³,
MEHMET AKÇİÇEK², OKAN ASLANTÜRK⁴

1. TURGUT OZAL UNIVERSITY, MALATYA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLIC DISEASES, MALATYA, TURKEY
2. TURGUT OZAL UNIVERSITY, MALATYA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DEPARTMENT OF RADIOLOGY, MALATYA, TURKEY
3. TURGUT OZAL UNIVERSITY, MALATYA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, MALATYA, TURKEY
4. INONU UNIVERSITY, DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC AND TRAUMA SURGERY, MALATYA, TURKEY

SUMMARY

Introduction and Aim: Acromegaly occurs as a result of excessive and permanent secretion of growth hormone secreted from the pituitary. Rheumatological, cardiovascular, respiratory, neoplastic, neurological and metabolic effects that negatively affect the quality of life determine the prognosis of the disease. Mortality is mostly related to cardiovascular system involvement. In our study, to evaluate the correlation between epicardial fat volume (EYV) and growth hormone level in thorax CT in patients with acromegaly and coronary artery calcification, pulmonary artery diameter, ascending aorta diameter, cardiothoracic ratio (CTO) measurements with the control group patients.

Materials and Methods: Our study was retrospective and included 16 patients with acromegaly who were previously diagnosed and treated by the endocrinology clinic and a control group consisting of 32 patients matched for gender and age. In thorax CT, EYV measurement of the patients was performed and main pulmonary artery diameters, ascending aorta diameters, cardiothoracic ratios, presence of coronary artery calcification were evaluated.

Results: The number of patients with large ascending aorta was higher in patients with acromegaly and it was statistically significant ($p=0.041$). Although the rate of patients with large main pulmonary artery diameter was higher in patients with acromegaly, no significant difference was found between the groups ($p=0.355$). There was no significant difference between the groups in terms of increased CTO ($p=0.818$) and coronary artery calcification ($p=0.157$).

Conclusion: In our study, a difference was found between the acromegaly and control group patients only in terms of ascending aorta diameters, but no significant difference was found in terms of other parameters. We think that regular follow-up and treatment of patients is effective in this result. Cardiovascular risks can be reduced in patients with acromegaly with early diagnosis, regular follow-up and treatment.

S-14

HIV POZİTİF HASTALARDA DEPRESYON, ANKSİYETE VE STRES DURUMLARININ BESLENME VE VÜCUT ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ İLE İLİŞKİSİ

FERHAN MANTAR¹, CAN ERGÜN¹, HALİL İBRAHİM SEVGİLİ¹,
ARZU KANTÜRK², FUNDA ŞİMŞEK²

1. BAĞÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ
2. SBÜ PROF.DR CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ, İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK. MİKROBİYOLOJİ BÖLÜMÜ

HIV virüsü immün sistemi devre dışı bırakarak, vücudu hastalıklara karşı savunmasız bir hale getirmektedir. HIV pozitif hastalarda artan enerji ihtiyacının karşılanması için yeterli ve dengeli beslenme, bağışıklık sisteminin devamlılığını sağlayabilmek için önemli olan mikro besin öğelerinden yeterli ve yüksek kaliteli bir diyetle vücut ağırlığının korunması, HIV hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmekte ve tedavinin seyrinde görülebilen birçok metabolik komplikasyonu önlemektedir. HIV enfekte hastalarda beslenme durumunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Hastaların yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi kullanımıyla yetersiz beslenme ve kilo kaybı görülmekte, diyetle önerilen günlük besin ve besin öğesi gereksinimleri yetersiz kalmaktadır. Yetersiz beslenme, mide bulantısı, anoreksi, enerji alımının azalması ve HIV'le ilişkili hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve görülen kronik enfeksiyonlardan dolayı artan enerji talebi ve gastrointestinal bozulardan dolayı ağırlık kaybı görülebilir. Bunların yanında HIV ile ilgili beslenme problemlerini tetikleyen bir başka sorun da hastalarda sıklıkla görülen depresyon, anksiyete ve stres gibi duyu durum bozukluklarıdır. Duygu durum bozuklukları, diyet miktarı ile diyet kalitesini etkileyebilmektedir.

Bu çalışma en az 3 aydır HIV pozitif tanısı almış hastaların depresyon, anksiyete ve stres durumlarının beslenme durumu ve vücut antropometrisi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olup; İstanbul'da bir eğitim ve araştırma hastanesinin enfeksiyon polikliniği'ne başvurmuş, 69 hastayla (62 erkek ,7 kadın) gerçekleştirilmiştir. Hastaların depresyon, anksiyete ve stres durumları anket yoluyla alınmış ve beslenme durumları soruşturma metodu ile öğrenilmiş, sağlıklı yeme indeksi ile diyet kaliteleri değerlendirilmiştir. Vücut antropometrik ölçümleri de araştırma tarafından alınıp değişkenler arasında ilişki analizi yapılmıştır.

Hastaların yüzde 39,1'inde en az hafif derecede depresyon, yüzde 42'sinde en az hafif derecede anksiyete ve yüzde 21,7'sinde en hafif derecede stres olduğu saptanmıştır. HIV ile enfekte hastaların cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber genel olarak düşük kaliteli bir diyetle beslendiği görülmüş, hastaların ortalama sağlıklı yeme indeksi skorları $46,92 \pm 11,36$ olarak bulunmuştur. Yüzde 34,8'inin fazla kilolu olduğu ve stres şiddeti arttıkça diyet kalitesinin düştüğü görülmüştür. Anksiyete skorları arttıkça diyetle a vitamini, folat, sodyum ve kalsiyum alımının düştüğü görülmüştür. Ayrıca antiretroviral tedavi kullanımı ile birlikte en sık görülen yan etkiler gis yan etkileridir. Çoğu antiretroviral ajanın kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedirler. Çalışmamızda hastaların tamamı antiretroviral kullanmakta olup, hastaların yüzde 1,4'ü (1 kişi) bulantı problemi, yüzde 5,8'i (4 kişi) kabızlık problemi ve yüzde 1,4'ü (1 kişi) hazımsızlık problemi yaşamakta, yüzde 89,9'u (62 kişi) ise sindirim problemi yaşamamaktadır.

S-15

KARPAL TÜNEL SENDROMU İLE METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİ

SERDAR AYKAÇ, ARİF ÇELEBİ

1. HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ABD
2. BEZMİALEM VAKIF GUREBA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ABD (EMEKLİ)

* Bu çalışma Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde uzmanlık tez çalışması olarak yapılmıştır.

Özet

Amaç: Median sinirin el bileğinde karpal tünel içinde kompresyonu sonucu meydana gelen klinik tabloya karpal tünel sendromu (KTS) denilmektedir. Metabolik sendrom ise abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuvar durum ile karakterize bir endokrinopatidir. Çalışmada klinisyen tarafından karpal tünel sendromu ön tanısı ile elektrofizyoloji laboratuvarına yönlendirilen hastalarda, metabolik sendrom ile karpal tünel sendromu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma toplam 101 hastanın 202 eli üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF) 2005 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre iki gruba ayrıldılar. Metabolik sendrom (MetS) kriterlerini karşılamayan 52 olgu "MetS (-)", metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 49 olgu "MetS (+)" olarak tanımlandı. El-bilek sinir ileti Elektrofizyolojik incelemelerde 2 kanallı Nihon Kohden marka elektro-nöromiyografi cihazı kullanılarak normal oda ısısında gerçekleştirildi. Motor ileti incelemelerinde uyarı bipolar elektrod ile supramaksimal olarak verildi. Duyusal ileti incelemeleri ortodromik teknikle çalışıldı.

Bulgular: MetS (+) olgularda MetS (-) olgulara göre; (vücut kitle indeksi) VKİ ortalamaları, sağ el KTS görülme oranı, sağ ve sol el KTS şiddeti, iki taraflı KTS görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. MetS (+) olan olgularda; KTS şiddetine göre olguların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulundu. Obez olgularda; KTS şiddeti ile metabolik sendrom arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. KTS orta ve ağır olan olgularda metabolik sendrom görülme oranları daha yüksek bulundu.

Sonuç: Metabolik sendromlu hasta grubunda hem KTS sıklığı hem de şiddeti artmış olarak bulunmuştur. Özellikle ağır KTS saptanmış olan obez hastalarda KTS'ye yönelik uygulanabilecek tedavinin dışında hastalarda metabolik sendrom bulunabileceği akıld tutularak hastaların iç hastalıkları polikliniğine yönlendirilmesinin de uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, metabolik sendrom, vücut kitle indeksi

Abstract

Objective: The clinical picture that occurs as a result of compression of the median nerve in the carpal tunnel at the wrist is called carpal tunnel syndrome (CTS). Metabolic syndrome is an endocrinopathy characterized by abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, high blood pressure, insulin resistance or glucose intolerance, prothrombotic and proinflammatory state. In this study, we aimed to examine the relationship between metabolic syndrome and carpal tunnel syndrome in patients who were referred to the electrophysiology laboratory by the clinician with a preliminary diagnosis of carpal tunnel syndrome.

Materials and Methods: The study was conducted on 202 hands of 101 patients. All patients included in the study were divided into two groups according to the International Diabetes Foundation (IDF) 2005 metabolic syndrome diagnostic criteria. 52 cases that did not meet the criteria for metabolic syndrome (MetS) were defined as "MetS (-)", and 49 cases who met the criteria for metabolic syndrome were defined as "MetS (+)". Hand-wrist nerve conduction electrophysiological examinations were performed at normal room temperature using a 2-channel Nihon

SÖZEL BİLDİRİLER

Kohden brand electroneuromyography device. In motor conduction studies, stimulation was given supramaximally with a bipolar electrode. Sensory conduction studies were performed using the orthodromic technique.

Results: In MetS (+) cases, compared to MetS (-) cases; (body mass index) BMI mean, right hand CTS incidence, right and left hand CTS severity, bilateral CTS incidence were found to be significantly higher. In cases with MetS (+); A statistically significant difference was found between the mean BMI of the cases according to the severity of CTS. In obese cases; There was a statistically significant difference between the severity of CTS and metabolic syndrome. Metabolic syndrome incidence rates were found to be higher in cases with moderate and severe CTS.

Conclusion: Both the frequency and severity of CTS were found to be increased in the patient group with metabolic syndrome. We think that it would be appropriate to refer the patients to the internal medicine outpatient clinic, keeping in mind that metabolic syndrome may be present in the patients, apart from the treatment that can be applied for CTS, especially in obese patients with severe CTS.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, metabolic syndrome, body mass index

Giriş: Median sinirin el bileğinde karpal tünel içinde kompresyonu sonucu meydana gelen klinik tabloya karpal tünel sendromu (KTS) denilmektedir. KTS en sık karşılaşılan tuzak nöropatisidir (1,2).

KTS genellikle 3.-5. dekadlar arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık görülür (3). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun % 0.1-0.5'inde KTS'ye rastlandığı bildirilmiştir (4,5,6). En sık, nedenin bulunmadığı idiyopatik formda görülür (1,7,8). Bilinen başlıca risk faktörleri; kadın cinsiyet, obezite, diyabettir (9,10).

İlk olarak dominant el tutuluşu olsa da bir süre sonra iki elde belirtiler ortaya çıkar (11). Erken dönemlerde hastayı uykudan uyandıran, elden başlayıp önkol ve omuza yayılan eli sallamakla hafifleyen parestezi ve ağrılar, daha ileri evrelerde tenar güçsüzlük ve tenar atrofiler görülür (11). KTS'de tanı, semptomlar, fizik muayene bulguları ile bu bulguların elektrofizyolojik olarak onaylanmasına dayanır.

Metabolik sendrom, abdominal obezite, ateroskleroz, dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuar durum ile karakterize bir endokrinopatidir (12). Sendromun hem kendisi hemde komponentleri kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (13).

Epidemiyolojik çalışmalar yapısal (obezite ve sigara), hormonal ve kas-iskelet sistemi risk faktörlerinin KTS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14).

Metabolik sendromun bileşenleri olan abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonun da KTS'ye neden olabileceği bildirilmiştir (15).

Bununla birlikte, literatürde metabolik sendrom ile KTS birlikteliğini inceleyen oldukça az çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada klinisyen tarafından karpal tünel sendromu ön tanısı ile elektrofizyoloji laboratuvarına yönlendirilen hastalarda, metabolik sendrom ile karpal tünel sendromu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Karpal Tünel Sendromu

Karpal tünel, bileğin palmar yüzünde fibroosseöz bir tüneldir. Bileğin fleksiyon kısırlığından tenar eminensin distal sınırına kadar uzanır (9,10,16). Karpal kanal basıncı, el bileğinin fleksiyon ve ekstansiyonunda artar. Ekstansiyonda, nötral pozisyona göre basınç üç kat daha fazladır. Bu basınç kanal duvarlarının kalınlaşmasında, yer kaplayan lezyonlarda ve şekil değişikliklerinde de artar (17). Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sıktır (7). Erkeklerde yaşla birlikte KTS insidansı artmaktayken; kadınlarda 45-54 yaşlar arasında (menopozda) tepe yapar (18). Hastaların yarısından fazlasında KTS bilateraldir. Bilateral olgularda dominant el genellikle daha önce ve daha şiddetli olarak tutulur. Tek taraflı tutulum olan olgularda da sıklıkla dominant el tutulur (1,19,20,21). KTS'ye eşlik eden sistemik durumlar; diabetes mellitus (DM), hipotroidizm, hipertroidizm akromegali, amiloidoz, karsinoma-

SÖZEL BİLDİRİLER

tozis, polimyaljia romatika, romatoid artrit (RA), obezite, lokal travma, gebelik ve emzirme, mukopolisakkaridoz, oral kontraseptif kullanımı, menapoz, pridoksin yetmezliği, toksik şok sendromu, hemodializ, kondrokalsinozis. Bunlar içerisinde en sık rastlanan DM, RA ve obezitedir (9,10,11)

KTS'de sinir kökü, periferik sinir ve santral sinir sistemi lezyonlarını ayırt etmek için ayrıntılı nörolojik muayene yapmak gereklidir. KTS'li hastaların çoğunda erken dönemde duyuşal lifler tutulur (22). İlerlemiş vakalarda motor sinirler de tutulabilir. Motor sinir tutulumu ile tenar bölgede atrofi görülebilir. Başparmak fleksiyon, abduksiyon ve opozisyon gücü değerlendirilir. Başparmak fleksör, opozitör ve abduktör kuvvet muayenelerinden en değerli olanı abduktör kuvvet muayenesidir. Çünkü fleksiyon ve opozisyona median sinirle innerve olmayan kaslar da katılır. Duyu muayenesi hipoestezi, hafif dokunma, iğne batırma ve sıcak-soğuk ayırımına bakılarak değerlendirilir (23).

Median sinir kompresyonunu objektif olarak göstermede elektrofizyolojik testler hala en sık kullanılan ve bilinen en iyi testlerdir (24). EMG ve sinir ileti hızı çalışmaları gibi elektrodiagnostik testlerin kullanımı KTS tanısını doğrulamaya ve ayırıcı tanıda daha üst düzeydeki diğer tuzaklanmaların varlığını tespit etmeye yardımcı olur (25). Median sinir EMG ve sinir ileti çalışmaları geçerli, güvenilir, yüksek oranda sensitif ve spesifiktir (24). Bunun yanı sıra Ultrasonografi(USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) KTS'nin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Tedavide KTS'nin şiddetine göre fizik tedavi, cerrahi girişim, istirahat, atel kullanımı ve antiinflamatuvar ajanlar kullanılır

Metabolik sendrom

Metabolik sendrom(MetS), insanlarda abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuvar durum ile karakterize bir endokrinopatidir (12).

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, azalmış HDL kolesterol, artmış VLDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan beraberinde İKH riskinin yükseldiği bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (26). Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek "Sendrom X Plus olarak" adlandırılmıştır (27).

Metabolik sendromun ABD'de ortalama olarak popülasyonda görülme sıklığı %23,7 dir. Bu oran erkeklerle kadınlar için aynı olup yaş ile artma eğilimindedir (28). Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur (29). ve bu kişilerin %44'ü de 50 ve üstü yaş grubundadır (30). Normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'nunda, bozulmuş açlık toleransı olan erkeklerin %64'ü ve kadınların %42'sinde ve tip 2 diabeti olan erkeklerin %84'ü, kadınların da %78'inde metabolik sendroma rastlanılmaktadır (31).

Metabolik sendromda yaşın dışında, fiziksel aktivite azlığı, vücut kitle indeksi'nin(VKİ) 25'ten fazla olması, ailede diyabet öyküsü, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği ve hiperfaji gibi nedenler sendrom gelişme riskini artırmaktadır (32,33).

Ülkemizde yapılan TEKHARF((Türkiye'de erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı) çalışmasında NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı 1990 yılında %24.4, 2000 yılında ise %36.2 bulundu (34). 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerden MetS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir oran bulunmuştur (Kadın: % 41.1, Erkek: % 28.8) (35).

2005 IDF tanı kriterlerine göre; abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde \geq 94 cm, kadınlarda \geq 80 cm) varlığı ve diğer kriterlerden (Trigliserid \geq 150 mg/dl, HDL kolesterol: Erkeklerde $<$ 40 mg/dl, kadında $<$ 50 mg/dl, Kan basıncı: Sistolik \geq 130 mmHg, diastolik \geq 85 mmHg, açlık kan glukozu \geq 100 mg/dl veya Tip 2 DM varlığı) bulunmasına göre tanı konulur.

SÖZEL BİLDİRİLER

Materyal-Metod: Çalışmamız Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında EMG laboratuvarına karpal tünel sendromu ön tanısı ile yönlendirilen 11'i (%10.9) erkek ve 90'ı (%89.1) kadın olmak üzere toplam 101 hastanın 202 eli üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 22 ile 67 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 43.23 ± 9.54 'tür.

Hastaların EMG laboratuvarında tekrar nörolojik muayeneleri yapılarak, Açlık kan şekeri, lipit profilleri, vitamin B12, eritrosit sedimentasyon hızı, troid fonksiyon testi tetkikleri yapıldı. Diyabetik olmayan ama açlık kan şekeri 100-126mg/dl arasında olanlara 75 mg glukoz ile OGTT yapıldı.

Dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alınmadı. Dışlama kriterleri: Gebelik, B12 vitamin değeri düşüklüğü, el bileği travması veya cerrahi operasyon öyküsü, hasta yaşının 20 den küçük veya 70 ten büyük olması, Romatoid artrit, Hipo-hipertroidi, Gut, Kronik renal yetmezlik, Diyabet tanısı olması. Amerikan Diyabet birliği'nin(ADA) diyabet kriterlerine göre, tetkiklerinde açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl olması, 75 mg glukoz ile OGTT' de 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması, Polinöropati, torasik outlet sendromu, pleksopati, servikal diskopati'nin olması, Kardiyak pacemakerı olan, Steroid kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya dahil edilen hastaların bel çevresi yaş, cinsiyet, boy, kilo, tansiyon arteryal, değerleri ölçülerek kaydedildi. Tüm hastaların kilogram cinsinden ağırlık değeri, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek vücut kitle indeksleri hesaplandı ve dünya sağlık örgütü(WHO)'nun önerdiği şekilde zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak tanımlandı (174). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, IDF 2005 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre iki gruba ayrıldılar. Metabolik sendrom kriterlerini doldurmayan 52 olgu "MetS (-)", metabolik sendrom kriterlerini dolduran 49 olgu "MetS (+)" olarak tanımlandı.

Elektrofizyolojik incelemelerde 2 kanallı Nihon Kohden marka elektronöromyografi cihazı kullanılarak normal oda ısısında gerçekleştirildi. Cilt ısısı 32°C 'nin altında olan hastalarda ekstremiteler ısıtılarak çalışma yapıldı. Motor ileti çalışmalarında filtre bandı genişliği 10 Hz-5 kHz, süpürme hızı 20 ms/division, sensivite 2mV, duysal ileti çalışmalarında filtre bandı genişliği 20 Hz-2kHz, süpürme hızı 20 ms/division, sensivite $20\mu\text{V}$ idi. Motor ileti incelemelerinde uyarı bipolar elektrod ile supramaksimal olarak verildi. Kayıt için bar elektrod kullanıldı. Distal uyarımlarda katod, aktif elektrod katodundan 8 cm proksimale yerleştirildi. Median motor ileti Abductor pollicis brevis(APB) kasından, Ulnar motor ileti Adductor digiti minimi(ADM) kasından kayıtları alındı. Median ve ulnar sinirlerin motor distal latansları (MDL), bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) ve ileti hızları hesaplandı. Duyusal ileti incelemeleri ortodromik teknikle çalışıldı. Uyarı yüzük elektrodlar ile verildi, kayıt için bar elektrod kullanıldı. Tüm duysal çalışmalarda aktif elektrod, katod, dan 14 cm proksimaldeki el bileğinde ilgili sinir alanı üzerine yerleştirildi. Median sinir duysal ileti çalışmasında 2. parmak, ulnar sinir duysal ileti çalışmasında 5. parmak uyarı verildi. Median ve ulnar sinirlerin duysal latansları, duysal aksiyon potansiyelleri (DSAP) ve duysal ileti hızları kayıtları alındı. Ayrıca 4. parmak uyarımı ile el bileğinde median ve ulnar sinirler üzerinden ayrı ayrı kayıtlar alınarak, median-ulnar sinir pik duysal latans farklılıkları hesaplandı. Gereğinde hastalara iğne EMG uygulandı.

Laboratuvar normallerimiz baz alınarak; Median sinir MDL'nin ≥ 4 ms olması, Median sinir için BKAP'ın < 6 mV olması, Median sinir motor-duysal ileti hızlarının < 50 m/s olması, Median sinir 2. parmak duysal latans başlangıcının $> 2,8$ ms olması, Median sinir duysal aksiyon potansiyelinin $< 10 \mu\text{V}$ olması, 4. parmak median-ulnar sinir pik duysal latans farkının $> 0,5$ ms olması patolojik olarak kabul edildi. Elektrofizyolojik olarak KTS tanısı alan hastalar bulgularına göre hafif, orta ve ağır evre KTS olarak gruplandırıldı (5). Buna göre; Hafif KTS: Uzamış (mutlak veya göreceli) median duysal latans \pm median DSAP amplitüdünün normal sınırın altına düşmesi. Orta KTS: Uzamış median duysal latans ve (mutlak veya göreceli) uzamış median motor distal latans. Ağır KTS: Uzamış median motor ve duysal distal latans ile birlikte Median BKAP düşüklüğü veya yokluğu olarak tanımlandı. Karşılaştırmalar Metabolik Sendrom varlığına, yaşa, cinsiyete, KTS varlığına, KTS şiddetine göre yapıldı, Karşılaştırmalar hasta bazında ve el bazında yapıldı.

İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra nice-liksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki gruba göre değerlendirmelerinde

SÖZEL BİLDİRİLER

Student t test; 3 ve üzerindeki grupların değerlendirilmesinde ise Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplara göre değerlendirmelerinde Kruskal Wallis test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında EMG laboratuvarına KTS öntanısı ile yönlendirilen 11'i (%10.9) erkek ve 90'ı (%89.1) kadın olmak üzere toplam 101 olgunun 202 eli üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 22 ile 67 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 43.23 ± 9.54 'tür. Metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan 52 olgu "MetS (-)", metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 49 olgu "MetS (+)" olarak tanımlanmıştır. Hasta bazında ve el bazında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	MetS (+) (n=49)	MetS (-) (n=52)	*p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	44,49±9,62	42,06±9,40	0,202
VKİ	31,98±4,11	26,74±4,02	0,001**
	N (%)	n (%)	**p
Cinsiyet			
Erkek	5 (%10,2)	6 (%11,5)	0,830
Kadın	44 (%89,8)	46 (%88,5)	
VKİ			
Normal	0 (%0)	14 (%26,9)	0,001**
Fazla Kilolu	20 (%40,8)	29 (%55,8)	
Obez	29 (%59,2)	9 (%17,3)	

+ Student t test ++ Ki-kare test ** $p < 0.01$

Metabolik sendromlu olgular ile metabolik sendromlu olmayan olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Metabolik sendromlu olguların VKİ ortalamaları, metabolik sendromu olmayan olguların VKİ ortalamalarından ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Metabolik sendrom varlığına göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Metabolik sendrom varlığına göre olguların VKİ dağılımları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Metabolik sendrom grubundaki hiçbir olgu normal kilolu değilken, obez olgu görülme oranı metabolik sendromu olmayan olgulardan anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 2.

	MetS (+) (n=49)	MetS (-) (n=52)	+p
	n (%)	n (%)	
Sağ El			
KTS (-)	11 (%22,4)	26 (%50,0)	0,004**
KTS (+)	38 (%77,6)	26 (%50,0)	
Sol El			
KTS (-)	16 (%32,7)	28 (%53,8)	0,032*
KTS (+)	33 (%67,3)	24 (%46,2)	

SÖZEL BİLDİRİLER

KTS varlığına göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). KTS olmayanların yaş ortalaması $42,84\pm 9,55$; tek taraflı KTS görülenlerin yaş ortalaması $41,66\pm 45,0$ ve iki taraflı KTS görülenlerin yaş ortalaması $43,92\pm 10,06$ olarak saptanmıştır.

Metabolik sendrom varlığına göre KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Metabolik sendrom grubundaki olgularda iki taraflı KTS görülme oranları, metabolik sendromu olmayan olgulardan anlamlı şekilde yüksektir. Tek taraflı KTS görülme oranları arasında MetS(+) grup ile MetS(-) grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($P>0,05$).

MetS (+) olan olgularda; KTS varlığına göre olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). MetS (-) olan olgularda; KTS varlığına göre olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

MetS (+) olan olgularda; KTS şiddetine göre olguların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan Post Hoc Tüket HSD testinde; KTS şiddeti ağır olan olguların VKİ'leri, KTS(-) ($p:0,007$), KTS şiddeti Hafif ($p:0,003$) ve Orta ($p:0,004$) olan olguların VKİ ortalamalarından anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,01$). KTS(-) olguların, KTS şiddeti hafif ve orta düzeyde olan olguların VKİ ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

KTS(-) olguların % 48,1 fazla kilolu, % 51,9'u ise obezdir; hafif düzeyde KTS'li olguların % 53,3 fazla kilolu, % 46,7'si ise obezdir; orta düzeyde KTS'li olanların % 37,5'i fazla kilolu, % 62,5'i ise obezdir; ağır KTS'li olanların ise % 12,5'i fazla kilo %87,5'i ise obezdir.

MetS (-) olan olgularda; KTS şiddetine göre olguların VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Fazla kilolu olgularda; Metabolik sendrom ile KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$); metabolik sendrom görülenlerin %67,5'inde; görülmeyenlerin ise % 53,4'ünde KTS pozitifdir. KTS şiddeti ile metabolik sendrom arasında da anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Obez olgularda; Metabolik sendrom ile KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olmakla beraber anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$); metabolik sendrom görülenlerin % 75,9'unda; görülmeyenlerin ise % 55,6'sında KTS pozitifdir. KTS şiddeti ile metabolik sendrom arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). KTS orta ve ağır olan olgularda metabolik sendrom görülme oranları daha yüksek olarak saptanmaktadır.

Tartışma: Karpal tünel sendromu, Median sinirin karpal tünelde sıkışması sonucu meydana gelen tabloya denir, en sık görülen periferik tuzak nöropatisi türüdür (36,37,38).

Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen; bildirilen en tutarlı risk faktörleri kadın cinsiyet, obezite, ve ileri yaştır. (37,39,40).

Metabolik sendrom, abdominal obezite, ateroskleroz, dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflatuar durum ile karakterize bir endokrinopatidir (12). Artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık ve diyabet riski ile birlikte (41). Metabolik sendromun komponentlerinden diyabet, hiperlipidemi, obezite'nin karpal tünel sendromu ile ilişkileri daha önceden çalışılmıştır.

Dumitru ve ark. Yaptıkları çalışmada DM nin KTS de bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (42). Becker ve arkadaşları 2002 yılında yayınladıkları çalışmada diyabet'in KTS için muhtemel bir risk faktörü olduğunu ileriye sürmüştür, Ancak özellikle tip 2 diyabet ile KTS için bağımsız risk faktörü olan obezitenin yakın ilişkisinden dolayı bias karışıklığına neden olacağından bahsetmişlerdir (40). Biz çalışmamızda metabolik sendromun bir komponenti olan obezite ile diyabetten kaynaklanacak bias karışıklığı önlemek amacı ile çoğunluğu metabolik sendrom grubunda bulunan diyabetik hastaların tamamını çalışma dışı bıraktık.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kadın cinsiyet KTS için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (40,43). Erkeklerle oranla kadınlarda KTS'nin (E:K) 5:7 ile 1:4 gibi değişen oranlarda daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (44). Mondelli ve arkadaşları kadınlarda daha fazla KTS görülmesinin kadınların KTS semptomlarına daha duyarlı olmaları veya erkeklerin KTS semptomlarını daha iyi tolere edebilmelerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (44). Çalışmamıza dahil edilen 101 hastadan 61 kadın (%67,8) ve 7 erkek'te (%63,6) elektrofizyolojik olarak KTS(+) bulundu. 29 kadın (%32,2) ve 4 erkek (%36,4) elektrofizyolojik olarak KTS(-) bulundu. Her ne kadar çalışmaya dahil edilen grupta kadın hasta sayısı fazla olsada, İstatistiksel olarak KTS varlığı açısından cinsiyete göre fark bulunmamıştır. MetS(+) ve MetS(-) hasta grupları içerisinde ayrı ayrı karşılaştırmalar yapıldığında, iki grupta da cinsiyete göre KTS görülme oranları arasında fark bulunmadı.

30 yaş üzerinde olmanın KTS riskini artırdığı konusunda genel uzlaşısı vardır (43,45,46,47). Becker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41-60 yaş arasındaki grubun KTS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca 20 yaş altında sendromun nadir görüldüğünü belirtmiştir (40). Tanaka ve arkadaşları KTS riskinin bireylerde her bir yıl için %3 arttığını bildirmiştir (46). Padua ve arkadaşları, çoğunlukla KTS'nin bilateral olduğunu ve tek taraflı KTS'li olguların da zaman içinde bilateral olabileceğini bildirmişlerdir(48).

Bizim çalışmamızdaki hastaların yaşları 22 ile 67 arasında değişmekte idi. KTS(-), tek taraflı KTS(+), ve iki taraflı KTS(+) hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Çalışmamızda 49 metS(+) ve 52 MetS(-) hastanın yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Balcı ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış oldukları literatürdeki metabolik sendromla KTS ilişkisi üzerine tek yayın olan çalışmada da KTS tanılı hastaların MetS(+) grup ile MetS(-) grup arasında cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanamamışlardır (49).

Metabolik sendromun kriterlerinden bir tanesi olan obezitenin KTS'da bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kouyoumdjian ve arkadaşları (50), Stallings ve arkadaşları (45), Becker ve arkadaşları (40), yaptıkları çalışmalarda kontrol grubuna göre KTS grubunda VKİ değerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Becker ve arkadaşları, obezite ve KTS arasındaki ilişkinin ya karpal tünel içinde yağ dokusu birikiminden ya da bu kanal içindeki hidrostatik basıncın artması sonucu medyan sinir üzerindeki baskı etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Werner ve arkadaşları'nın (47) yaptığı çalışmada obezitenin KTS için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir, ancak VKİ değerinin artmasıyla KTS şiddetindeki artış arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çolakoğlu ve arkadaşları, yaptığı çalışmada hafif ve orta şiddetli KTS'li hastaların VKİ'leri ile KTS şiddeti arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen özellikle şiddetli KTS'li hastalarda VKİ'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (51).

Bizim yaptığımız çalışmada MetS(+) ve MetS(-) gruptaki hastaların VKİ değerine göre KTS görülme sıklıkları ve şiddetleri sağ ve sol elde ayrı ayrı hesaplandı. Her iki el için de benzer sonuçlar elde edildi;Metabolik sendrom(-) gruptaki hastaların VKİ ortalama değerleri ile KTS şiddeti arasında bir ilişki bulunmadı.

MetS(+) olan grupta ise KTS(-), hafif KTS ve orta KTS grupları arasında VKİ ortalamalarına göre anlamlı farklılık yoktu, ancak ağır KTS grubundaki hastaların VKİ ortalamaları; KTS(-), hafif KTS ve orta KTS gruplarının VKİ ortalamalarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bulgularımız Çolakoğlu ve arkadaşlarının sonuçları ile benzeşmektedir.

Balcı ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmada, KTS li hastaların % 75'inde metabolik sendrom saptamışlardır ve metabolik sendromu olan hastalarda KTS'nun daha şiddetli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda metabolik sendromlu grup ile metabolik sendromu olmayan gruptaki hastaların sağ ve sol ellerinde ayrı ayrı karşılaştırmalar yapılmıştır, her iki el içinde metabolik sendromlu grupta KTS görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Şiddete göre iki el için yaptığımız ayrı ayrı karşılaştırmalarda her iki elde de orta ve ağır KTS görülme oranları Metabolik sendromlu hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca iki taraflı KTS görülme oranı metabolik sendromlu grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Tek taraflı KTS görülme oranları arasında iki grup arasında fark saptanamamıştır.

SÖZEL BİLDİRİLER

Sonuç: Metabolik sendromlu hastaların VKİ değerleri metabolik sendromu olmayanlardan anlamlı daha yüksek olduğu için bias karışıklığı önlemek amacıyla metabolik sendromlu ve metabolik sendromsuz gruptaki hastalar VKİ ne göre sınıflandırılarak aynı VKİ' ne sahip hastalar karşılaştırıldılar. Metabolik sendromlu grupta hiç normal kilolu hasta olmadığı için normal kilolu hastalarda karşılaştırma yapılamadı. Fazla kilolu hastalarda metabolik sendromlu grup ile metabolik sendromu olmayan grup arasında KTS görülme sıklığı ve KTS şiddeti açısından bir farklılık saptanmamıştır. Obez hastalarda; KTS sıklığı açısından metabolik sendromlu hastalarla metabolik sendromsuz hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Metabolik sendromlu obez hastalarda metabolik sendromu olmayan obez hastalara göre orta ve ağır KTS görülme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, tek taraflı KTS(+) hastalar ile iki taraflı KTS(+) hastalar ve KTS(-) hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmalarda da KTS(+) hastalar ile KTS(-) hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. KTS' da yaş ve cinsiyet açısından mevcut pek çok çalışmada bulunan farklılığın bizim çalışmamızda bulunmamasının nedeninin, çalışmamızın toplum tabanlı bir çalışma olmayıp poliklinik tabanlı bir çalışma olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Metabolik sendromu olmayan hastaların VKİ değerleri ile KTS şiddetleri arasında fark bulunmadı, Metabolik sendromlu hastalarda, ağır KTS si olan hastaların VKİ değerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Metabolik sendromlu hasta grubunda hem KTS sıklığı hemde şiddeti artmış olarak bulunmuştur. Farklılığın nedeninin Metabolik sendromlu hastalardaki VKİ nin metabolik sendromu olmayan gruptan yüksek olmasından dolayı olup olmadığını anlamak için aynı VKİ'ne sahip hasta grupları karşılaştırıldığında Obez metabolik sendromlu hastalarda, obez metabolik sendromu olmayan hastalara göre KTS'nun daha şiddetli olduğu gözlemlendi. Bu da metabolik sendromlu hastalarda KTS'nun karpal tünel içerisinde artmış yağ dokusu birikimi dışında başka mekanizmalarında etkili olduğunu düşündürmektedir.

İki taraflı KTS görülme oranının metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayan hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Tek taraflı KTS görülme oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Metabolik sendrom değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının da etkisi ile toplumlarda gittikçe arttığı yapılan çalışmalarda gözlenmektedir. Özellikle obez olan Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM gelişim riski dışında, KTS nin de sık görülebileceği düşünülmelidir. Özellikle Ağır KTS saptanmış olan obez hastalarda KTS'a yönelik uygulanabilecek tedavinin dışında hastalarda metabolik sendrom bulunabileceği akıld tutularak hastaların iç hastalıkları polikliniğine yönlendirilmesinin de uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Ayrıca Metabolik Sendromlu hastalarda,KTS'nun hangi fizyopatolojik mekanizma ile oluştuğunun açıklanabilmesi için, fizyopatolojiyi araştırmaya yönelik çalışmalar yapılması gerektiğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Şenel K : El ve El Bileği Ağrısı, Güneş Kitabevi 2000; 1455-1464.
2. Wong SM, Hui ACF, Tang A, Ho PC, Hung LK, Wong KS, Kay R, Li E. : Local vs systemic corticosteroids in the treatment of carpal tunnel syndrome. Neurology 56 : 1565- 1567, 2001.
3. D'Arcy CA, McGee S. Does this patient have carpal tunnel syndrome? JAMA 2000; 283:3110-7.
4. Tanaka S, Wild D,Seligman Pet al . The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 national health interview survey data. Am J Health 1994; 84: 1846-1848.
5. Stevens JC. AAEM minimonograph #26 : the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nevre 1997; 20(12): 1477-1486.
6. Burke DT, Burke MAM, Bell R, et al. Subjective swelling. Am J Phys Med Rehabil 1999; 78(6): 504-508.
7. Tüzün F, Ünal H: Tuzak Nöropatileri. Elektroterapi, I.Ü.Cerrahpasa Tıp Fak. FTR. A.B.D. İstanbul, S. 15, 19 -25,1999.
8. Özel S, Öken Ö: Periferik Sinir Lezyonlari. Oguz H, Dursun E, Dursun N (Eds). Tibbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp

SÖZEL BİLDİRİLER

Kitabevleri, İstanbul, S. 665-88, 2004.

9. Rengachary SS. Entrapment neuropathies. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. Neurosurgery. International ed. The McGraw-Hill Companies; 1996. p. 3073-98.
10. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery; 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics. 1994.
11. Ertekin C. Pleksus Brakialisten Çıkan Sinirler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2006; 387-453.
12. Scoot MG, James IC. Diagnosis and Management of The metabolic Syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735 – 2752.
13. Scott M. Grundy. Metabolic Syndrom: A Growing Clinical Challenge. Medscape Cardiology 8(2),2004.
14. Önder B, Yal um E, Sel uk B, Kurtaran A, Akyüz M. Carpal tunnel syndrome and metabolic syndrome co-occurrence. Rheumatol Int. 2013;33(3):583-6. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2417-1>
15. Nakamichi K, Tachibana S. Hypercholesterolemia as a risk factor for idiopathic carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2005;32:364-7.
16. Frank H. Netter. Atlas of Human Anatomy, Paperback 2nd ed. 1997.
17. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: Pathophysiology and pathogenesis. Journal of Electromyography and Kinesiology 2004; 14: 71-75.
18. Falkiner S, Myers S. When exactly can carpal tunnel syndrome be considered work-related? ANZ J Surg 2002; 72:204-9.
19. Thomas M.A, Felsenthal G, Fast A, Young M : Peripheral Neuropathy. Joel A. DeLisa, Bruce M. Gans, Nicolas E. Walsh : Physical Medicine and Rehabilitation.dan, Dördüncü Baskı, Philadelphia, 2005; 895-911.
20. Magee D.J : Orthopedic Physical Assessment, Dördüncü Baskı, 2002; 355-423.
21. Ebenbichler GR, Resch KL, Nicolakis P, Wiesinger GF, Uhl F, Ghanem AH, Fialka V. : Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised .sham. controlled trial. British Medical Journal 316 : 731-735, 1998.
22. Preston DC, Shaprio BE. Median neuropathy. Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical Electrophysiologic Correlations. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998; 235-64.
23. Kaymak B,Özçakar L. Karpal Tünel Sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi: 2007; 38:141-146
24. Hayes E.P, Carney K, Wolf J, Smith J.M, Akelman E : Carpal Tunnel Syndrome. Mackin E.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L : Rehabilitation Of The Hand and Upper Extremity.den, Beşinci Baskı, St. Louis, CV Mosby, 2002, sayfa 643- 659.
25. Jannes M. Hunter, Lance B. Davlin, Linda M. Fedus : Major Neuropathies of the Upper
26. Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595 – 1607.
27. Leslie BR. Metabolic syndrome: historical perspectives. Am J Med Sci. 2005 Dec;330(6):264-8. doi: 10.1097/00000441-200512000-00002. PMID: 16355009.
28. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163:427-436.
29. Ford ES , Giles WH , Dietz WH. Prevalence of The Metabolic Syndrom Among US Adults: Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-359.
30. Alexander CM , Landsmann PB , Teutsch SM , Haffner SM. NCEP-defined Metabolic Syndrom, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. Diabetes. 2003;52:1210-1214.
31. Ginsberg HN , Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrom: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. J Cardiovasc Risk. 2003;10:121-128.
32. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004; 14: 168-77.
33. By Mayo clinic staff. Metabolic syndrome and risk factors. Mayo foundation for medical education and research 2004; 37: 454-74.

SÖZEL BİLDİRİLER

34. Altan O. Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz için odak.In:Altan Onat, ed.Türk erişkinlerinde kalb sağlığı. Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya. İstanbul. Yelken Basım 2005. p. 104-10.
35. Metabolik Sendrom araştırma grubu. METSAR Sonuçları.XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya, 2004
36. Kulick RG. Carpal tunnel syndrome. Orthop Clin North Am 1996; 27: 345-354.
37. Kouyoumdjian JA, Zanetta DMT, Morita MPA. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. Muscle Nerve 2002; 25: 93-97.
38. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalance of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. Ann Plast Surg 2002; 48: 269-273.
39. Radecki P. Carpal tunnel syndrome. Effects of personal factors and associated medical conditions. Phys Med Rehabil Clin N Am 1997; 8: 419-437
40. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, Ehlers JAC. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2002; 113: 1429-1434
41. Metabolic Syndrome: Contributing Factors and Treatment Strategies Fowler SB , Moussouttas M, Manchini B, Health & Medical Complete pg.220, Journal of Neuroscience Nursing : Aug 2005 ; 37 , 4.
42. Dumitru D, Zwartz MJ. Focal peripheral neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwartz MJ, editors. Electrodiagnostic medicine, Philadelphia, PA: Hanley and Belfus, 2001. pp. 1043-1126.
43. Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. Aust N Z J Surg 1998 Mar; 68:190-3.
44. Mondelli M, Aprile I, Ballerini M, Ginanneschi F, Reale F, Romano C, Rossi S, Padua L. "Sex differences in carpal tunnel syndrome: comparison of surgical and non-surgical populations". Eur J Neurol. 12:976-983, (2005).
45. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination. J Hand Surg 1997;22A:211-215.
46. Tanaka S, Wild D, Cameron LL, Freund E. Association of occupational and non-occupational risk factors with the prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome in a national survey of the working population. Am J Ind Med 1997;32:550-556.
47. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1994;17:632-636.
48. Padua L, Padua R, Nazzaro M, Tonali P. Incidence of bilateral symptoms in carpal tunnel syndrome. J Hand Surg (Br) 1998;23:603-6.
49. Balci K, Utku U. Carpal tunnel syndrome and metabolic syndrome. Acta Neurol Scand 2007; 116: 113-117
50. Kouyoumdjian JA, Morita MD, Rocha PR, Miranda RC, Gouveia GM. Body mass index and carpal tunnel syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2000;58(2A):252-6.
51. Çolakoğlu MT, Özer H, Oğuz T, Solak Ş, Ağaoğlu S. Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Beden Kitle İndeksi Ve Şiddetin Değerlendirilmesi. Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery 2004; 15(2): 81-84.

S-16

LOW-GRADE GLIAL TUMORS: THE EXPERIENCE OF AN ONCOLOGY HOSPITAL IN TURKEY

SERDAR CEYLAN¹, GÖZDE YAZICI², SAİME AYSE KARS³

1. DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, HACETTEPE UNIVERSITY, ANKARA, TURKEY
2. DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, HACETTEPE UNIVERSITY, ANKARA, TURKEY
3. DIVISION OF MEDICAL ONCOLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, HACETTEPE UNIVERSITY, ANKARA, TURKEY

Introduction

Central nervous system tumors are defined according to type of cell they originate from and histopathological characteristics of these cells. Gliomas are neuroepithelial tumors arising from glial cells. According to the WHO classification system, low-grade gliomas (LGGs) are grade I and II tumors (1). World Health Organization rearranged the classification of brain tumors in 2016 according to defined molecular changes. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1), isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2), alpha-thalassemia/mental retardation (ATRX), tumor protein 53 (TP53) genes, and 1p/19q co-deletion played essential roles in this classification (2). Low-grade gliomas constitute approximately 5% of all primary brain tumors and 15% of all glial tumors (3, 4). They are rare tumors that are more common in the young population. (5). In the diagnosis of LGGs, after it is determined that there may be LGG according to the radiological features of mass by radiological methods, surgical resection or biopsy is performed. Afterward, diagnosis is confirmed by examination for histopathological and molecular changes (6).

Mutations/deletions in various genes are of great importance in the course of the disease. Patients with IDH mutation and 1p / 19q codeletion have the best prognosis (7). Size, location and histopathological type of tumor, tumor crossing the midline, neurological deficits before surgery, patient's age, and performance status are important in the prognosis of LGGs, besides genetic changes. According to these prognostic factors, patients with low-grade gliomas are classified as low or high risk (8, 9). Average life expectancy is generally less than ten years from the time of diagnosis in LGGs. Median overall survival (OS) can be extended to 13 years with aggressive treatment (10). With the increase in OS, improving quality of life gains importance in treatment selection and follow-up (11).

Low-grade gliomas have been studied primarily in retrospective studies (5). This study aims to determine the effects of molecular characteristics of LGGs and treatments on relapse and survival retrospectively in a university hospital.

Material and Methods

Individuals

Four thousand nine hundred ninety-one patients diagnosed with "brain malignant neoplasm" who applied to Hacettepe University Oncology Hospital between 01.01.2008 - 01.01.2017 were screened through the hospital automation recording system. Among these patients, 189 patients with a supratentorial low-grade glial tumor whose data are available were included in the study.

Study Protocol

Demographic and clinical data of 189 patients included in the study were obtained from the hospital automation recording system. Age of diagnosis, gender, diameter and location of tumor, presence of neurological deficit, crossing the midline, if the surgery was performed, the pathological examination results, indication for RT or CT, remission and relapse situations, progression-free survival, overall survival, type of therapy after relapse, comorbidities were obtained. The death status of patients was obtained from in the death notification system.

SÖZEL BİLDİRİLER

Grades are I, II, and LGG of which grade could not be determined; histologies are oligodendroglioma, astrocytoma, oligoastrocytoma, and not otherwise specified. In addition, data on IDH1 mutation, p53 mutation, 1p/19q co-deletion were collected.

If radiotherapy and chemotherapy treatments were applied, indications were examined by grouping them as primary therapy, adjuvant therapy, post-relapse treatment, and both adjuvant and post-relapse treatment.

The follow-up period was taken between the date of diagnosis and the last registered date in the automation system until 31.12.2017. After disease control with treatment, period until the tumor progressed was taken as progression-free survival (PFS). If there was no progression during the follow-up period, PFS was calculated by taking the last follow-up date in the automation system. Overall survival was taken as the time elapsed between date of diagnosis and date of death if death occurred, and time elapsed between date of diagnosis and 31.12.2017 if death did not happen.

During the follow-up period, it was accepted as relapse that if the tumor progressed. If the tumor did not progress or if the tumor was controlled with treatments after relapse, remission was accepted. Relapse was classified as same grade and high-grade tumor. Post-relapse treatment was evaluated as only RT, only CT, only surgery, chemoradiotherapy, and other treatments in addition to surgery.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to show the characteristics of patients. Chi-square test was used for comparison of categorical variables. In the paired group, comparison of numerical variables for independent groups, Student's T-test was used for those fit the normal distribution, Mann-Whitney U test for those who did not provide the normal distribution. In the more than two groups, comparing numerical variables for independent groups, ANOVA was used for those who fit the normal distribution and the Kruskal-Wallis test for those who did not provide the normal distribution. Kaplan-Meier and Cox regression analysis was performed for survival analysis. Log-Rank test was used for comparative analysis of survival rates. Logistic regression analysis was used for risk analysis. In all statistical comparisons, p-value for significance was accepted as <0.05. SPSS 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis.

Ethical Approval

Permission was obtained from Hacettepe University Non-Interventional Clinical Researches Ethics Board. Ethical approval for the study was received on 24.10.2017 with the ethics committee number GO 17 / 771-07.

Results

The study included one hundred eighty-nine patients with supratentorial LGGs who applied to Hacettepe University Oncology Hospital between 2008 and 2017. Median OS was 10.6 years (95% CI 8.9-12.3), and median PFS 4.6 years (95% CI 3.4-5.8). The mean age at diagnosis of the patients was 36.7 ± 10.2 . One hundred eleven (58.7%) patients were diagnosed under the age of 40. Ninety-seven patients (51.3%) were female. Low-grade gliomas were primarily located in the frontal lobe (n=69, 36.5%). 90.1% of the patients were diagnosed when they were in grade 2. Oligodendroglioma (n=97, 54.8%) was more common. IDH1 mutation was examined less frequently and was detected in 83% (n=44) of patients. While TP53 mutation was frequently examined, it was observed in 44.0% (n=44) of patients. While the 1p/19q co-deletion was examined in only 19 patients, this pathology was found in 11 (57.9%) of them. While surgical resection was primarily applied in the treatment of patients, surgery was followed by RT applied as an adjuvant. Relapse was seen in 111 (58.7%) patients. In the follow-up, 76 patients (40.2%) died (Table 1).

According to univariate analysis, for relapse, histology of tumor (p=0.04) and whether adjuvant treatment was applied (p=0.01) were statistically significant; for remission, location of tumor (0.02) relapse grade (0.001) were statistically significant (Table 2). Multivariate regression analysis determined the factor affecting relapse as not receiving adjuvant therapy (OR:2.6 95% CI: 1.1-5.9, p=0.02). Oligoastrocytoma appears to be a factor that less significantly increases relapse (OR: 3.5 95% CI 1.0-12.7, p=0.06). Conditions that provide remission are frontal lobe location (OR:7.4 95%CI 1.6-33.2, p=0.01) and relapsing not as same grade tumor (7.3 95%CI 1.5-34.1, p=0.01) (Table 3).

SÖZEL BİLDİRİLER

When the factors affecting OS were examined by univariate analysis, grade could not be determined ($p=0.01$), histology other than oligodendroglioma ($p=0.01$), higher relapse grade ($p<0.001$), and absence of remission ($p<0.001$) shortened OS. Age of diagnosis over 40 years ($p=0.04$), grade could not be determined ($p=0.001$), histology other than oligodendroglioma ($p=0.01$), absence of IDH1 mutation, presence of TP53 mutation ($p=0.04$) made shorter PFS (Table 4). As a result of Cox regression analysis, grade could not be determined (OR: 22.5 95% CI 3.8-133.4, $p=0.001$), absence of remission (OR: 2.8 95% CI 1.1-7.1 $P=0.04$) affected OS negatively. Absence of IDH1 mutation (OR:21.2 95% CI 3.1-142.6, $p=0.002$) also shortened PFS (Table 5).

Discussion

Low-grade gliomas are one of the primary brain tumors. A new classification was made by World Health Organization in 2016 (2), but many features from the old classification are similar to the new one. Retrospective follow-up data of 189 patients with LGGs who applied to the Hacettepe University Oncology Hospital between 2008 and 2017 were analyzed in the study.

Patients diagnosed with low-grade glioma are usually diagnosed at a young age, and the average age at diagnosis is in the range of 35-40 years (12). In our study, mean age at diagnosis was 36.7 ± 10.2 , in line with information in other studies. In EORTC data (9), parameters of neurological deficit and crossing the midline at the time of diagnosis, which was reported to shorten OS time, were not found to be related to OS and PFS in our data. In North America, there was no significant relationship between neurological deficit, crossing the midline, and survival times (13). Astrocytomas are more common than other LGGs (5, 14). Oligodendrogliomas are the most common among our patients, while astrocytomas are in second place. Oligoastrocytoma increases the risk of relapse compared to other subtypes. Overall survival of oligoastrocytoma patients is shorter than OS of oligodendroglioma patients and similar to OS of astrocytoma patients. Similar results were obtained in a study conducted by Lanman et al. with 1505 patients (15).

The prognosis of LGGs has not improved over the years, although improved diagnosis and treatment methods. Despite advancement of molecular-level investigations, treatment decisions are generally made according to clinical variables (16). Median life expectancy of LGG patients was found to be eight years in studies. Overall survival decreases with increasing age at diagnosis (17). Reasons for this situation are reduced performance as age increases, an increase in the frequency of comorbidity, an increase in tumor diameter, and an inability to achieve total resection (18). In our study, age of diagnosis, extent of surgery, diameter of tumor did not shorten OS. There were only ten patients who had comorbid diseases.

Median OS was 10.6 years 95% CI 8.9-12.3), 5-year OS rate was 79.7%, and 10-year OS rate was 46.5%. In a study by Etxaniz et al., median OS was 9.1 years (95% CI 6.0-12.2), 5-year OS rate was 51%, and 10-year survival rate was 19% (19). 5-year OS rate was 85%, and the 10-year OS ratio was 70% in another study (20). As can be seen, there are controversial informations about OS rates. Although our OS rates are high, they are at moderate levels compared to the information in the literature. Progression-free survival reaches up to 9.5 years in the low-risk group, while it decreases to 2.1 years in the high-risk group (13). In the study by Murphy et al., 5-year PFS rate was 51%, 10-year PFS rate was 26% (20). In another study by Etxaniz et al., median PFS was 5.1 years (95% CI 25.3-97.9) (19). In our study, median PFS was 4.6 years (95% CI 3.4-5.8), 5-year PFS and 10-year PFS rates were found 48.8% & 14.3%, respectively. Progression-free survival duration and rates were similar but slightly worse compared to other study results.

In the early period, maximum tumor resection within safe limits is the standard treatment in LGG management (21, 22). With early resection, uncertainty in the radiological diagnosis is eliminated, and malignant transformation is delayed, and as a result, OS is increased (22). Studies comparing follow-up after biopsy to early resection show that OS is longer after early resection (23, 24). On the other hand, there are data that early resection does not affect OS compared to the wait-and-see strategy. By delaying surgical intervention, the patient spends a longer time without impairing the quality of life (25). Surgical treatment and extent of surgery do not affect OS, and there is no

SÖZEL BİLDİRİLER

data on quality of life. Total resection is more beneficial than subtotal resection in providing prognostic improvement (9, 26, 27). In patients who underwent subtotal resection, relapse risk was 1.4 times, and death risk was 4.9 times higher than patients who underwent total resection (28). Extent of surgery was not associated with relapse and remission conditions. On the other hand, adjuvant RT is applied in most patients after subtotal resection, and rate of adjuvant RT application decreases after total resection. There are data that adjuvant therapy after surgery does not improve survival parameters (5). We observed that adjuvant treatment applied to patients with LGG did not affect OS and PFS durations.

In LGGs, classification of tumors after pathological examination can be complex and sometimes differ from pathologist to pathologist (29). Over the years, effects of molecular changes on prognosis have been better understood. IDH, 1p19q, TP53, and TERT genes have been shown to have prognostic significance and have been used in tumor classification. Changes at the molecular level played a major role in the World Health Organization's classification of central nervous system tumors in 2016 (30). While absence of IDH mutation indicates a high risk for progression, malignant transformation, and poor prognosis (31-33). IDH mutation has been shown to increase OS and PFS independently (19). While TP53 mutation is associated with poor prognosis (34), 1p/19q co-deletion is associated with good prognosis (35, 36). If IDH mutation and 1p/19q co-deletion are together, they increase OS and PFS (19). Our study found no relationship between the IDH1 mutation, TP53 mutation, 1p/19q co-deletion and relapse, remission, and OS. Presence of IDH1 mutation and absence of TP53 mutation increased PFS, but there was no relationship between 1p/19q co-deletion and PFS. All patients with 1p/19q co-deletion together with IDH mutation survive, but no significant OS difference because of low patient number was found between patients who did not have these two genetic changes together.

In our study, relapse rate was 58%. It has been found that risk of relapse is increased in patients not receiving adjuvant therapy. Patients with low Pignatti risk scores are generally followed up without treatment after surgery; high-risk patients receive adjuvant RT and/or CT after surgery. Despite these treatments, it can relapse (16, 35, 37). Since tumors without IDH mutations have a worse prognosis, even if the risk scores are low, follow-up without treatment is not an appropriate option for tumors without IDH mutation, and adjuvant therapy is recommended (38). We found no change in relapsing tumor grades (low - high) when tumors with IDH1 mutation relapse. There was no difference between patients with and without IDH1 mutation in the rate of receiving adjuvant therapy. In addition, with the developments in recent years, IDH mutation can be detected by MR spectroscopy and helps in the selection of treatment (39).

Median time to malignant transformation ranges from 2.7 to 5.4 years (40-42). We found this median period as 3.2 years. Malignant transformation negatively affects OS (43). Median time to death after malignant transformation is around one year (42). Being old, male gender, astrocytoma subtype, inability to perform total resection, tumor diameter greater than 3 cm, and use of temozolomide increase the risk of malignant transformation (20, 41). Malignant transformation had a negative effect on OS according to our data. Absence of insular involvement in tumors has been identified as a risk factor increasing malignant transformation. The reason for this may be that when insula involvement occurs, subtotal surgery is performed, these patients are considered high-risk and adjuvant treatment is given, and in case of relapse, early diagnosis is made by closer follow-up.

In a study by Buckner et al., patients diagnosed with LGG who were 40 years of age or older and/or had undergone subtotal tumor resection were evaluated as high risk, and six cycles of PCV CT protocol after RT or only RT were applied to the patients. Overall survival was found to be 13.3 years in the group in which CT was added to RT treatment, while OS was 7.8 years in the group where only RT was applied. This effect was more pronounced in oligodendroglial tumors. As a result of this study, opinion of applying PCV protocol after RT as adjuvant treatment in patients with high-risk LGG was adopted (37). Also, there are data to support the use of temozolomide as adjuvant therapy. In phase II study, 3-year survival was seen as 73% (44). In our study, no patient received PCV as adjuvant therapy; all patients received adjuvant CT got temozolomide treatment. The most important reason for this is that some drugs of the PCV regimen, such as procarbazine and CCNU are not available in Turkey. In addition, RT was

SÖZEL BİLDİRİLER

applied to all patients who underwent CT as an adjuvant. All seven patients who received adjuvant chemotherapy were alive, but effect of increasing OS was not observed statistically due to the small number of patients.

Some limitations exist due to the retrospective nature of the study. Since patients do not continue their follow-ups for various reasons, follow-up period is short, and number of patients is few. Data of some patients could not be reached ultimately. Treatment decisions were made based on state of prognostic factors in the context of available information at that time. Since studies at molecular level were not examined regularly in the past, data on this subject remained limited. Resection status is based on surgeon's statement. There may be situations where it is not reliable, but incidence of this situation is low (45, 46). High-grade tumors may have been misdiagnosed due to the possibility of heterogeneity in tumors that underwent subtotal resection and were diagnosed by biopsy. There may be differences in diagnosis between the physicians who evaluate during examination of pathological samples. This subjective situation may have affected the diagnoses given that most samples could not be studied at the molecular level. It is not known whether applied treatments cause side effects. Causes of death of the patients are unknown, and causes of death of the patients were not specified in other studies. The study did not have performance status, quality of life, and toxicity information.

Searching for the management of patients with LGG continues. Changes at the molecular level have become increasingly important. Using these genetic changes rather than traditional risk scoring, treatment algorithms are determined. World Health Organization has also reviewed classification of glial tumors by considering genetic changes. In the future, there may be changes in the treatment of patients with LGG with the risk determined according to molecular changes, long-term results of the treatments arranged accordingly, and emergence of other genetic changes that affect the prognosis. However, despite advances in diagnosis, there are limited options for treatment. With the changes detected at the molecular level, there is a need to develop new treatment options.

References

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
3. Oberheim Bush NA, Chang S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *Journal of oncology practice.* 2016;12(12):1235-41.
4. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases. *Journal of neurosurgery.* 2013;118(6):1157-68.
5. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Parney IF, Laack NN. Patterns of care and treatment outcomes in older adults with low grade glioma: a 50-year experience. *Journal of neuro-oncology.* 2017;133(2):339-46.
6. Sepúlveda-Sánchez J, Langa JM, Arráez M, Fuster J, Laín AH, Reynés G, et al. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clinical and Translational Oncology.* 2018;20(1):3-15.
7. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *The New England journal of medicine.* 2015;372(26):2481-98.
8. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. 2008.
9. Pignatti F, Van Den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20(8):2076-84.
10. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England journal of medicine.* 2016;374(14):1344-55.
11. Mandonnet E, Duffau H, Bauchet L. A new tool for grade II glioma studies: plotting cumulative time with quality of life versus time to malignant transformation. *J Neurooncol.* 2012;106(1):213-5.

SÖZEL BİLDİRİLER

12. Stubblefield MD, O'Dell MW. Synopsis of Clinical Oncology: Demos Medical Publishing; 2010.
13. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2011;81(1):218-24.
14. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-oncology*. 2017;19(suppl_5):v1-v88.
15. Lanman TA, Compton JN, Carroll KT, Hirshman BR, Ali MA, Lochte B, et al. Survival patterns of oligoastrocytoma patients: A surveillance, epidemiology and end results (SEER) based analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2018;11:70-5.
16. Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults: a review. *Journal of neurosurgery*. 2011:1-18.
17. Youland RS, Khwaja SS, Schomas DA, Keating GF, Wetjen NM, Laack NN. Prognostic factors and survival patterns in pediatric low-grade gliomas over 4 decades. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013;35(3):197-205.
18. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology*. 2009;73(24):2093-8.
19. Etxaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Muñoz A, Ramirez JL, et al. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(2):273-84.
20. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Jennifer SY, et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2017.
21. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008;63(4):700-8.
22. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1338-45.
23. Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama*. 2012;308(18):1881-8.
24. Jakola AS, Unsgård G, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Losvik OK, et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(12):2227-35.
25. Wijnenga MM, Mattni T, French PJ, Rutten G-J, Leenstra S, Kloet F, et al. Does early resection of presumed low-grade glioma improve survival? A clinical perspective. *Journal of neuro-oncology*. 2017;133(1):137-46.
26. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, et al. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer*. 1994;73(7):1937-45.
27. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(5):735-45.
28. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103(6):1227-33.
29. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*. 1997;79(7):1381-93.
30. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
31. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2499-508.
32. Network CGAR. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2481-98.

SÖZEL BİLDİRİLER

33. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro-oncology*. 2013;15(4):469-79.
34. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta neuropathologica*. 2012;124(5):615-25.
35. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(15):3133-8.
36. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(1):330-7.
37. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1344-55.
38. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 2010;75(17):1560-6.
39. Andronesi OC, Rapalino O, Gerstner E, Chi A, Batchelor TT, Cahill DP, et al. Detection of oncogenic IDH1 mutations using magnetic resonance spectroscopy of 2-hydroxyglutarate. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(9):3659-63.
40. Van den Bent M, Afra D, De Witte O, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9490):985-90.
41. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(1):10-7.
42. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery*. 1992;31(4):636-42.
43. Vertosick Jr FT, Selker RG, Arena VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*. 1991;28(4):496-501.
44. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2015;91(3):497-504.
45. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgery-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. 2008.
46. Youland RS, Brown PD, Giannini C, Parney IF, Uhm JH, Laack NN. Adult Low-grade Glioma 19-year Experience at a Single Institution. *American journal of clinical oncology*. 2013;36(6):612.

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Characteristic	N (%)
Age of diagnosis (<40 years)	69 (58.7)
Gender (female)	97 (51.3)
Location of tumor	
Frontal	69 (36.5)
Temporal	29 (15.3)
Parietal	15 (7.9)
Occipital	3 (1.6)
+1 lobe	55 (29.1)
Other	19 (9.5)
Diameter of tumor (N=58) (≥ 6 cm)	11 (19.0)
Neurological deficit (N=131)	5 (3.8)
Crossing the midline (N=115)	20 (17.4)
Grade (n=172)	
I	8 (4.7)
II	155 (90.1)
Could not be determined	9 (5.2)
Histology (n=177)	
Oligodendroglioma	97 (54.8)
Astrocytoma	50 (28.2)
Oligoastrocytoma	28 (15.8)
Not otherwise specified	2 (1.2)
IDH1 mutation (n=53)	44 (83.0)
TP53 mutation (n=100)	44 (44.0)
1p/19q co-deletion (n=19)	11 (57.9)
Surgical resection	165 (87.3)
Extent of surgery (n=165)	
Total	41 (24.8)
Subtotal	79 (47.9)
Unknown	45 (27.3)
Adjuvant or primary therapy	
RT	110 (58.2)
CT ^a	10 (5.3)
No adjuvant therapy	53 (28.0)
Unknown	26 (13.8)
RT indication (n=152)	
Adjuvant	78 (51.0)
Post-relapse	43 (28.1)
Primary	10 (6.5)
Adjuvant and post-relapse	19 (12.4)
Primary and post-relapse	3 (2.0)

SÖZEL BİLDİRİLER

Characteristic	N (%)
CT indication (n=88)	
Adjuvant	7 (8.0)
Post-relapse	78 (88.6)
Primary	1 (1.1)
Adjuvant and post-relapse	2 (2.3)
Relapse	
Present	111 (58.7)
Absent	53 (28.0)
Unknown	24 (12.7)
No progression-free period	1 (0.5)
Relapse Grade	
To the same grade	33 (29.7)
To high grade	61 (54.9)
Unknown	17 (15.4)
Therapy after relapse	
RT	9 (8.3)
CT	16 (14.7)
Surgery	8 (7.3)
CRT	26 (23.9)
Surgery + other therapies	41 (37.6)
Unknown	9 (8.3)
Remission	
Present	94 (49.7)
Absent	61 (32.3)
Unknown	34 (18.0)
Death	76 (40.2)

^aAll patients receiving chemotherapy also received radiotherapy. IDH: Isocitrate Dehydrogenase, TP53: Tumor Protein 53, RT: Radiotherapy, CT: Chemotherapy, CRT: Chemoradiotherapy

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 2: Characteristics Affecting Relapse and Remission

Characteristic	Relapse			Remission		
	Present (N,%)	Absent (N,%)	P	Present (N,%)	Absent (N,%)	P
Gender (female)	56 (50.9)	27 (50.0)	0.78	49 (52.1)	30 (49.2)	0.72
Age of diagnosis (<40 years)	66 (61.7)	28 (57.1)	0.45	50 (56.2)	39 (67.2)	0.18
Diameter of tumor (≥ 6 cm)	7 (21.9)	3 (16.7)	0.72	7 (18.4)	3 (27.3)	0.67
Insular involvement	20 (16.8)	15 (27.8)	0.19	22 (23.4)	13 (21.7)	0.80
Location of tumor			0.26			0.02
Frontal ^a	38 (38.8)	23 (47.9)		40 (48.2)	15 (27.3)	
Temporal ^b	19 (19.4)	6 (12.5)		10 (12.0)	16 (29.1)	
Parietal ^c	11 (11.2)	2 (4.2)		5 (6.0)	7 (12.7)	
+1 lobe ^d	30 (30.6)	17 (35.4)		28 (33.7)	17 (30.9)	
Neurological deficit	3 (3.7)	0 (0)	0.55	1 (1.4)	2 (5.0)	0.29
Crossing the midline	8 (11.8)	8 (22.2)	0.16	11 (16.9)	6 (17.1)	0.97
Surgery	99 (91.7)	49 (92.5)	0.82	86 (92.5)	53 (89.8)	0.57
Extent of surgery (total)	24 (32.9)	13 (36.1)	0.85	24 (36.9)	9 (25.0)	0.22
Grade			0.78			0.39
I	4 (3.9)	1 (2.1)		3 (3.5)	2 (3.6)	
II	93 (90.3)	44 (93.6)		77 (90.6)	50 (90.9)	
Could not be determined	6 (5.8)	2 (4.3)		5 (5.9)	3 (5.5)	
Histology			0.04			0.06
Oligodendroglioma ^a	57 (56.4)	30 (57.7)		54 (60.7)	29 (52.7)	
Astrocytoma ^b	23 (22.8)	19 (36.5)		27 (30.3)	13 (23.6)	
Oligoastrocytoma ^c	21 (20.8)	3 (5.8)		8 (9.0)	13 (23.6)	
IDH1 mutation	12 (80.0)	23 (92.0)	0.34	29 (90.1)	6 (75.0)	0.25
TP53 mutation	27 (50.9)	12 (37.5)	0.16	22 (40.7)	13 (50.0)	0.43
1p/19q co-deletion	6 (54.5)	5 (71.4)	0.63	9 (75.0)	2 (33.3)	0.14
Adjuvant therapy	63 (59.4)	39 (79.6)	0.01	55 (65.5)	42 (70.0)	0.44
Relapse Grade (higher)	-	-		16 (43.2)	37 (78.7)	0.001
Therapy after relapse						0.12
RT	-	-		3 (7.9)	3 (5.8)	
CT	-	-		5 (13.2)	9 (17.3)	
Surgery	-	-		6 (15.8)	2 (3.8)	
CRT	-	-		6 (15.8)	18 (34.6)	
Surgery + other therapies	-	-		18 (47.4)	20 (38.5)	

Bonferroni test for location of tumor in remission: P for a-b=0.004, P for a-c= 0.046, P for a-d=0.26, P for b-c=0.85, P for b-d=0.06, P for c-d=0.20. Bonferroni test for histology in relapse: P for a-b=0.24, P for a-c= 0.047, P for b-c=0.01. Bonferroni test for histology in remission: P for a-b=0.79, P for a-c= 0.03, P for b-c=0.03. IDH: Isocitrate Dehydrogenase, TP53: Tumor Protein 53, RT: Radiotherapy, CT: Chemotherapy, CRT: Chemoradiotherapy.

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 3: Multivariate Regression Analysis of Factors Affecting Relapse and Remission

Relapse		
Characteristic	OR (95% CI)	P
Oligoastrocytoma	3.5 (1.0-12.7)	0.06
No adjuvant therapy	2.6 (1.1-5.9)	0.02
Remission		
Characteristic	OR (95% CI)	P
No oligoastrocytoma	2.9 (0.6-13.9)	0.18
Low relapse grade	7.3 (1.5-34.1)	0.01
Frontal lobe	7.4 (1.6-33.2)	0.01

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 4: Characteristics Affecting Overall Survival and Progression-Free Survival

Characteristic	Overall Survival		Progression-Free Survival	
	Year (95% CI)	P	Year (95% CI)	P
Age of diagnosis		0.47		0.05
< 40 years	10.5 (8.0-13.0)		4.1 (3.0-5.1)	
≥ 40 years	12.0 (7.9-16.2)		6.7 (3.1-10.3)	
Gender		0.98		0.44
Male	12.9 (8.6-17.2)		5.3 (3.0-7.6)	
Female	10.5 (9.0-12.0)		4.2 (3.8-4.5)	
Diameter of tumor		0.91		0.18
< 6 cm	12.9 (10.2-15.6)		5.3 (1.9-8.8)	
≥ 6 cm	10.8 ^a (1.2-8.3)		3.9 (1.9-5.9)	
Insular involvement		0.62		0.02
Present	12.0 (6.8-17.3)		5.8 (3.7-7.8)	
Absent	10.5 (9.3-11.7)		4.0 (3.0-5.0)	
Location of tumor		0.71		0.08
Frontal	10.5 (7.0-14.0)		3.8 (3.0-4.7)	
Temporal	9.3 (5.2-13.5)		6.6 (3.4-9.7)	
Parietal	13.5 ^a (1.8-9.8)		4.0 (2.5-5.5)	
+1 lobes	10.1 (7.1-13.1)		5.8 (4.6-6.9)	
Neurological deficit		0.25		0.51
Present	5.5 (0.90-10.2)		3.0 (0.6-6.6)	
Absent	10.1 (8.5-11.7)		4.2 (2.9-5.4)	
Crossing the midline		0.73		0.30
Present	9.1 (4.2-14.0)		4.1 (1.6-6.5)	
Absent	10.8 (8.0-13.6)		4.1 (0.5-5.0)	
Surgical resection		0.24		0.18
Present	10.6 (8.9-12.2)		4.8 (3.7-6.0)	
Absent	7.7 (7.0-8.4)		4.2 (0.8-7.6)	
Extent of surgery		0.89		0.13
Total	11.6 (6.6-17.4)		3.3 (1.7-4.8)	
Subtotal	13.2 (8.8-11.4)		4.8 (3.1-6.5)	
Grade		0.01		0.03
I	15.1 (8.2-21.9)		5.0 (0.1-12.8)	
II	10.4 (9.7-11.4)		5.3 (4.0-6.7)	
Could not be determined	4.8 (4.2-5.3)		1.6 (0.1-4.5)	
Histology		0.01		0.01
Astrocytoma	10.5 (8.8-12.1)		5.7 (4.3-7.0)	
Oligodendroglioma	14.6 (8.2-20.0)		5.7 (3.2-8.2)	
Oligoastrocytoma	9.4 (4.3-11.3)		3.3 (2.9-3.6)	
IDH1 mutation		0.07		<0.01
Present	12.4 ^a (10.6-14.2)		4.6 (1.5-7.6)	
Absent	4.9 ^a (4.0-5.8)		1.6 ^a (0.6-2.6)	
TP53 mutation		0.62		0.01
Present	9.7 ^a (8.0-11.4)		2.7 (2.2-3.1)	
Absent	10.3 ^a (8.8-11.7)		5.7 (4.2-7.2)	

SÖZEL BİLDİRİLER

Characteristic	Overall Survival		Progression-Free Survival	
	Year (95% CI)	P	Year (95% CI)	P
1p/19q co-deletion		0.15		0.36
Present	8.4 ^a (6.8-10.0)		3.0 (2.8-3.2)	
Absent	6.7 (4.1-9.3)		3.5 (1.9-5.1)	
Adjuvant therapy		0.19		0.03
Present	9.3 (7.0-11.7)		5.7 (4.4-6.9)	
Absent	12.0 (8.0-16.1)		3.3 (2.1-4.4)	
Relapse		0.37		-
Present	10.4 (9.1-11.8)		-	
Absent	15.1 (7.1-23.1)		-	
Relapse Grade		<0.001		-
Same	20.1 ^a (14.9-25.3)		-	
Higher	9.1 (5.8-12.4)		-	
Therapy After Relapse		0.73		-
RT	10.4 (6.3-14.5)		-	
CT	14.1 (3.5-24.7)		-	
Surgery	11.0 ^a (7.9-14.2)		-	
CRT	9.1 (6.7-11.6)		-	
Surgery + other therapies	10.6 (7.2-14.0)		-	
Remission		<0.001		-
Absent	7.5 (6.7-8.4)		-	
Present	15.1 (11.3-18.9)		-	

^aThe median value could not be used because 50% mortality rate could not be achieved. Therefore, the mean value was used. IDH: Isocitrate Dehydrogenase, TP53: Tumor Protein 53, RT: Radiotherapy, CT: Chemotherapy, CRT: Chemoradiotherapy

Table 5. Cox Regression Analysis of Factors Affecting Overall Survival and Progression-Free Survival

Overall Survival		
Characteristic	OR (95% CI)	P
Grade could not be determined	22.5 (3.8-133.4)	0.001
Astrocytoma-Oligoastrocytoma	1.6 (0.8-3.4)	0,19
Higher grade relapse	2.6 (0.9-7.1)	0,07
Absence of remission	2.8 (1.1-7.1)	0,04
Progression-Free Survival		
Characteristic	OR (95% CI)	P
Absence of IDH1 mutation	21.2 (3.1-142.6)	0.002
Presence of TP53 mutation	3.5 (0.9-13.1)	0.06

IDH: Isocitrate Dehydrogenase, TP53: Tumor Protein 53

SÖZEL BİLDİRİLER

S-17

AĞRILI HASTADA PRATİK ÖNERİLER: ALFA LİPOİK ASİT

SERDAR CEYLAN

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

Alfa lipoik asit (ALA) tiyoasetik asit olarak da bilinir ve mitokondriyal enerji metabolizması için gerekli moleküllerden biridir. Askorbik asit ve glutatyon gibi antioksidanların ve antioksidan enzimlerin artmasına yardımcı olur (1). Düşük toksisiteye sahip olan ALA farklı hastalıkların ağrı semptomlarının tedavisindeki faydaları birçok randomize kontrollü çalışmada araştırılmıştır. En çok çalışma yapılan hastalar diyabetik polinöropatiye bağlı gelişen ağrısı olan hasta grubudur. Diyabetik polinöropati, çok sık görülen bir periferik nöropatik ağrı türüdür ve yönetilmesi zor olan kronik ağrıya neden olabilir. Diyabetik nöropatide rol oynayan patogenetik mekanizmalar şunlardır: Sorbitol birikimine yol açan polioll yolu boyunca artan akış, miyo-inositolde azalma ve buna bağlı olarak azalan Na⁺-K⁺-ATPase aktivitesi; endonöral mikrovasküler hasar ve artan oksijen serbest radikal aktivitesi ile nitrik oksit inaktivasyonuna bağlı hipoksi. Alfa lipoik asit, çoklu antioksidan özellikleri sayesinde periferik diyabetik nöropati üzerinde olumlu etkiler yapmaktadır. Alfa-lipoik asit ile tedavi, önemli bir endojen antioksidan olan indirgenmiş glutatyonu artırır. Alfa lipoik asidin diyabetik polinöropatik ağrıda kullanımına dair randomize kontrollü çalışmalar dahil edilerek meta-analizler yapılmıştır. 2022 yılında yayımlanan meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında, ALA tedavisi toplam semptom skorunu azaltmaktadır. Alt grup analizi sonucunda, ALA ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla ani batıcı ağrı, yanma, parestezi ve uyuşma şikayetlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, intravenöz ve oral her iki uygulama yolu da toplam semptom skorunu azaltmıştır (2). Bu meta-analiz sonucunda da önceki veriler desteklenerek diyabetik polinöropatik ağrının tedavisinde ALA'nın kullanılması gerektiği belirtilmiştir.

Alfa lipoik asit diğer ağrı ilişkili hastalıklarla ilgili verileri incelendiğinde karpal tünel sendromu, migren, fibromyalji, yanık ağzı sendromu gibi hastalıklara sahip katılımcılarla yapıldığı görülmektedir. Karpal tünel sendromu olan hastalarda ağrının gece ve gündüz şiddeti ALA ve plasebo alan gruplar arasında iki aylık tedavi sonrasında karşılaştırılmıştır. Alfa lipoik asit alan grupta gece ve gündüz ağrı şiddetleri azalırken plasebo alan grupta ise artmıştır (3). Migren hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmada ALA ile aylık migren atağı sayısında, baş ağrısı şiddetine, bulantı/kusma ile geçen gün sayısında, akut ağrı nedeni ile alınan ilaç sayısında ve baş ağrısı süresinde plaseboya göre olumlu fark oluşmamıştır. Buna karşın atak sıklığı, baş ağrısı olan gün sayısı ve baş ağrısı şiddeti ALA ile tedavi edilen grupta tedaviye başlanmadan önceki duruma göre azalmıştır (4). Yanık ağız sendromu ALA'nın etkilerinin değerlendirildiği bir başka ağrılı hastalıktır. Açık bir neden olmaksızın ağızda devam eden veya tekrarlayan yanmanın olduğu bu hastalıkta ALA tedavisinin plaseboya karşı üstünlüğü olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5, 6). Nedeni bilinmeyen ağrıya sahip hastaların ALA ile tedavi edilmesi üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmada plaseboya karşı ağrı skorlarında üstünlük göstermiştir (7).

Fibromyalji hastalarının ağrı tedavisinde ALA ve plasebo tedavileri arasındaki etki farkı IMPALA çalışmasında karşılaştırılmıştır. Alfa lipoik asidin plaseboya karşı ağrıyı azaltmada üstünlüğü gösterilememiştir (8). Kemoterapiye (oksaliplatin ya da sisplatin) sekonder periferik nöropati tedavisinde de ALA'nın plaseboya karşı en kötü ağrı, ortalama ağrı ve ağrıların aktiviteleri engelleme skorlarında üstünlüğü saptanmamıştır. (9).

Sonuç olarak ALA diyabetik polinöropatik ağrısı olan hastalarda kullanılması randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ile desteklenmektedir. Diğer ağrı ilişkili hastalıklarla ilgili veriler kısıtlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular

SÖZEL BİLDİRİLER

mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1790(10):1149-60.

2. Cassanego G, Rodrigues P, De Freitas Bauermann L, Trevisan G. Evaluation of the analgesic effect of α -lipoic acid in treating pain disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2022;177:106075.
3. Passiatore M, Perna A, De-Vitis R, Taccardo G. The Use of Alfa-Lipoic Acid-R (ALA-R) in Patients with Mild-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Open Label Prospective Study. *Malaysian orthopaedic journal*. 2020;14(1):1-6.
4. Magis D, Ambrosini A, Sándor P, Jacquy J, Laloux P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007;47(1):52-7.
5. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *Journal of oral rehabilitation*. 2009;36(1):52-7.
6. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2015;20(4):e435-40.
7. Esposito C, Ugo Garzarella E, Santarcangelo C, Di Minno A, Dacrema M, Sacchi R, et al. Safety and efficacy of alpha-lipoic acid oral supplementation in the reduction of pain with unknown etiology: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2021;144:112308.
8. Gilron I, Robb S, Tu D, Holden R, Towheed T, Ziegler D, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of alpha-lipoic acid for the treatment of fibromyalgia pain: the IMPALA trial. *Pain*. 2021;162(2):561-8.
9. Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(5):1223-31.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-18 ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ

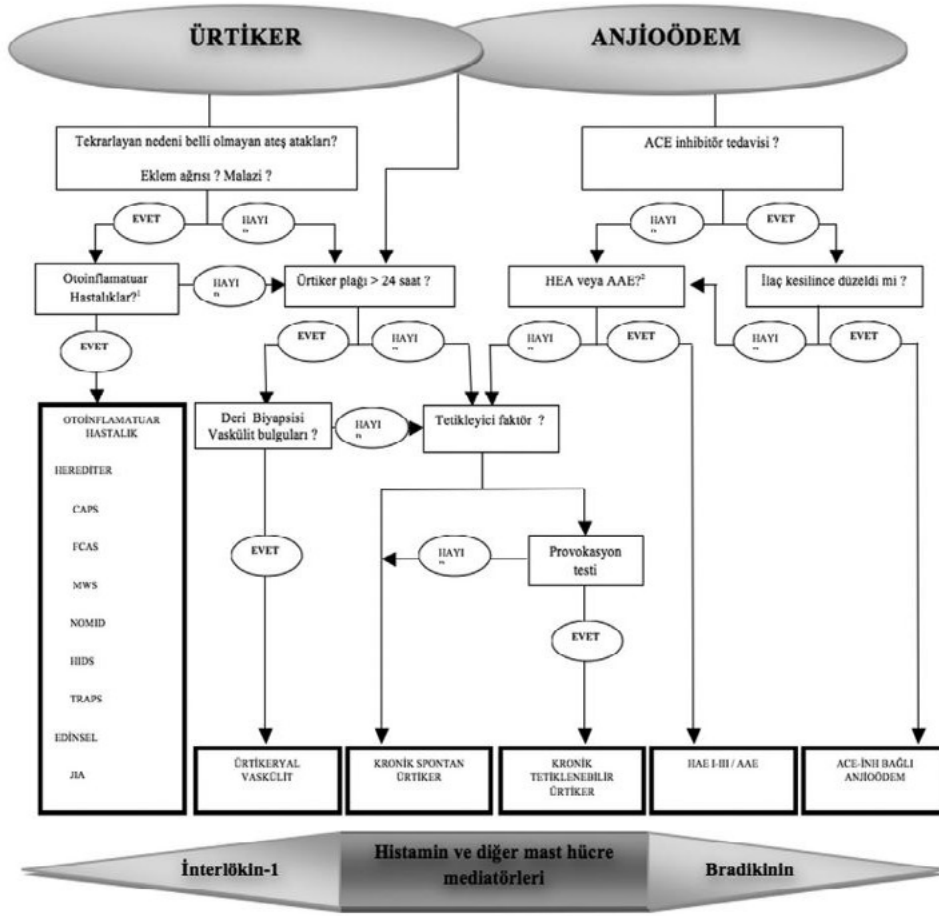
EBRU ÖZDEMİR

MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ERİŞKİN ALLERJİ VE İMMUNOLOJİ BÖLÜMÜ

Ürtiker ani başlayan, deriden kabarık, pembe kırmızı renkte, sınırları belirgin, çeşitli şekil ve büyüklükte olabilen kaşıntılı deri lezyonlarıdır. Ürtikere dermis veya subkutan tutulumuna bağlı olan anjioödem (AÖ) eşlik edebilir. Hastaların yarısında sadece ürtiker görülürken, %40'ında ürtiker ve AÖ beraber, %10'unda ise AÖ tek başına bulunur. Ürtiker 30 dak-24 saat içinde bir yerden kaybolur, başka yerde tekrarlar. Halk arasında kurdeşen, dabaz olarak da bilinir. Altı haftadan kısa süren klinik tablolar akut ürtiker (AÜ), altı hafta ya da daha uzun süren klinik tablolar ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar için epizodik KÜ tanımı kullanılır. KÜ kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak sınıflanır. Kronik uyarılabilir ürtikerin semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, titreşim anjioödem, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve temas ürtikeri gibi alt grupları vardır. İnsanların yaklaşık %15-20'sinin yaşamlarının belli bir döneminde AÜ atağı geçirdiği belirlenmiştir. KÜ en sık 20-40 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülmektedir. KÜ dünya genelinde insanların yaklaşık %1'ini etkilemektedir (%0.5-5). KÜ olan bireylerin 2/3'ü KSÜ, yaklaşık 1/3'ü ise fiziksel (uyarılabilir) ürtiker olarak bildirilmektedir. Patogenezi primer hücreler mast hücresi ve bazofil hücreleridir. Mast hücreleri tüm vücutta özellikle subkutan dokuda bulunmaktadır. Mast hücre aktivasyonundan sonra 10 dakikadan daha az sürede; histamin, triptaz, daha sonra LT-C₄, PG-D₂ salınır. Bu mediatörler vazodilatasyon, plazmanın postkapiller venüllerden subkutan ve intradermal alana sızmasına ve kaşıntıya neden olur. TNF- α , IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin salınımı daha geç (4-8 saat) olur. Bu mediatörler de lezyonların daha uzun sürmesine neden olurlar. KSÜ'lü olguların %50'sinde etioloji bulunmamaktadır. İlaçlar (NSAİİ, antibiyotikler, ACE inhibitörleri, radyokontrast maddeler...), gıda ve gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar, otoimmünite ve kronik enflamasyon ile seyreden hastalıklar (tiroidit, gastrit, bağ dokusu hastalıkları...), malignite (lösemi, lenfoma, miyelom...), inhalan alerjenler, sigara, ortopedik ve dental implant ve protezler, stres, depresyon, anksiyete ürtikere neden olabilir. AÜ'de herhangi bir rutin tanısız tetkikin yapılması gerekli değildir. KÜ tanısı için tam kan sayımı, sedim, crp gibi rutin tanısız tetkikler yapılabilir. Şüpheli ilaçların kesilmesi önerilir. Öyküye dayalı ileri tanısız tetkikler yapılabilir. Ayırıcı tanıda özellikle ürtikeryal vaskülit, herediter AÖ ve otoenflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Hastalarda ateş, artralji, artrit, sedimantasyon artışı, hipokomplementemi, dolaşan immün kompleksler bulunabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Ürtiker sadece AÖ ile seyrediyor, beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış AÖ dışlanmalıdır. Otoenflamatuvar hastalıklarda yirmi dört saate kadar süren ürtikeryal ve/veya makülopapüler döküntüler (kaşıntılı/kaşıntısız), yirmi yaş öncesi başlangıç, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, histopatolojide nötrofil baskınlığı, sistemik amiloidoz eğilimi olur. Tedavide yapılması gereken nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesidir. Ürtikeri tetikleyebilecek etmenlerden sakınılması (yoğun egzersiz, kuvvetli kurulanma, alkol, NSAİİ, yorgunluk, stres, sigara...) önerilir. Antihistaminler (H1 reseptör blokerleri) tedavinin başlıca ilaçlarıdır. İkinci kuşak antihistaminler önce standart dozunda başlanır, yetersiz olduğu hastalarda dozun 4 katına kadar artırılması önerilir. Semptomlar kontrol edilemiyorsa son kullanılan dozda başka bir ikinci kuşak antihistamine geçilir. İhtiyaç halinde değil, her gün düzenli kullanılması önerilir. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA, montelukast); ürtikerde etkinliği net değildir, ancak ikinci kuşak antihistaminlerle kombinasyon tedavilerinde etkili bulan çalışmalar da vardır. Topikal steroidler önerilmemektedir. Oral steroidler, 10 günü geçmeyecek şekilde, akut ürtiker ve kronik ürtikerin akut alevlenmesinde önerilebilir. H₂ reseptör antagonistleri önerilmemektedir. Omalizumab: IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikorudur. İkinci kuşak antihistamine yeterli yanıt olmadığında tedavi algoritmasında ikinci sırada yer alan onaylı ve etkin tek tedavi seçeneğidir. 4 haftada bir 300 mg subkutan olarak uygulanır. 300 mg 6 ay süreyle, yanıt yoksa;

SÖZEL BİLDİRİLER

600 mg/2 hafta dozuna yükseltilebilir. AÜ'de ikinci kuşak antihistaminler 3-4 hafta boyunca düzenli kullanılmalıdır. Hızlı etki istendiğinde veya sadece acil şartlarında birinci kuşak antihistaminlerin (feniramin maleat) parenteral formu yavaş IV veya IM kullanılmaktadır.



S-19

IN-HOSPITAL AND POST-DISCHARGE OUTCOMES OF SEVERE HYPERKALEMIA

ERCAN TÜRKMEN¹, MAHMUT ALTINDAL², FATİH ÇALIŞKAN³,
MELİH AKPUNAR⁴, YUSUF CAN AYGÜL⁴

1. MEDICAL DOCTOR, DIVISION OF NEPHROLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, SAMSUN/TURKIYE
2. ASSOCIATE PROFESSOR, DIVISION OF NEPHROLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ALTINBAŞ UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, ISTANBUL/TURKIYE
3. MEDICAL DOCTOR, DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE, ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, SAMSUN/TURKIYE
4. DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, SAMSUN/TURKIYE

Introduction: Severe hyperkalemia (serum potassium >6.5 mEq/L) is a potentially fatal electrolyte disorder that frequently requires inpatient management. The present study aimed to examine in-hospital and post-discharge outcomes among patients with severe hyperkalemia.

Material and methods: A total of 250 patients who were admitted with severe hyperkalemia between 2018 and 2021 were included in the study. Demographic and baseline laboratory features, comorbid diseases, treatments, and hyperkalemia episodes before admission were obtained retrospectively from their medical records (Table1). In-hospital and post-discharge outcomes and hyperkalemia recurrences were recorded.

Results: Hypertension and chronic kidney disease (CKD) were the most common co-existing disorders. Serum potassium (S_K) levels normalized in 78% of the patients during the in-hospital stay. The in-hospital mortality rate was 33.2%. Malignancy, acute kidney injury (AKI) on normal basal kidney function (not on CKD), failure of correction of S_K , and intensive care unit need were significantly associated with mortality (Table2). The reduction in mortality rate was blunted when correction of S_K is carried out by dialysis (Table3). The post-discharge mortality rate was 30.5% after a median follow-up of 25 months (Figure). Post-discharge recurrent episodes of hyperkalemia were observed in 35.9% and 39.5% of patients within 6 and 12 months, respectively.

Conclusion: In spite of meticulous care, among patients with severe hyperkalemia, in-hospital and post-discharge mortality and post-discharge readmission rates are unacceptably high. Comorbid disorders, baseline kidney function when AKI occurs, and the way of correction of S_K significantly affects the inpatient mortality rate. Future work should focus on finding the best practice measures to reach better outcomes.

Keywords: Dialysis, hyperkalemia, in-hospital mortality, recurrence

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study population

Age, years	68	(19-96)*
Sex, male, n (%)	151	(60.4)
Kidney function and electrolytes		
Potassium, mEq/L	7.0	(6.5-9.5)
Sodium, mEq/L	136	(112-148)
Creatinine, mg/dL	3.3	(0.7-28.2)
Calcium, mg/dL	8.4	(5.0-11.7)
Bicarbonate, mEq/L	17	(3.0-31)
AKI on CKD	42	(16.8)
AKI on NKF	80	(32.0)
CKD, n (%)	134	(53.6)
Stage I-II	9	(3.6)
Stage III	21	(8.4)
Stage IV	24	(9.6)
Stage V	28	(11.2)
Stage V HD	52	(20.8)
Comorbidities and associated disorders		
Diabetes mellitus, n (%)	95	(38.0)
Hypertension, n (%)	160	(64.0)
Coronary artery disease, n (%)	56	(22.4)
Heart failure, n (%)	63	(25.2)
Chronic liver disease, n (%)	13	(5.2)
Malignancy, n (%)	57	(22.8)
Sepsis, n (%)	37	(14.8)
Drugs used before admission		
RAAS blocker, n (%)	120	(48.0)
ACEi	93	(37.2)
ARB	27	(10.8)
MRA, n (%)	54	(21.6)
Beta blockers, n (%)	92	(36.8)
ECG findings attributed to hyperkalemia, n (%)	90	(36.0)
PESK within the last 12 months, n (%)	106	(42.4)

* Median (min-max); AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; NKF, normal kidney function; HD, hemodialysis; RAAS, renin angiotensin aldosterone blocker; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ECG, Electrocardiogram; PESK, previous episode of severe hyperkalemia

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with in-hospital mortality

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with in-hospital mortality

Variable	Unadjusted OR	(95% CI)	p	Adjusted OR	(95% CI)	p
Age	0.99	0.98-1.01	0.679			
Male gender	1.15	0.67-1.98	0.608			
Serum K	0.98	0.62-1.53	0.924			
Serum sodium	0.97	0.93-1.01	0.218			
Serum calcium	0.58	0.42-0.79	0.001*	0.69	0.47-1.00	0.054
Serum creatinine	0.96	0.89-1.03	0.283			
Serum HCO ₃	1.13	0.47-2.70	0.779			
Hypertension	0.50	0.29-0.85	0.011*	0.62	0.28-1.36	0.235
Coronary artery disease	0.68	0.35-1.31	0.249			
Diabetes mellitus	0.60	0.34-1.05	0.072			
Heart failure	0.67	0.36-1.27	0.227			
Chronic liver disease	2.47	0.80-7.60	0.115			
AKI	2.38	1.39-4.09	0.002*			
AKI on NKF	3.20	1.83-5.60	<0.001*	3.25	1.08-9.80	0.036*
AKI on CKD	1.00	0.50-2.03	0.984			
CKD	0.46	0.27-0.79	0.005*	1.87	0.64-5.42	0.248
ESKD on dialysis	0.70	0.36-1.35	0.292			
Malignancy	2.93	1.60-5.39	0.001*	2.56	1.16-5.62	0.019*
Sepsis	4.81	2.30-10.08	<0.001*	1.98	0.74-5.28	0.170
MRA use	0.64	0.32-1.26	0.202			
RAAS blocker use	0.56	0.33-0.96	0.036*	0.86	0.40-1.87	0.705
Beta-blocker use	0.96	0.55-1.66	0.880			
Positive ECG findings	1.36	0.79-2.34	0.264			
Failure of correction of S _K	6.65	3.46-12.79	<0.001*	4.95	2.28-10.73	<0.001*
Correction of S _K with dialysis	0.714	0.41-1.22	0.220			
ICU need	7.29	3.80-13.99	<0.001*	7.77	3.54-17.05	<0.001*
PESK within 12 months	1.00	0.59-1.71	0.980			

*p<0.05; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; NKF, normal kidney function; ESKD, end-stage kidney disease; RAAS, renin angiotensin aldosterone blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ECG: electrocardiogram; SK, serum potassium; ICU, intensive care unit; PESK, previous episode of severe hyperkalemia

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 3. Correction of serum potassium and mortality

	<i>Died in the hospital (n=83)</i>	<i>Survived discharge (n=167)</i>	p
<i>Failure to correct S_K</i>	37 (44.6)	18 (10.8)	<0.001*
<i>Correction of S_K with medications only</i>	15 (18.1)	73 (43.7)	<0.001*
<i>Correction of S_K with dialysis</i>	31 (37.3)	76 (45.5)	0.219

* S_K , Serum potassium.

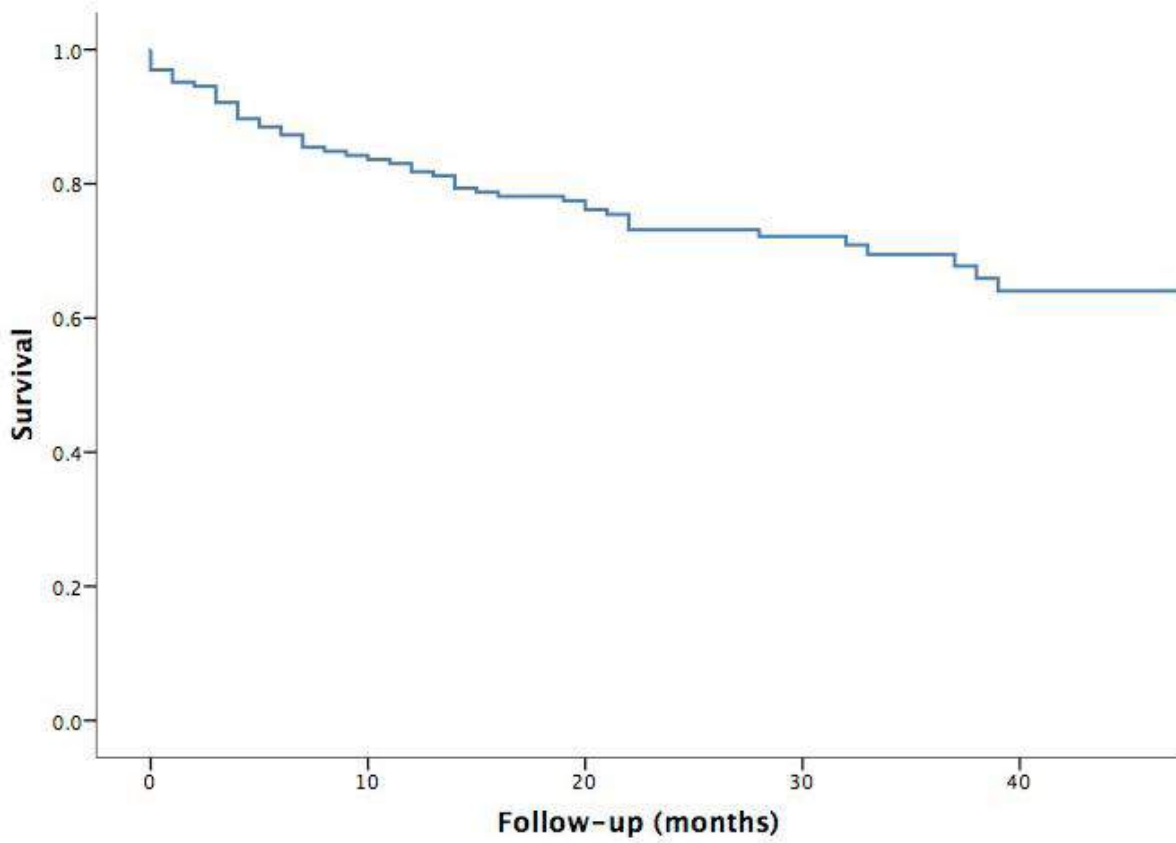


Figure. Post-discharge survival in patients with severe hyperkalemia

S-20 ANTIRESORPTIVE THERAPIES FOR OSTEOPOROSIS IN OLDER WOMEN

EYYÜP MURAT EFENDİOĞLU, ZEYNEL ABİDİN ÖZTÜRK

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

Abstract

Objectives: We aimed to compare the effectiveness of alendronate, zoledronic acid, and denosumab in elderly osteoporotic women.

Methods: This retrospective study included 317 elderly women with osteoporosis, aged 65 years and older, who applied to a geriatrics outpatient clinic. The number of patients receiving alendronate, zoledronic acid, and denosumab was 98, 101, and 118, respectively. Bone mineral density (BMD) was measured at baseline and 24th month by performing dual-energy x-ray absorptiometry scans.

Results: The comorbidities and laboratory analysis results of the patients were similar. The percentage change in lumbar BMD in the alendronate, zoledronic acid, and denosumab groups was 3.67%, 4.24%, and 3.61%, while the percentage change in femoral neck BMD was 3.30%, 2.95%, and 3.67%, respectively. There was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of the lumbar spine and femoral neck BMD changes.

Conclusion: This study has shown that alendronate was not inferior to zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis in older women. The results of our study may guide osteoporosis treatment in elderly women.

Keywords: Older women, Osteoporosis, Alendronate, Zoledronic acid, Denosumab

Table 1. Socio-demographic characteristics and laboratory analysis results of the participants

	Treatment Subgroups			Total (n=317)	p
	Alendronate (n=98)	Zoledronate (n=101)	Denosumab (n=118)		
Age(years)#	68.7±4.6*	69.4±5.2	70.6±5.9*	69.6±5.4	0.031*
Age group					
65-74 years	89 (90.8%)	83 (82.2%)	90 (76.3%)	262 (82.6%)	0.058
75-84 years	9 (9.2%)	15 (14.9%)	23 (19.5%)	47 (14.8%)	
≥85 years	0 (0.0%)	3 (3.0%)	5 (4.2%)	8 (2.5%)	
Other Comorbidities					
Hypertension	42 (42.9%)	39 (38.6%)	54 (45.8%)	135 (42.6%)	0.565
Diabetes mellitus	24 (24.5%)	19 (18.8%)	25 (21.2%)	68 (21.5%)	0.619
Coronary artery disease	12 (12.2%)	15 (15.0%)	14 (11.9%)	41 (13.0%)	0.764
Asthma/COPD	8 (8.2%)	8 (7.9%)	9 (7.6%)	25 (7.9%)	0.989
Cancer	3 (3.1%)	7 (6.9%)	7 (5.9%)	17 (5.4%)	0.452
Glucocorticoid use	28 (28.6%)	18 (17.8%)	22 (18.6%)	68 (21.5%)	0.117
Serum 25-OH vitamin D (nmol/L) #	36.1±5.8	36.8±6.2	35.9±5.0	34.2±9.9	0.854
Parathyroid hormone (pg/ml) #	58.3±27.6	61.4±48.8	63.4±47.2	62.7±51.6	0.601
Serum calcium (mg/dl) #	9.7±0.6	9.7±0.5	9.7±0.6	9.7±0.6	0.894
Serum phosphorus (mg/dl) #	3.6±0.4	3.7±0.6	3.7±0.5	3.7±0.5	0.855
C-reactive protein (mg/dl) #	3.6±4.4	3.7±4.3	3.9±4.0	3.8±4.2	0.844
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)[†]	17	18	17	17	0.465
Serum creatinine (mg/dl) #	0.71±0.18	0.71±0.20	0.72±0.22	0.71±0.20	0.912

* p<0.05; #Data are presented as mean±SD; [†]Data are presented as median; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 2. Comparison of the DXA scan assessments of the treatment subgroups

	Treatment Subgroups			<i>p</i>	Total
	Alendronate	Zoledronate	Denosumab		
Lumbar spine					
Baseline BMD (g/cm ²) #	0.73±0.07	0.75±0.09	0.71±0.09*	0.001*	0.73±0.09
24th month BMD (g/cm ²) #	0.77±0.08	0.78±0.08	0.73±0.09*	<0.001*	0.76±0.09
BMD change (%) [†]	3.67	4.24	3.61	0.788	3.81
Femoral neck					
Baseline BMD (g/cm ²) #	0.60±0.08*	0.59±0.07	0.58±0.09*	0.121*	0.59±0.08
24th month BMD (g/cm ²) #	0.62±0.08	0.61±0.07	0.60±0.09	0.232	0.61±0.08
BMD change (%) [†]	3.30	2.95	3.67	0.509	3.12
Baseline major osteoporotic fracture risk (%)[†]	7.8	8.2	9.9	0.068	8.4
Baseline hip fracture risk (%)[†]	2.2*	2.4	3.2*	0.042*	2.55

*Significant at 0.05 level #Data are presented as mean±SD; †Data are presented as median; BMD, bone mineral density.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-22

HİPONATREMİ İLE SEYREDEN KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ OLGUSU

MUSTAFA ÇAM

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ AD

Özet: Kronik bir süreçte açığa çıkan, sonradan kazanılan (kalıtsal olmayan), immün sistemin rol aldığı periferik sinir sisteminin bir hastalığıdır. Hastalığın oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın immün sistemin dahil olduğu konusunda güçlü kanıtlar vardır. Akut başlangıçlı İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati'lerde hiponatremi gelişimi bilinen bir durumdur. Olgumuzda hiponatreminin ön planda olduğu, bu nedenle güç kaybının genel durum bozukluğu ve hiponatremiye bağlandığı Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati Olgusu anlatılmıştır.

Olgu: 72 yaşında erkek hasta bilinç bulanıklığı, el ve ayaklarda güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden şikayetlerinin COVID-19 sonrası geliştiği ve sodyum düşüklüğü nedeniyle başka merkezlerde tedavi edildiği öğrenildi. 6 aydır yatağa bağımlı olduğu ve destekli yaşadığı öğrenildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum değeri 120 mEq/L idi. Sodyum replasman tedavisine başlandı. Alt ekstremitelerde kas gücü bilateral 1/5 olup paraparezik idi. DTR global kayıptı. EMG ileti bloklarının eşlik ettiği duysal-motor liflerin etkilendiği demiyelinizan polinöropati ile uyumlu bulundu. BOS protein düzeyi yüksekti (46 mg/dl). Hastaya IVIG verildi. Kas gücünde kısmi artış olmasında rağmen sodyum düşüklüğü devam etti. 5 kür plazmaferez tedavisi sonrası Kas gücü 3+/5 saptandı. Sodyum düzeyleri 135-140 arasında seyretti. FTR egzersizlerine devam etmek üzere taburcu edildi.

Tartışma: Ana özelliği immün ilişkili demiyelinizasyon olan polinöropatiler, zaman, klinik ve farklı tedavilere cevap verme bakımından bir spektrum oluşturmaktadırlar. Hastamızda IVIG tedavisine kısmi yanıt alınmış, plazmaferez sonrası kliniği daha belirgin düzelmiştir. Bu spektrumda akut olan çok iyi bilinen Guillain Barre sendromundan, kronik olup asimetrik tutulumlara kadar çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. KİDP'nin başlangıç özelliği progresif (8 haftadan uzun süren), simetrik ekstremitelerde kuvvetsizliği ve duyu kusurudur. Hastalık ayrıca Guillain Barre'ye benzer klinik ile başlayabilir. Akut dönemde, hastalığın seyrine bakmaksızın bu durumun Guillain Barre mi yoksa KİDP'nin başlangıcı mı olduğunu anlamak mümkün değildir. GBS nedeni ile hospitalize edilmiş hastalar arasında hiponatreminin çeşitli formlarına rastlanmıştır. GBS deki hiponatreminin patolojik mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastamızda aralıklarla ciddi düzeyde sodyum düşüklüğü gelişmiş ve bu nedenle dönem dönem genel durumu bozularak bilincinde kötüleşme olmuştur. Sık sık sodyum replasman tedavisi almak durumunda kalmıştır. Hastamız Sodyum düşüklüğü nedeniyle motor bulguların örselenmesi nedeniyle ilgi çekici bulunmuştur.

S-23

KLİNİĞİMİZDE TİROİD NODÜLER HASTALIK İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA HİPOTİROİDİ, HİPERTİROİDİ VE ÖTİROİDİ ORANLARI

DOĞU KARAHAN, LEZAN KESKİN

1. MALATYA TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, MALATYA
2. MALATYA TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ BD, MALATYA

Giriş: Tiroid nodülleri toplumda çok sık görülmektedir. Nodül gelişimindeki en önemli faktörler coğrafi bölge, genetik yatkınlık, alınan iyot miktarı, selenyum ve çinko eksikliği, sigara kullanımı olarak belirtilmektedir. Büyük kısmı asemptomatik olan nodüller kadınlarda daha çok görülmektedir ve yaşla birlikte sayısı ve büyüklüğü artmaktadır (1).

Tiroid nodülleri bazı semptomlarına yol açması, kozmetik kaygı yaratması açısından tek veya multipl olması önemiyet taşır(2). Oysa tiroid nodülleri için asıl endişe kanser açısından taşıdıkları risk (ve beraberinde tipi) ve tiroid disfonksiyonuna neden olup olmadıklarıdır (2,3).

Tiroid nodülleri çoğunlukla kan testlerinde tespit edilen hipertiroidi ya da hipotiroidi tablosu mevcudiyeti sonrası yapılan boyun muayenesi ya da bakılan tiroid ultrasonografi sonrası tespit edilmektedir. Bazı ileri vakalarda ise boyun bölgesinde ele gelen şişlik, dolgunluk hissi, yutkunurken takılma hissi, nefes darlığı, ses bozukluğu gibi şikayetler ile başvurmaktadır. Yine boyun bölgesine yapılan radyolojik tetkiklerde incidental olarak tespit edilebilen nodüller sıktır (4,5).Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrasonografik görüntüleme ve eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) altın standart olarak yerini korumaktadır (6).

Tiroid nodülleri tespit edilen vakaların büyük kısmının ötiroid olduğu, asemptomatik oldukları ve ilaç kullanmadığı belirtilmektedir (1). Bu çalışmada kendi kliniğimizde tespit ettiğimiz tiroid nodülleri olan vakaların ötiroid, hipotiroidi ve hipertiroidi oranlarını belirlemeyi ve tiroid için ilaç kullanma oranlarını belirlemeyi amaçladık. Bu sayede özellikle ötiroid ve asemptomatik olan vakalarda tiroid nodüllerinin tespitinde ve takip-değerlendirilmesinde yol gösterici farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Materyal - Metot: Çalışmaya Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve tiroidde en az 1 nodülü olan 360 hasta dahil edildi. Çalışmada, tiroid ultrasonografi sonuçları retrospektif olarak sistemden taranarak değerlendirildi. Görüntüleme ile tiroid nodülü >1 cm olan veya <1cm 'e eşlik eden malignite şüpheli görünüm ve aile anamnezi bulunan vakalar çalışmaya dahil edildi. İlaç anamnezi sorgulandı. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Olguların sayısal ve yüzdesel olarak hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidi oranları hesaplandı ve yine hipotiroidi ve hipertiroidi açısından ilaç kullanma oranları değerlendirildi.

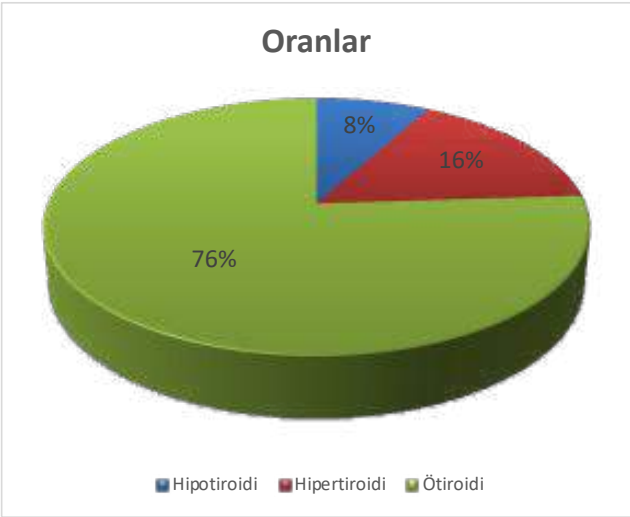
İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 ile gerçekleştirildi. Karşılaştırma testlerinde anlamlı sonuçlar $p < 0,05$ olarak değerlendirildi. Kategorik verilerin analizi ki-kare (χ^2) testi ile yapıldı.

Sonuçlar: Hastaların yaşları 18 ile 97 arasında idi ve ortalama yaş 49.3 ± 13.9 olarak tespit edildi. Çalışmaya katılan olguların 306 (%85.0)'sı kadın, 54 (%15.0)'ü erkek idi (Grafik 1). Vakaların 29'unda (%8) hipotiroidi mevcut olup levotiroksin, 58'inde (%16) hipertiroidi mevcut olup metimazol ya da propiltiourasil kullandığı tespit edildi. Geri kalan 273 hasta(%76) ise ötiroid idi. Çalışmaya alınan vakaların çok büyük bir kısmının ötiroid olduğu ve tiroid açısından ilaç kullanmadığı gözlemlendi (Grafik 2).

SÖZEL BİLDİRİLER



Grafik 1: Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet oranları



Grafik 2: Olguların hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi oranları

Tartışma: Tiroid nodüllerinin takibindeki en önemli konu malignite riskinin belirlenmesinden kaynaklanmaktadır (5). Hipertiroidik vakalarda nodüllerin hiperaktif olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla technetium (Tc-99m) pertechnetate uptake scan ile değerlendirme yapılmaktadır (7). Temel bilgi olarak hiperaktif nodüllerin malignite riskinin düşük olduğu belirtilmekle birlikte son zamanlarda yapılmış olan bazı çalışmalarda tiroid kanser riskinin düşünüldüğünden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (8,9). Yine Graves hastalığı zemininde hipoaktif nodülleri bulunanlarda papiller kanser riskini Kant R ve ark. çalışmalarında %33-42 olacak şekilde yüksek olduğunu belirtmişlerdir (10). Çalışmamızda tiroid nodülleri ve beraberinde hipertiroidik olan hasta kısmının oldukça az bir oranı kapsadığı görülmektedir, fakat son çalışmalar ışığında hipertiroidik nodüler tiroid hastalığı olan vakaların da malignite açısından evelue edilmesi gerektiği dikkat çekmektedir.

Çalışmamızdaki vakaların %84'lük kısmı hipotiroidi ve ötiroidi tablosunda takip edilmektedir. Hipotiroidik ve ötiroidik nodüler tiroid hastalıklarında ultrasonografik risk sınıflama sistemine göre nodül karakteri ve kişiye özel diğer risk faktörleri ile birlikte İİAB ile ileri incelenmesi ve takibi gerektiği belirtilmektedir (10,11,12). Tiroid nodüllerinde toplumda malignite oranı %5-13 oranında belirtilmektedir ve çoğunlukla iyi diferansiye kanserler şeklinde seyretmektedir (10,11,12). Hipotiroidik ve hipertiroidik vakalar klinik tablolar ile başvururken ötiroid vakalar büyük oranda insidental olarak saptanmaktadır (10). Insidental tiroid nodüllerinin takip ve ileri değerlendirmesi çelişkili bir konudur. Yaptığımız analizde vakaların %76'lık kısmı ötiroid olup bunların bazı semptomları ve kozmetik sorunlar teşkil edenler dışında çok büyük kısmının insidental saptandığı söylenebilir. Son dekadlarda görüntüleme

SÖZEL BİLDİRİLER

yöntemlerinin gelişmesi ile tiroid nodül tespit sıklığının gittikçe arttığı bildirilmektedir (10,11). Aslında ötiroid olan ve şikayeti olmayan sağlıklı kişilerin tiroid ultrasonografi ile taranması standart olarak önerilmemektedir. American Thyroid Association (HAUGEN 2016), National Comprehensive Cancer Network (HOANG 2012), Three-Tiered System (FRATES 2005), White Paper of The American College of Radiology (HOANG 2015) guidelinelar tiroid nodüllerine yaklaşım açısından önerilerde bulunmaktadır (12). Bu guidelinelerin genel önerileri doğrultusunda vakaların özgeçmiş özellikleri, kullandığı ilaçlar, ailesel tiroid hastalığı açısından risk faktörleri, genetik geçişli MEN sendromları riski ve yine disfaji, boyun boğaz ağrısı, dispne, ses bozuklukları gibi semptomların olması ve lenfadenopati varlığı gibi bulguların varlığı değerlendirilerek bu kişilerin ultrason ile değerlendirilmesi ve ileri evaluasyonu önerilmektedir (10,12). Yine incidental saptanan nodüllere yaklaşımda bu risk faktörleri yanında nodüllerin ultrasonografik karakteristik özellikleri de değerlendirilerek İİAB, cerrahi kararı ve takibi önerilmektedir (10,12).

Sonuç olarak çalışmamız tiroid nodülleri olan vakaların çoğunun ötiroid olduğu ve tiroid ilacı kullanmadığını göstermiştir. Ötiroid olan kişilerin tiroid nodülü açısından ultrasonografik değerlendirilmesinin risk faktörlerine göre yapılması ve takibi önerilmektedir. Hipertiroidik olguların toplumda az bir kısmı oluşturduğu tespit edilmiştir. Hipotiroidik ve soğuk nodülü olanların ise yine risk faktörleri ve ultrasonografik görünümüne göre İİAB ve ileri değerlendirmesi planlanmalıdır.

Referanslar

1. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid goiter with and without nodules--diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2012 Jul;109(29-30):506-15; quiz 516. doi: 10.3238/arztebl.2012.0506. Epub 2012 Jul 23. PMID: 23008749; PMCID: PMC3441105.
2. Bajuk Studen K, Gaberscek S, Pirnat E, Zaletel K. Five-year follow-up and clinical outcome in euthyroid patients with thyroid nodules. Radiol Oncol. 2021 May 31;55(3):317-322. doi: 10.2478/raon-2021-0025. PMID: 34051706; PMCID: PMC8366738.
3. Cheng Z, Liang P. Advances in ultrasound-guided thermal ablation for symptomatic benign thyroid nodules. Adv Clin Exp Med. 2020 Sep;29(9):1123-1129. doi: 10.17219/acem/125433. PMID: 32926600.
4. İmga NN, Berker D. tiroid nodüllerinde tanısal yaklaşım: klinik labotatuar. (tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım) edt: Prof. Dr. Bekir Çakır. Akademisyen kitabevi Ankara 2020, ss: 41-44
5. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. Maturitas. 2017 Feb;96:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.002. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28041586.
6. Uchino S, Noguchi S. [Examination strategy for thyroid nodules]. Nihon Rinsho. 2007 Nov;65(11):2016-20. Japanese. PMID: 18018564.
7. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. J Nucl Med. 2021 Mar;62(3):304-312. doi: 10.2967/jnumed.120.243170. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33008929.
8. Varadharajan K, Choudhury N. A systematic review of the incidence of thyroid carcinoma in patients undergoing thyroidectomy for thyrotoxicosis. Clin Otolaryngol. 2020 Jul;45(4):538-544. doi: 10.1111/coa.13527. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32149464.
9. Joy U.L. Staniforth, Senarath Erdirimanne, Guy D. Eslick, Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis, International Journal of Surgery, Volume 27, 2016, Pages 118-125, ISSN 1743-9191, https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.11
10. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2020 Sep 1;102(5):298-304. PMID: 32866364
11. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep 1;105(9):2869-83. doi: 10.1210/clinem/dgaa322. PMID: 32491169; PMCID: PMC7365695.
12. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. CA Cancer J Clin. 2018 Mar;68(2):97-105. doi: 10.3322/caac.21447. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369334.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-24

BİRİNCİ BASAMAKTA YAZILAN AKUT GASTROENTERİT TANILI REÇETELERİN ÜÇ YILLIK DEĞERLENDİRİLMESİ: ANKARA İLİ ÖRNEĞİ

FATMA İŞLİ¹, HANDE KONŞUK ÜNLÜ², MESİL AKSOY¹,
BAHAR GÜÇİZ DOĞAN³

1. TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU, AKILCI İLAÇ KULLANIMI DAİRESİ, ANKARA
2. HACETEPE ÜNİVERSİTESİ, HALK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ANABİLİM DALI, ANKARA
3. HACETEPE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI, ANKARA

Amaç: Akut Gastroenterit (AGE), toplumda sık görülen enfeksiyon hastalıkları arasında yer almakta ve bazı durumlarda hayatı tehdit edebilmektedir. Özellikle çocukların daha sık etkilendiği bilinmekle birlikte AGE, tüm yaş gruplarında görülebilen bir sağlık sorunudur. Bu çalışma ile çoğunlukla viral etiyolojiye sahip AGE'nin birinci basamaktaki yönetiminde antibiyotik reçete edilmesine dikkati çekmek ve tanılara göre antibiyotik reçeteleme endikasyonu olma durumunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada, Ankara İli'nde 2016-2018 yılları arasında Aile Hekimlerince elektronik ortamda oluşturulan ve "Reçete Bilgi Sistemi"ne aktarılan AGE tanılı protokoller incelenmiştir. R istatistik programı kullanılarak protokollere reçete oluşturulma, reçetelerde yer alan ilaçlar ve sistemik olarak kullanılan antibiyotik bulunma durumu analiz edilmiştir. Ayrıca reçetelerde yer alan tanılar tespit edilerek bu tanılarda rehberlere göre antibiyotik kullanma endikasyonu olma durumu değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ankara'da üç yılda Aile Hekimlerince toplam 518.336 AGE tanılı protokol oluşturulduğu ve bu protokollerin de %77,3'ünün reçete ile sonlandığı görülmüştür (400.694 reçete). Toplam reçetelerin %39,7'sinde en az bir adet sistemik olarak kullanılan antibiyotik bulunmaktadır. Antibiyotik bulunan reçete yüzdesi 2016 yılında %44,6 iken 2018 yılında %36,8'e düşmüştür. Reçetelerde yer alan etken maddeler incelendiğinde, her üç yılda da ilk sırada nifuroksazid bulunmaktadır (2016 yılında %34,3'ünde; 2017 yılında %37,9'unda; 2018 yılında %38,8'ünde). Bunu değişen sıralarda Saccharomyces boulardii ve metronidazol takip etmektedir. "Gastroenterit ve Kolit Diğer, Tanımlanmış Enfektif Olmayan" tanısı reçetelerde en fazla bulunan tanıdır. Reçetelerde yer alan tanılar rehberlere göre değerlendirildiğinde, yalnızca AGE tanılı reçetelerin 2016 yılında %94,5'inin, 2017 yılında %95,6'sının ve 2018 yılında ise %96,0'ının antibiyotik verilme endikasyonu olmamasına rağmen antibiyotikle sonlandığı görülmüştür.

Sonuç: Değerlendirmeye alınan her yılda antibiyotik bulunan reçetelerin yaklaşık %95'inde endikasyon olmaması ilgi çekici bulunmuştur. Sistemik olarak kullanılan bir antibiyotik olmamakla birlikte, lokal etkili bir antiinfektif olan nifuraksazidin tüm yıllarda reçetelerin üçte birinden daha fazlasında bulunması ve probiyotik ajanların sık reçetelenmesi, üzerinde düşünülmesi gereken hususlar olarak değerlendirilmektedir. Sağlık hizmetinde önemli bir basamak olan birinci basamakta AGE'nin nasıl yönetildiğinin belirlenmesi, sorunun tespiti ve alınacak önlemlerin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. AGE tanılarında antibiyotik bulunan reçete yüzdesinde yıllar içinde düşüş eğilimi görülmesinin konu ile ilgili olumlu bir gelişme olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Gastroenterit, Antibiyotik, Reçete

S-25

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ASETİLKOLİN-ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ELEKTROKARDİYOGRAFİK ETKİLERİ

DİDEM ÖZ¹, AYŞE ÇOLAK²

1. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
2. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Amaç: Donepezil ve rivastigmin gibi asetilkolin-esteraz inhibitörleri Alzheimer hastalığının tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Bu tedavilerin, orta ve şiddetli demansta bilişsel gerilemeyi yavaşlatarak hastaların günlük yaşam aktivitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların kardiyak ileti sistemi üzerine olan etkileri net değildir. Yapılan az sayıdaki çalışmada ve olgu sunumlarında özellikle donepezil kullanımının QTc uzaması ve Torsades de Pointes (TdP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rivastigmin ile yapılan çalışmalarda ise bu ilacın proaritmik etkileri net olarak gösterilememiş olsa da bazı olgu örneklerinde QTc uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada uzun süreli donepezil ve rivastigmin tedavisinin kontrol grubuna göre elektrokardiyografik (EKG) değişikliklerle ilişkili olup olmadığının araştırmayı ve özellikle QTc aralığı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya nöroloji polikliniğine başvuran 55-85 yaş arası demans tanısı almış asetilkolin-esteraz inhibitörü tedavisi almayan ve en az 3 aydır antiantikolinergik tedavi altında izlenmekte olan hastalar dahil edildi. Hastalar donepezil, rivastigmin ve yaş, cinsiyet ve bazal klinik özellikler açısından eşleştirilmiş tedavi almayan kontrol grubuna ayrıldı. Donepezil, rivastigmin ve kontrol grupları arasında laboratuvar ve EKG parametreleri arasında fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Bulgular: Çalışmamızın verileri kongrede sözel olarak sunulacaktır.

Sonuç: Eşlik eden kardiyovasküler hastalık oranı yüksek olan bu yaşlı hastaları tedavi ederken oluşabilecek aritmi riskinin bilinmesi ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Çünkü yaşlı hastalar QT aralığının yaşa bağlı uzaması ve repolarizasyon dispersiyonunun bir sonucu olarak ilaca bağlı aritmilere daha eğilimlidirler. Demans tanısı almış hastaların tedavi başlangıcında ve takibinde multidisipliner yaklaşım ile oluşabilecek aritmi riskinin en aza indirilebileceği düşünülmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-26

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA FATİQUE SIKLIĞI

AYŞE BURCU ÇAM

LAPSEKİ DEVLET HASTANESİ

Giriş: Çok öznel bir duygu olan fatigue, görünür bir neden olmadan ortaya çıkan aşırı yorgunluk hissi olarak tanımlanmıştır. Hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da sekonder nedenlere bağlı gelişebilir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte bireysel, çevresel ve gelişimsel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ve anormal protein-lipid metabolizması gibi metabolik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Çalışmamızda OAD ve insülin kullanan hastalarda yorgunluk düzeyinin belirlenmesi amaçlandı.

Method: Çalışmamıza Lapseki Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından takip edilen tip 2 DM tanılı 74 hasta alındı. Belirlenmiş bir psikiyatrik rahatsızlığı, hipo-hipertroidisi, bağ dokusu hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların cinsiyet, yaş, hastalık süresi, açlık-tokluk kan şekeri, HbA1c ve tedavi durumları kayıt edildi. Hastaların yorgunluk düzeylerini belirlemek için Yorgunluk Şiddeti Ölçeği'nin (YŞÖ) Türkçe versiyonu kullanıldı. Her soru 1 (tamamen katılmıyorum) ile 7 (tamamen katılıyorum) arasında puanlanarak FSS skoru 4 ve üzeri olan hastalarda yorgun olarak kabul edildi. Veriler SPSS versiyon 22.0 paket programı ile analiz edildi. Grup karşılaştırmaları için Ki- Kare, korelasyon analizinde Spearman korelasyon testleri uygulandı.

Bulgular: Hastaların %55'inde yorgunluk saptandı. OAD alan grupta yorgunluk düzeyi, insülin alan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. HbA1c düzeyi yorgunluk arasında pozitif korelasyon elde edildi.

Tartışma ve Sonuç: Yorgunluk; diyabetli bireylerin genel iyilik halini, günlük yaşam aktivitelerini, aile, iş ve sosyal yaşantısını olumsuz etkileyen semptomlardan biridir. [North American Nursing Diagnosis Association (NANDA)] tarafından yorgunluk; "ezici, uzun süreli tükenmişlik hissi ile genel fiziksel ve mental kapasitede azalmanın olması" şeklinde tanımlanmaktadır. Diyabetli bireylerde hastalık semptomları ve komplikasyonlar, kötü metabolik kontrolle ilişkilidir. Diyabetli bireylerde insülin kullanımı yorgunluk da sık görülmektedir. İnsülin tedavisi gereken hastalara ve hastalık kontrolünün daha iyi yaşam kalitesi olacağı şeklinde psikoterapötik yaklaşım uygun olabilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-27

ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE DİĞER OTOİMMÜN MARKERLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

NURTEN TÜRKEL KÜÇÜKMETİN, TEVFİK SOLAKOĞLU

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

Giriş ve Amaç: Çölyak Hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde, gluten maruziyetinde, proksimal ince barsak mukozasında inflamasyona ve hasara neden olan otoimmün bir hastalıktır ve toplumun 1%'de görülür. Tanı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur.

Çölyak önceleri ince barsağı tutan ve malabsorpsiyona neden olan hastalık olarak tanımlanırken, son yıllarda karaciğer, kalp, sinir sistemi, kemikler gibi diğer organları da etkileyen multisistemik bir hastalık olarak görülmektedir.

ÇH'da insüline bağımlı diyabet, tiroid hastalıkları, bağ doku hastalıkları, cilt hastalıkları, otoimmün hepatit ve primer biliyer kolanjit gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Çalışmamızda ÇH tanısı almış olan kişilerde diğer otoimmün belirteçlerin sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Daha önceden ÇH tanısı almış ve gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 50 hastanın klinik bulguları, laboratuvar değerleri gözden geçirildi ve diğer otoimmün marker insidansına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın, %24'ü (12) erkekti, yaş ortalaması $39,8 \pm 12,9$ (min:18, maks:65) yıldı. Hastaların %72'sinde diet uyumu gözlenirken, 14 hasta ara ara diyeti bozduğunu söyledi. Hiçbir hastamızda IgA eksikliği saptanmadı. Takip altındaki 50 hastanın %42'sinde doku transglutaminaz IgA ve %50'sinde endomisyum IgA pozitifliği saptandı. Diğer otoimmün belirteçlerden tiroid antikorları (AntiTG ve AntiTPO), ANA, ASMA, AMA, LKM bakıldı. On (%20) hastada tiroid antikor (+) pozitif bulundu, Haşimato tiroiditi tanısı alan 6 hastaya tedavi başlanırken, 4 hasta tedavisiz izlendi. Karaciğer otoimmün markerlarından ANA 29 olguda pozitif, ASMA ise 5 olguda pozitif saptandı, hiçbir hastada AMA ve LKM pozitifliği gözlenmedi, ASMA (++) olan bir hastaya KC sirozu tanısı konuldu. Beş olguda transaminaz yüksekliği ve bunların 2'sinde ASMA pozitifliği görüldü, diğer hastaların KCFT düzeyleri ve hepatobiliyer ultrasonları normal sınırlarda bulundu. Sadece 1 hastada Tip I DM ve yine 1 hastada skleroderma saptandı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları tablo-1 de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Yaş (mean±SD)	39,8 ± 12,9
Cinsiyet (%)	
Kadın	%76
Erkek	%24
Diet Uyumu (%)	
Diet uyumlu	%72
Diet uyumsuz	%28
Serolojik Belirteçler (%)	
Doku transglutaminaz IgA	%42
Anti-Endomisyum IgA	%50
Otoimmün Belirteçler (%)	
Tiroid antikorları	%20
ANA	%58
ASMA	%10
AMA	%0
LKM	%0

SÖZEL BİLDİRİLER

Sonuç: Çölyak'ta hastaların yaklaşık ¼'ü diare, malabsorpsiyon ve kilo kaybı gibi klasik semptomlar ile hastaneye başvururken, yarısı osteoporoz, anemi, transaminaz yüksekliği, dermatitis herpatiformis , nörolojik bozukluklar gibi ekstraintestinal semptomlar ile tanı alır. ÇH otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıktır, yapılan çalışmalarda ÇH'na eşlik eden hastalıklar arasında; Tip I DM %4,5-7,4, otoimmun hepatit %12-13, otoimmun tiroidit %7, Sjögren sendromu %4-12, Addison Hastalığı %5, ve selektif IgA eksikliği %2-8 oranında görülmektedir. Bizim olgularımızda %20 Haşimato tiroiditi, %2 Tip I DM, %2 skleroderma saptanmış, %10 hastada transaminaz yüksekliği gözlenirken, bu hastalardan 1'i KC sirozu tanısı almıştır. ÇH'da risk gurubunda olan hastaların diğer otoimmün hastalıklar ve eşlik eden hastalıklar açısından taranması önerilmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-28

OSTEOPOROTİK VERTEBRA KIRIKLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

ALİ AKAR

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

Giriş: Osteoporoz (OP) kemik mineral yoğunluğunda bağlı olarak kırık riskinde artış ile giden Dünya genelinde en sık görülen metabolik kemik bozukluğudur. Dünya genelinde 200 milyondan fazla kadında OP olduğu, 50 yaş üstü 3 kadından birini etkilediği bilinmektedir. OP'da en sık vertebra kırığı görülür ve osteoporotik vertebra kırığı (OPVK) yaklaşık 1,4 milyon kişiyi etkilemektedir. Bu çalışma ile, OPVK nedeni ile tedavi edilen hastaların, OP seviyesi ve tedavi durumları ile OPVK nedenleri ve tedavi tiplerinin ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2020-2022 yılları arasında OPVK nedeni tedavi edilen 50 yaş üzeri 65 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaşlarına göre, 50-60, 61-70, 71-80 ve 80 üzeri, müracaatları esnasında OP tanısı (var-yok) ve tedavileri olup olmadığına göre (var-yok), OPVK tedavisi esnasındaki DEXA sonuçlarına göre osteopeni ve OP, OPVK nedenlerine göre trafik kazası, düşme ve travma yok ve tedavi tiplerine göre medikal, kifoplasti ve posterior stabilizasyon şeklinde veri setine aktarıldı. Sonuçlar SPSS 23 istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular: Hastaların OPVK nedeni ile kliniğimize müracaatı esnasında hiçbirinde OP tanısının ve dolayısıyla tedavisinin olmadığı görüldü. OPVK nedeni tedavi edilen 65 olgunun cinsiyete, yaşa, OP durumuna, OPVK nedenlerine ve OPVK tedavi tiplerine göre bulguları Tablo 1' de dir (Tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı tablo

		n	%
Cinsiyet	Kadın	44	67,7
	Erkek	21	32,3
Yaş	50-60	10	15,4
	61-70	10	15,4
	71-80	31	47,8
	>80	14	21,5
OP durumu	Osteopeni	48	73,8
	OP	17	26,2
OPVK nedenleri	Düşme	33	50,8
	Travma yok	25	38,5
	Trafik kazası	7	10,8
OPVK tedavi tipleri	Medikal	33	50,8
	Kifoplasti	26	40
	Posterior stabilizasyon	6	9,2

Kadın ve erkek DEXA T skorları arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p<0.05$).

Cinsiyete ve OPVK sebeplerine göre DEXA değerleri Tablo 2' de dir (Tablo 2).

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2: Cinsiyete ve OPVK sebeplerine göre DEXA değerleri

DEXA (T skoru) ortalamaları	Kadın	-2,90
	Erkek	-1,95
	Yüksekten düşme	-1,93
	Travma yok	-2,26
	Trafik kazası	-1,81

Tartışma: Osteoporozu toplumsal açıdan önemli kılan oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranının artması ile bireylerin ekonomik ve iş gücündeki kayıpların büyüklüğüdür. Bu nedenle OP'un önlenmesinde ve tedavisinde, dolayısı ile OPVK tespitinde ve oluşabilecek yeni kırıkların önlenmesinde OP taraması önemlidir. OPVK nedeni ile tedavi ettiğimiz 65 olgunun hiçbirisine daha önce DEXA çekilmediği dolayısı ile OP tanısı konup tedavisinin başlanmadığı görüldü.

OPVK'nda tedavinin amacı ağrıyı dindirmek, etkilenen omurganın daha fazla çökmesini ve dolayısıyla kifoz oluşumunu önlemek, oluşan deformiteyi düzeltmek ve omurilik basısı durumunda dekompresyon ile spinal stabiliteyi sağlamaktır. OPVK tedavisi medikal, kifoplasti veya posterior stabilizasyon şeklinde olabilmektedir. Bizde olguların 33'ünü (%50,8) medikal, 26'sı (%40) kifoplasti ve 6'sına (%9,2) posterior stabilizasyon cerrahisi yöntemi ile tedavi ettik (Resim 1,2).

Sonuç: Osteoporoz ve OPVK yaşam süresi uzadıkça giderek daha büyük ve daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. OPVK'ndan korunmak için, OP'un erken tanısı önemlidir. OP ve tarama yöntemleri için farkındalığın artırılması gerekmektedir.



Resim 1: L1 kifoplasti olgusuna ait görüntüler

SÖZEL BİLDİRİLER



Resim 2: L1-2 OPVK olgusuna ait görüntüler

SÖZEL BİLDİRİLER

S-29

AKUT BAŞLANGIÇLI DİSKOJENİK BEL AĞRISINDA, TEK DOZ METİLPREDNİZOLON UYGULAMASININ KLİNİK ETKİLERİ

ÜMİT ALİ MALÇOK, ALİ AKAR

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ, BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ABD

Giriş: Lomber diske ağrının sağaltımında steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Yatarak tedavi edilen kök basısı olan hastalarda 7 gün yüksek doz deksametazon kullanımının etkin olduğu ancak bu tedaviden elde edilen faydanın 3 sonra azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte steroidlerin doğrudan ağrı kaynağına uygulanmasının sonuçları olumlu olarak yorumlansa da güçlü kanıtlar ile ortaya konulamamıştır. Akut radiküler bel ağrısında parenteral steroid uygulanması ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olsa da standart uygulamayı destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, etkinliği çeşitli yayınlar ile desteklenen steroidlerin, uzun etkili formu olan metilprednizolon asetat'ın (MPA), etkinliğini klinikte uygulanmış olguların retrospektif incelenmesi ile koymayı amaçladık.

Metot: Bu çalışmanın etik onayı, Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.05.2021 tarih ve 05-09 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışmaya, 2022 yılında, beyin cerrahisi kliniğimize başvuran, bel ve bacak ağrısı olan, 20-70 yaş arası ve tek doz intramüsküler 40 mg MPA tedavisi uygulanmış elli hasta dahil edildi. Hastaların ilk müracaat, 10. ve 20. günlerde kaydedilmiş vizüel analog skala'ları (VAS) alındı. Oluşturulan veri setindeki sonuçlar, SPSS 23 istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular:

Tablo 1. MPA tedavisi öncesi ve sonrası VAS.

		n	VAS değerleri Ortanca (Min.-Maks.)	Fridman X ²	p	Anlamlı Fark
1	MPA tedavisinden önce	50	5(4-9)			1>2
2	MPA tedavisinden sonraki 3. gün	50	4(1-6)	126,081	<0,0001	1>3
3	MPA tedavisinden sonraki 10. gün	50	2(1-5)			1>4
4	MPA tedavisinden sonraki 20. gün	50	2(1-4)			2>3
						2>4

Fridman testi ile elde edilen analiz sonuçlarına göre, MPA uygulaması sonrası hastaların VAS değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<.05$). MPA işlemi öncesi VAS skorlarının uygulama sonrası sorgulanan 3, 10 ve 20. günlere ait VAS değerlerinden yüksekti. MPA uygulanmasından sonra 3. günde elde edilen VAS skorlarının 10 ve 20. günlerden daha yüksek bulundu (Tablo 1). MPA tedavisinden önce ve sonraki 3., 10. ve 20. günlere ait VAS ağrı düzeyleri ile hastaların yaşı, bel rahatsızlığının süresi ve son gelişindeki semptomlarının süresi arasında ilişki Spearman Brown ilişki katsayısı ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda bu değişkenler arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>.05$). Kadın ayrı erkek ayrı incelemenin yapıldığı analiz sonuçları ile Tablo 1'deki analizler arasında fark yoktu.

Tartışma: Çalışmamızda, MPA tedavisi sonrası VAS değerlerinde anlamlı bir azalma oldu. Bu durum akut başlangıçlı diskojenik bel ağrısında, tek doz metilprednizolon uygulamasının klinik olarak etkili olduğunu desteklemektedir. Top eksersiz ile sırt eğitimi yapılan olgularda sistemik steroid verilen grup ile verilmeyen grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada, steroid verilenlerde elde edilen sırt eğitiminin daha efektif olduğu gösterilmiştir. Steroidlerin sistemik kullanımının, bel ağrısının azaltılmasında orta derecede etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu etkinliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olması yeterli derecede etkili olduğunu göstermektedir. Tedaviden sonraki 3. gündeki etkinin yeterli olmadığı görüldü. VAS değerlerinin anlamlı düzeyde azalması 10. günde gerçekleşmekte ve 10. gün ile 20. günler arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: Sonuçlarımız, depo steroidlerin akut ağrıda yeterli olmasa da subakut durumlarda daha etkili olduğunu göstermektedir.

S-30

PRİMER HİPOTİROİDİZMDE ELEKTROMİYOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

HAZAN CAN¹, MESUT ÖZKAYA²

1. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
2. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ,ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

Özet

Amaç: Hipotiroidizm nöromusküler sistemi etkileyerek mononöropati ve sensorimotor polinöropati gibi klinik nöropatik bulgulara yol açabilir. Bu çalışmada nöropatik semptomları olan primer hipotiroidizm hastalarının elektrofizyolojik bulgularının değerlendirilmesi ve hastalığa bağlı oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma üçüncü basamak endokrinoloji kliniğinde primer hipotiroidizm tanısı ile takipli olan hastaların bir analizidir. Çalışmamıza primer hipotiroidizm tanısı alıp TSH \geq 10 mIU/L olan 42 hasta grubu ve 34 sağlıklı kontrol dahil edildi. İki grup cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildi. Genel hasta özellikleri ve laboratuvar testleri ile ilgili veriler geriye dönük hasta dosyalarından temin edildi. Her iki grubun periferik sinirleri (tibial, peroneal, ulnar, sural) elektromyografik (EMG) yöntem ile değerlendirildi. EMG ile sinirlerin latans ,amplitüd ve ileti hızları incelendi. Tüm bireylerden yazılı onam alındı.

Bulgular: Periferik sinir davranış değerlendirmelerinde hasta grubunda sol sural sinirin latansında istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı (ort \pm ss 2.44 \pm 0.35 vs 2.25 \pm 0.39, p <0.05). Primer hipotiroidizmlilerde sol tibial sinirin ortalama ileti hızı değerleri istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmasa da kontrol grubuna göre daha yavaştı (ort \pm ss 47,97 \pm 5,96 vs 49,60 \pm 7,06). Ayrıca sol tibial sinir latansı hasta grubunda daha uzundu. (ort \pm ss 3,92 \pm 1,14 vs 3,72 \pm 0,71).

Sonuç: Primer hipotiroidizmlilerde öncelikle vücudun sol tarafındaki periferik sinirler etkilenmektedir. En çok etkilenen duyuşal sinir sural sinir olsa da hem motor hem duyuşal sinirler etkilenmektedir. Elektromiyografik değerlendirme, bu hasta grubu için nörolojik bulguları saptamada etkili bir prognostik tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Primer hipotiroidizm, elektromiyografi, sural sinir ,tibial sinir.

Giriş: Tiroid bezi, boynun ön tarafında 5. servikal ile birinci torakal omurları arasında yerleşmiş kahverengi-kırmızı renkte, damardan zengin bir organdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezinin ağırlığı, şahıslar arasında değişmekle birlikte, yaklaşık 25-30 gr kadardır. Tiroid bezi, dokuların normal fonksiyonları için gerekli olan optimal metabolizma düzeyini sürdürür. Tiroid hormonları vücutta çoğu hücrelerin oksijen tüketimini uyarır, lipid ve karbonhidrat metabolizmalarının düzenlenmesine yardım eder, dolayısıyla normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Tiroid bezinin fonksiyonları hipofiz bezinin ön lobunda bulunan tiroid stimulan hormon (TSH, tirotropin) ile kontrol edilir. Bu tirootropik hormonun sekresyonu, kısmen dolaşımdaki yüksek tiroid hormon düzeyinin hipofiz bezine ve hipotalamusa direkt feedback inhibisyonu, kısmen de hipotalamus üzerinden etkili olan nöral değişikliklerle düzenlenir. Genel popülasyonda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri hipotiroidizmdir ve prevalansı %0.5-1'dir. Hipotiroidizmde nöropati prevalansı %20 ile %70 arasında değişmektedir [1,3]. Klinik özellikler; eldiven-çorap tarzı duyu kaybı ile karakterize sensorimotor polinöropatiden, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatilerine kadar değişebilmektedir [4,5]. Hipotiroidizmde motor ve duyuşal sinirler değişen derecelerde etkilenir. Daha önceki çalışmalarda klinik hipotiroidizmde ötiroid ve subklinik hasta gruplarına göre semptomatik periferik nöropati riskinin arttığı gösterilmiştir [6]. Hipotiroidizmde periferik sinir anormalliklerine neden olan ana mekanizma net değildir. Hipotiroidizmde tüm metabolik yollarda yavaşlama olmaktadır. Karbonhidrat metabolizmasındaki azal-

SÖZEL BİLDİRİLER

maya bağlı olarak glikozaminoglikanlar yıkılamaz ve özellikle tuzak bölgelerinde birikerek tuzak nöropatlere yatkınlığı arttırlar. Ayrıca hücre solunum zincirinin de bozulması ile ATP sentezi azalır, Na-K pompasının fonksiyonu bozulur ve bu da aksonal transportun bozulmasına neden olarak tuzak bölgelerindeki hassasiyeti arttırabilir. Esas olarak müsin depolarındaki artan basıncın ve aminoglikan birikiminin nöronlara zarar verdiği düşünülmektedir. Bu hasarın bir sonucu olarak hipotiroidizmin segmental demiyelinizasyona ve aksonal dejenerasyona yol açtığı öne sürülmüştür [7]. Nöromusküler semptom ve bulguların derecesi hormon yetmezliğinin süresi ve ciddiyeti ile koreledir ancak tam tersi sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur. Elektromiyografi (EMG), birçok hastalıkta nöropatik tutulumu saptamak için ilk tercih edilen yöntemdir. Ancak hipotiroidik hastalarda EMG kullanımı yaygın bir tetkik olmaktan uzak görünmektedir. Hipotiroidik hastalarda EMG değişikliklerinin daha iyi bilinmesinin nöropati gelişim mekanizmasını daha net anlamaya yardımcı olabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmanın amacı primer hipotiroidizmin periferik sinirler üzerindeki etkisini EMG değerlendirmesi ile ortaya koymak ve oluşabilecek hasarları önceden bilerek geriye dönüşsüz semptomları yok etmeyi planlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep üniversitesi tıp fakültesi hastanesi endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine başvuran 42 primer hipotiroidizm (30 kadın, 12 erkek; ort \pm ss 44,76 \pm 13,5 yaş) tanılı hasta, ve 34 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edildi. Hipotiroidizm grubunda ortalama boy 1,64 \pm 0,98 metre, ortalama ağırlık 71,83 \pm 11,66 kg idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, ve vücut yüzey alanı dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tüm primer hipotiroidizm hastalarının TSH \geq 10 mIU/L idi ve aşikar hipotiroidizm tanısını karşılıyorlardı. Tüm klinik ve laboratuvar bulguları tanımlanan kriterlere göre değerlendirildi. Bakteri, mantar ve virüs gibi diğer patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar, 18 yaş altı olanlar, malignite, derin anemi, kronik enfeksiyon, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, diabetes mellitus, kalıtsal nöropati ve miyopati, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Tüm klinik, demografik ve görüntüleme verileri hastaların tıbbi kayıtlarından alındı. Demografik veriler yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanını içeriyordu. Kaydedilen klinik ve fizik muayene bulguları; halsizlik, parestezi (uyuşma), yaygın ağrı, kas krampları ve sabah tutukluğunu içeriyordu. Laboratuvar parametrelerinden; thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxin (fT4), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST) and creatine kinase (CK) incelendi. Biyokimya laboratuvarımızda 20 saatlik açlık sonrası antekübital venden kan örnekleri alındı, serum örneklerinin ayrılması için 3000 rpm'de on dakika santrifüj edildi ve Chemiluminescent Microparticle Enzyme Immunological (CMIA) yöntemi ile ölçümler yapıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunda EMG yöntemi ile bilateral tibial, ulnar ve peroneal sinirlerde motor davranış, ulnar ve bilateral sural sinirlerde duyuşal davranış incelemesi yapıldı. Ulnar antidromik duyu siniri davranış incelemelerinde halka elektrotlar, diğer tüm davranış incelemelerinde yüzeysel kap elektrotlar kullanıldı. Laboratuvarımızın normal periferik sinir elektrofizyolojik değerleri ve bazı sinirlerin periferik F-latans değerleri **Tablo 1'de** gösterilmiştir. Çalışma protokolü Gaziantep üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yapıldı. Çalışmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı 22.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Sırasıyla normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılmayan sürekli değişkenler için ise medyan ve çeyrekler arası (interquartile ranges) aralıklar kullanıldı. Kategorik değişkenler toplam sayı ve yüzde olarak sunuldu. Farklı grupların karşılaştırılmasında Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 42 primer hipotiroidizm hastası ve 34 sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda cinsiyet, yaş, boy ve vücut yüzey alanı dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tüm hastalarda biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri şu şekildedeydi: serum TSH 45,25 \pm 59 mIU/L, fT4 0,66 \pm 0,2 ng/dl, LDH 199 \pm 65,89 U/L, AST 24,2 \pm 9,15 U/L ve CK 117 \pm 64 U/L. Hipotiroidili hasta gruplarında serum LDH düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum CK ve AST değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hipotiroidi ve kontrol gruplarında nöropati semptomları olmasına rağmen nörolojik mua-

SÖZEL BİLDİRİLER

yenelerinde kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalma, ve eldiven-çorap tarzı duyu kaybı gibi polinöropatiyi (PNP) düşündürecek duyu eksiklik gözlenmedi. Primer hipotiroidizm grubunda ortaya çıkan semptomlar şu şekildeydi: 26 kişide (%61,9) yorgunluk, 24 kişide (%57,1) parestezi, 24 kişide (%57,1) yaygın ağrı, 17 kişide (%40,5) kas krampları ve 18 kişide (%42,9) sabah tutukluğu vardı. Nörolojik semptomlar, primer hipotiroidizm grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yaygın bulundu. ($p < 0,05$).

Tüm grupların periferik sinir iletim hızı (conduct velocity), amplitüdü, distal latansı ve F yanıtı latansındaki istatistiksel sonuçları **Tablo 2'de** gösterilmiştir. Primer hipotiroidizm grubunda sol sural (duyu) sinir latansında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı (ort \pm ss 2.44 \pm 0.35 vs 2.25 \pm 0.39, $p < 0.05$). **[Tablo 3].** Bunun dışında gruplar arasında motor ve duyu periferik sinirlerin ileti hızı, amplitüdü ve latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak primer hipotiroidizm grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmasa da tibial sinir ileti hızının daha yavaş (ort \pm ss 47,97 \pm 5,96 vs 49,60 \pm 7,06) ve latansının daha uzun (ort \pm ss 3,92 \pm 1,14 vs 3,72 \pm 0,71) olduğu görüldü. Benzer şekilde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sol peroneal motor sinir amplitüdü hasta grubunda 5,92 \pm 3,44 (m/V), kontrol grubuna 6,66 \pm 3,43 (m/V) göre daha düşük şiddette bulundu ($p > 0,05$).

Tartışma: Bu çalışmada, 42 primer hipotiroidizm tanılı hasta grubundan oluşan bir kohortta EMG bulgularını değerlendirdik. Primer hipotiroidizm, nöromusküler semptomlarla karakterize metabolik, multisistemik bir hastalıktır. Klinik pratikte şiddetli ve sebat etmeyen nöromusküler semptomları değerlendirmek için çoğunlukla objektif bir yöntem kullanılmamaktadır. Genellikle hastaların şikayetlerine göre değerlendirme yapılmaktadır ve bu durum da çoğunlukla hipotiroidiye bağlanmamaktadır. Oysaki yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidi hasta popülasyonunda sağlıklı gruplara göre daha fazla nörolojik semptomların olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda semptom şiddeti ne olursa olsun TSH \geq 10 mIU/L olan tüm hastaları EMG ile değerlendirerek; gelecekte hipotiroidizme bağlı geri dönüşü olmayan morbiditeleri önlemek istedik.

Hipotiroidizme bağlı oluşan periferik nöropatinin Wallerian dejenerasyon, aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. [8]. Metabolik hastalıklarda aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon, Wallerian dejenerasyondan daha sık görülür. Aksonal hasarda periferik sinirlerin amplitüdü daha fazla etkilenirken, demiyelinizan hasarda latans, amplitüd ve ileti hızı dahil her üç paternde etkilenir. Bu üç mekanizmda dışında hipotiroidizmde şüphelenilen diğer bir nöropati mekanizması, enerji eksikliğinden kaynaklanan oksidasyonun azalmasıdır. [9]. Bu çalışmada sural sinir dışındaki periferik sinirlerin ileti hızları, latansları ve amplitüdü arasında anlamlı bir fark gözlemedik. Hasta grubunda sol duyu sural sinir latansında istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptadık. ($p < 0.05$). Duyusal sinir etkilenmesi bize altta yatan nöropatik mekanizmanın ağırlıklı olarak demiyelinizan hasarın bir sonucu olduğunu düşündürdü. Beghi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise sural sinire ek olarak hipotiroidizm hastalarında farklı duyu sinirlerin etkilendiği gösterilmiştir [10,11]. Bu çalışmadan farklı olarak Khedir ve ark.'nın çalışmasında hipotiroidizimli 23 hastanın 2'sinde aksonal dejenerasyon ile uyumlu nöropati saptanmıştır [12].

Sural sinir, alt ekstremitenin en büyük duyu siniridir. Arka orta bacak bölgesinde diz arkası seviyesinde posterior tibial sinir ile peroneal sinirden ayrılan bir dalın birleşmesinden oluşur. Bacağın arka dış kısmının alt 1/3'ünün, ayak bileğinin ve ayağın dış tarafının hissini sağlar. [13]. Hem sistemik hem de sistemik olmayan vaskülitlerde erken dönemde izole sural sinir tutulumu olabilir [14,16]. Ancak hipotiroidizm hastalarında izole tutulum bildiğimiz kadarıyla gösterilmemiştir. Sık görülen metabolik hastalıklardan biri olan diabetes mellitusta diğer sinirlerle birlikte etkilendiği gösterilmiştir. [17,18]. Çalışmamızda sural sinir dışında istatistiksel olarak anlamlı bulmasak da etkilenen diğer sinirler sol motor tibial ve peroneal sinirlerdir. Sol tibial sinirin hızında yavaşlama ve latansında uzama saptadık. Tibial sinirin çoğunlukla metabolik durumlardan ziyade travma veya tuzak nöropatilerinden sonra hasar gördüğü tespit edilmiştir [19]. Bu nedenle farklı etyoloji altında yani hipotiroidizm gibi bir metabolik hastalıkta bunu göstermemiz kıymetli bir bulgudur. Çalışmamız sonucunda etkilenen duyu ve motor sinirlerin vücudun sol tarafında olması; hastaların sol ekstremitelerini daha fazla kullanmalarından dolayı mı diye sorusunu aklımıza getirir. Hastalarımızın %72,5 sağ ekstremitelerini baskın olarak kullanıyordu. Bu da vücudumuzun

SÖZEL BİLDİRİLER

sol ekstremitesine komutu veren bölgenin beynin sağ lobu olmasından dolayı metabolik durumun merkezi sinir sisteminde bu bölgeye hasar vermiş olabileceğini düşündürdü. Ancak bu sadece hipotez olarak kalmaktadır ; bu durum gelecekte başka çalışmalarla desteklenmelidir.

Sonuç olarak bu çalışma, aşikar hipotiroidizm hastalarının erken döneminde de şikayetleri olmasa dahi fizyolojik hasarların olabileceğini ve bu nedenle nöropatik şikayetlerin tümünü dikkate almamız gerektiğini söylemektedir. Bu hastalara vakit kaybetmeden EMG istenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. EMG, ulaşılabilirliği ve birçok hastalıkta erken sonuç vermesi nedeniyle tercih edilmelidir. Böylece geri dönüşü olmayan morbiditeleri önleyerek hastanın yaşam kalitesini iyileştirebiliriz ve bu durumu tespit edersek erken dönemde uygun nöropatik tedavilerle morbiditeleri azaltabiliriz.

Limitasyon

Çalışmamızın retrospektif olması ve hastalara tek bir EMG çekilmesi limitasyonlarından biridir. Gelecekte tedavi sonrası kontrol EMG çekirmek veya seri ölçümlerle bunların düzeldiğini göstermek daha güzel bilgiler verebilir.

Referanslar

1. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic and clinical endocrinology, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 201-272.
2. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, Galardi G, Erenbourg L, Canal N. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:1454-1460.
3. Rao SN, Katiyar BC, Nair KR, Misra S. Neuromuscular status in hypothyroidism. Acta Neurol Scand. 1980 Mar;61(3):167-77. doi: 10.1111/j.1600-0404.1980.tb01479.x. PMID: 7395461.
4. Cruz MW, Tendrich M, Vaisman M, Novis SA. Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. Arq Neuropsiquiatr. 1996 Mar;54(1):12-8. doi: 10.1590/s0004-282x1996000100002. PMID: 8736138.
5. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jun;68(6):750-5. doi: 10.1136/jnnp.68.6.750. PMID: 10811699; PMCID: PMC1736982.
6. Loab J.N. Metabolic Change in Hyperthyroidism: In The Thyroid 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven 1996; 586: 865.
7. Misiunas A, Niepomniscz H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. Thyroid. 1995 Aug;5(4):283-6. doi: 10.1089/thy.1995.5.283. PMID: 7488869.
8. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. Hand Clin. 2013 Aug;29(3):317-30. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.002. PMID: 23895713; PMCID: PMC4408553.
9. Sidenius P, Nagel P, Larsen JR, Boye N, Laurberg P. Axonal transport of slow component a in sciatic nerves of hypo- and hyperthyroid rats. J Neurochem. 1987 Dec;49(6):1790-5. doi: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb02437.x. PMID: 2445918.
10. Beghi E, Delodovici ML, Bogliun G, Crespi V, Paleari F, Gamba P, Capra M, Zarrelli M. Hypothyroidism and polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989 Dec;52(12):1420-3. doi: 10.1136/jnnp.52.12.1420. PMID: 2559162; PMCID: PMC1031603.
11. Yuksel G, Karlikaya G, Tanridag T, et al. NCS, SEP, blink reflex, studies in recently diagnosed untreated thyroid disease patients. J Neurol Sci Turkish 2007; 24(1);7-15.
12. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. Neuropsychobiology. 2000 Jan;41(2):88-94. doi: 10.1159/000026638. PMID: 10644929.
13. Ortigüela ME, Wood MB, Cahill DR. Anatomy of the sural nerve complex. J Hand Surg Am. 1987 Nov;12(6):1119-23. doi: 10.1016/s0363-5023(87)80129-6.
14. Finsterer J. Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves. Acta Neurol Belg. 2009

SÖZEL BİLDİRİLER

Jun;109(2):100-13.

15. Wees SJ, Sunwoo IN, Oh SJ. Sural nerve biopsy in systemic necrotizing vasculitis. Am J Med. 1981 Oct;71(4):525-32. doi: 10.1016/0002-9343(81)90195-9.
16. Claussen GC, Thomas TD, Goynes C, Vázquez LG, Oh SJ. Diagnostic value of nerve and muscle biopsy in suspected vasculitis cases. J Clin Neuromuscul Dis. 2000 Mar;1(3):117-23. doi: 10.1097/00131402-200003000-00001.
17. Veves A, Malik RA, Lye RH, Masson EA, Sharma AK, Schady W, Boulton AJ. The relationship between sural nerve morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. Diabet Med. 1991 Dec;8(10):917-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01530.x.
18. Sima AA, Zhang W. Mechanisms of diabetic neuropathy: axon dysfunction. Handb Clin Neurol. 2014;126:429-42. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00031-X.
19. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Hattori T. Strength-duration properties and glycemic control in human diabetic motor nerves. Clin Neurophysiol. 2005 Feb;116(2):254-8. doi: 10.1016/j.clinph.2004.08.003.

Tablo 1: Laboratuvarımızın normal elektrofizyolojik değerleri

Periferel sinir segmentleri	Latans (ort ±ss)	Amplitüd (ort ±ss)	İleti hızı (ort ±ss)	F-Latans (ort ±ss)
Tibial sinir (motor)	4,15±0,54	13,92±3,65	50,22±4,27	46,11±3,7
Ulnar sinir (motor)	2,87±0,29	9,6±2,75	62,56±4,46	
Peroneal sinir (motor)	4,27±0,46	6,75±2,33	50,61±3,74	
Ulnar sinir (duyu)	2,93±0,24	53,35±33,37	63,42±4,6	
Sural sinir (duyu)	2,26±0,33	23,35±10,98	41±3,46	

Tablo 2: Gruplar arasında motor sinir elektrofizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması

MOTOR SİNİR (ort±ss)	n	Primer hipotirodizm	n	Kontrol	p
Sağ tibial sinir latans (ms)	42	3,79±1,19	34	3,57±0,86	0,251
Sağ tibial sinir amplitüd (mV)	42	14,70±6,35	34	13,17±6,33	0,300
Sağ tibial sinir ileti hız (m/s)	42	49,08±7,24	34	47,35±6,37	0,279
Sağ tibial sinir F (ms)	42	41,03±9,03	34	41,52±10,04	0,825
Sol tibial sinir latans (ms)	42	3,92±1,14	34	3,72±0,71	0,351
Sol tibial sinir amplitüd (mV)	42	14,93±6,02	34	14,72±5,79	0,879
Sol tibial sinir ileti hız (m/s)	42	47,97±5,96	34	49,60±7,06	0,279
Sağ ulnar sinir latans (ms)	42	2,60±0,40	25	2,55±0,45	0,694
Sağ ulnar sinir amplitüd (mV)	42	13,41±3,63	25	12,82±3,04	0,500
Sağ ulnar sinir ileti hız (m/s)	42	61,04±6,94	25	6,015±7,60	0,628
Sağ peroneal sinir latans (ms)	42	3,75±1,00	34	4,10±0,67	0,083
Sağ peroneal sinir amplitüd (mV)	42	7,00±4,00	34	7,57±4,71	0,566
Sağ peroneal sinir ileti hızı(m/s)	42	53,23±6,21	34	53,82±5,12	0,656
Sol peroneal sinir latans (ms)	42	3,88±0,87	34	3,79±0,57	0,573
Sol peroneal sinir amplitüd (mV)	42	5,92±3,44	34	6,66±3,43	0,354
Sol peroneal sinir ileti hızı (m/s)	42	51,48±5,83	34	49,35±13,91	0,372

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 3: Gruplar arasında duyuşal sinir elektrofizyolojik parametrelerinin karşılaştırılması

DUYUSAL SİNİR (ort±ss)	n	Primer hi- potirodizm	n	Kontrol	p
Sağ ulnar sinir latansı (ms)	42	2,21±0,34	25	2,18±0,41	0,755
Sağ ulnar sinir amplitüd (uV)	42	22,85±9,27	25	22,84±10,12	0,996
Sağ ulnar sinir ileti hızı (m/s)	42	61,16±7,50	25	61,38±7,64	0,911
Sağ sural sinir latansı (ms)	41	2,13±0,36	34	2,26±0,33	0,111
Sağ sural sinir amplitüd (uV)	41	17,43±8,76	34	17,52±8,45	0,965
Sağ sural sinir ileti hızı (m/s)	41	63,25±8,39	34	61,70±8,28	0,426
Sol sural sinir latansı (ms)	41	2,44±0,35	33	2,25±0,39	0,032*
Sol sural sinir amplitüd (uV)	41	17,15±7,50	33	16,26±7,18	0,607
Sol sural sinir ileti hızı (m/s)	41	60,44±9,57	33	58,07±7,21	0,243

p<0,05*

S-31

AKTİF SİGARA İÇMEYEN KRİTİK COVID-19 HASTALARINDA MORTALİTE SKORU (CMR) VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EMEL SAĞLAM¹, ARİF SAVAŞ¹, CAN ÖZLÜ², AYSUN ÖZLÜ³,
KEREM ERKALP⁴, BEGÜM KOÇAR⁵

1. SBÜ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL
2. SBÜ KÜTAHYA ÜNİVERSİTESİ EVLIYA ÇELEBİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ, KÜTAHYA
3. SBÜ KÜTAHYA ÜNİVERSİTESİ EVLIYA ÇELEBİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON BÖLÜMÜ, KÜTAHYA
4. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, CERRAHPAŞA KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ, ANESTEZİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI, İSTANBUL
5. KAŞ DEVLET HASTANESİ, GÖĞÜS HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, ANTALYA

Amaç: Literatürde, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2) ile enfekte olarak, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) ihtiyaç duyan hastalarda mortalite verileri yeterli değildir. Mortalite ile sigara içimi arasındaki ilişki göz önüne alındığında mortalite üzerine sigaranın etkisini dışlamak için idrarda kotinin seviyesi bakılmıştır. Çalışmamızda YBÜ'ndeki COVID-19 tanısı alıp (aktif) sigara içmeyen hastalarda, COVID-19 Mortalite Skoru (CMR), AST/ALT ve nötrofil/lenfosit (N/L) oranlarının mortalite ile ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Method: Çalışmamız 10-30 Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemiz YBÜ'de yatan 77 hasta üzerinde kesitsel olarak yapıldı. Çalışmamıza, COVID-19 için nazal sürüntü ve toraks BT istenip COVID-19 tanısı konulan ve idrar kotinine seviyeleri bakılarak en az son 2 hafta içinde sigara içmediği kanıtlanan hastalar dahil edildi. Sigara içiminin mortalite üzerine olumsuz etkisini ortadan kaldırmak için hastalarımıza idrar kotinin seviyeleri bakılarak aktif sigara içmedikleri kanıtlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, ilk geliş şikayetleri, komorbiditeleri, sigara kullanımları, ateş, nabız, tansiyon, satürasyon ve APACHE skorları değerlendirildi. Tüm hastaların idrarları, çalışılacağı zamana kadar -80°C'de saklanıp idrar kotinin düzeyi dış merkez laboratuvarında çalışıldı. CMR skorlaması 'https://www.covidanalytics.io/mortality_calculator' sitesinden yararlanılarak yapıldı. Çalışmamızda üre, kreatinin, ALT, AST, sodyum, potasyum, glukoz, CRP, protrombin zamanı ve hemogram parametreleri kullanıldı.

Sonuç: Katılımcıların %64.9'u (n=50) kadın, %35.1'i (n=27) erkek olup yaş ortalamaları 61.34±14.34 bulunmuş ve %66.2'si (n=51) ölmüştür. Ölenlerin yaş, üre, kreatinin, direk bilirubin, proBNP, AST/ALT oranı, N/L oranı ve CMR değerleri yaşayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.001; p<0.01), (p=0.035; p<0.05), (p=0.023; p<0.05), (p=0.018; p<0.05), (p=0.012; p<0.05), (p=0.008; p<0.01), (p=0.001; p<0.01), (p=0.001; p<0.01). Ölenlerin sistolik kan basıncı, total protein ve lenfosit değerlerinin, yaşayanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002; p<0.01), (p=0.031; p<0.05), (p=0.002; p<0.01).

Tartışma: Çalışmamızın sonucu göstermiştir ki: CMR skoru, AST/ALT ve N/L oranı YBÜ'nde tedavi görüp, aktif sigara içmeyen kritik COVID-19 hastalarında, mortaliteyi tahmin etmek için etkili bir şekilde kullanılabilir.

AnahtarKelimeler: CMR, COVID-19, yoğun bakım ünitesi, mortalite, sigara kullanımı

S-32

DIYABET HASTALARINDA KORONAFOBİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNE ETKİSİ

EMİNE ESRA ERGÜL, ARZU UZUN, ÇETİN ERGÜL

1. ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ABD
2. ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ
3. ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID-19) insanlarda bedensel sorunlar kadar, korku, endişe ya da kaygı gibi ruhsal sorunların eşlik ettiği koronafobi olarak tanımlanan COVID-19 endişesini de beraberinde getirmiştir. COVID-19 ilişkili komorbid hastalık durumlarının başında gelen diyabetes mellitus (DM)'un hastaların mortalitesini etkileyebildiği belirtilmiştir. Bu nedenle DM hastalarında koronafobinin daha fazla görülmesi olası durumlardan biridir. Bu çalışmada DM hastalarında koronafobinin değerlendirilmesi, aşı öncesi ve sonrası değişimi, koronafobinin fiziksel aktivite düzeylerine etkisini değerlendirmek hedeflenmiştir.

Gereç - Yöntem: Çalışmamıza 100 DM hastası (58 kadın, 42 erkek) ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri kaydedilerek koronofobi varlığını saptamak için Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış; 'Koronavirüs 19 Fobisi Ölçeği (C19P-S)' ile fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmek için de 'Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Form (IPAQ-SF)' anketleri kullanılmıştır. DM hastalarının COVID-19 aşısı sonrası koronafobi değerlendirmesi de benzer şekilde C19P-S ölçeği ile yapılmıştır.

Bulgular: DM hastalarında aşı öncesinde toplam C19P-S skoru ortalaması 55, sağlıklı kontrol grubunda ise 34 olarak bulunmuştur. C19P-S'nin toplam ve subgrup puanları DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Koronafobinin DM hastalarının fiziksel aktivite düzeylerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için C19P-S sonuçları ile IPAQ-SF skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p: 0.02$). DM hastalarında aşı sonrası C19P-S ortalaması 9 olarak saptanmış ve aşı öncesi C19P-S sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). DM hastaları ve kontrol gruplarının C19P-S toplam ve subgrup skorlarının karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmiştir.

Sonuç: Daha önce yapılan çalışmalarda kronik hastalıkların varlığının daha yüksek bir koronafobi skoru ile bağlantılı olduğunu ve kronik hastalığı olan hastaların, kronik hastalığı olmayan katılımcılara göre yüksek koronafobi skorlarına sahip olma ihtimalinin 1,27 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Kronik hastalıkların en önemli gruplarından biri olan DM hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında koronofobi riski artmış olarak bulunmuştur. Hastalarda koronofobinin varlığı fiziksel aktivite düzeylerinin de olumsuz yönde etkilenmesine sebep olmaktadır. Aşı sonrasında ise COVID-19 bulaş riskinin azalması ve hastalık seyrinin pandemi başlarına göre daha iyi prognozlu olması nedeniyle koronafobinin azalması da öngörülebilir bir sonuçtur. DM hastalarında da COVID-19 aşısı sonrası C19P-S skorları belirgin düşüş göstermiş ve koronafobi varlığı azalmıştır. Çalışmamız pandemi sürecinde kronik bir hastalık olan DM hastalarının COVID-19'a karşı psikolojik ve fiziksel olarak yanıtlarını araştıran örnek bir çalışma olmuştur. Komorbid hastalıkları da kapsayan daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1: Gruplarda Aşı Öncesi C19P-S Skorlarının Karşılaştırılması

C19P-S Score (median)	DM	Kontrol	p
Psikolojik	20	11	<0.001
Psikosomatik	13	10	<0.001
Sosyal	14	7	<0.001
Ekonomik	8	6	<0.001
Toplam	55	34	<0.001

S-33

A CASE OF HEMICHOREA AFTER TAKING COLD MEDICATIONS

TUĞBA EYİGÜRBÜZ, ZERRİN YILDIRIM

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Objective: Drug-induced chorea is one of the acquired choreas and is often caused by neuroleptics or levo-dopa. Medications containing analgesics, antihistamines, and decongestants, called cold or flu medications, are commonly used in adults and children. In this case, we would like to report acute hemichorea caused by flu medications.

Method: We present a 75-year-old male patient who applied to the emergency room because of involuntary movements in his right arm and leg after taking a cold medicine for two days. The medication contained 650 mg acetaminophen, 10 mg phenylephrine hydrochloride, and 4 mg chlorpheniramine maleate. His medical history included ischemic heart disease, for which he regularly took metoprolol 50 mg and acetylsalicylic acid 100 mg. The patient's systemic and neurologic examination revealed no pathologic findings other than hemichorea. Cranial CT and MR and cerebral CT angiography revealed no structural or vascular pathology. Hemogram, biochemical, hormonal, and serologic laboratory tests were within normal ranges. A cerebrospinal fluid (CSF) examination was not performed because the patient did not give consent for this examination. No mass was noted in the thorax or abdomen CT. Serum tests for autoimmune encephalopathy and paraneoplastic autoantibodies were negative.

Results: In the literature, the number of the cases of the hyperkinetic movement disorder after antihistamine or antihistamine-containing combined cold medication is limited. This drug, which contains an antihistamine, which may also have a vasoconstrictor effect, although not laboratory supported in our patient, may have caused a hypoxic and microischemic process in the basal ganglion region. The exact mechanism of drug-induced hyperkinetic movement disorder is not well defined. In our case, the patient's medical history, clinical evaluation, and physical examination suggested us cold medicine induced hemichorea.

Conclusion: We would like to point out chorea could be one of the important unwanted effect of cold medicines. Those medicines should not be over-prescribed and if the drugs are indicated they should be prescribed by the knowledge of the content and the side effect profile of the drug.

S-34

PREGABALİN İLE TEDAVİ EDİLEN HUZURSUZ GENİTAL SENDROM OLGUSU

EMİŞ CANSU YAKA¹, SİNEM ÖZÇELİK², İHSAN Ş. ŞENGÜN², ERDEM YAKA²

1. SAĞLIK BAKANLIĞI ÜNİVERSİTESİ TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ
2. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Amaç: Herhangi bir cinsel arzu olmaksızın devamlı klitoral uyarılma yakınmasıyla Nöroloji polikliniğinde değerlendirildiğimiz, huzursuz genital sendrom (HGS) tanısı koyduğumuz hasta özelinde, klinisyenlerce kolayca tanınmayan, hastaların da hangi hekime başvuracaklarını bilemedikleri bu sendromun etiyolojik özelliklerini, tarihçesini ve tedavi yöntemlerini tartışmayı amaçladık.

Gereç - Yöntem: 76 yaşında kadın hasta, devamlılık gösteren klitoral uyarılma yakınması ile Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) polikliniğinden istenen konsültasyonla polikliniğimize başvurdu. Hasta, yaklaşık 20 gündür devam eden yakınmasını "ritmik, damar atımı benzeri, rahatsız edici his" olarak ifade ediyor. Herhangi bir cinsel istek olmaksızın ortaya çıkan klitoral devamlı uyarılma hissini bastırmak için hasta dikkatini başka bir yere odaklamaya çalışıyormuş, karnını, bacaklarını sıkarak masaj yapınca bir miktar azalıyormuş ama tam olarak geçmiyormuş. Yakınması başladığından bu yana gergin, huzursuz ve uyku uyuyamaz hale gelmiş. Zaman zaman kalp atımında hızlanma ve tansiyon yüksekliği olmaya başlamış. Klitorise buz uygulama, anestezi krem sürmeyi denemiş fakat azalma olmamış. Hastanın diğer kullandığı tedaviler olan novorapid, pantoprazol, asetilsalisilik asit, metoprolol, benidipin, benazepril ve polistiren sülfonat ile ilgili literatürde bildirilen benzer klinikte yan etki gözlenmedi.

Bulgular: Hastanın muayenesinde mevcut yakınmalarının açıklayacak bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar ve radyolojik incelemelerde de etiyolojik bir neden ortaya koymadı.

Sonuç: Hasta yakınması pregabalın tedavisiyle tamamen düzeldi. İlaç kesimine müteakiben yakınması tekrarladı. Hasta şu an pregabalın 75 mg./gün tedavisiyle herhangi bir yakınması olmaksızın tarafımızca izleniyor.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz genital sendrom, pregabalın

Giriş: Israrlı seksüel uyarılma sendromu (ISUS) ilk olarak 2001 yılında Leiblum ve Nathan tarafından tanıtıldı (1). Yazarlar bu makalelerinde beş olgu sundular. Bu olguların ortak noktaları herhangi bir cinsel istek ve/veya uyarılma olmaksızın genital uyarılma durumunda olmaları ve bu durumun günlerce devam etmesi ve sonlanmaması idi. Yazarlar bu durumun Kadın seksüel uyarılma hastalığından (KSUH) farklı olduğunu, bu hastalıkta kadınlarda ya hiç uyarılma olmadığını ya da azalmış uyarılma olduğundan bahsediyorlar. Ayrıca yazarlar bu durumun hiperseksüaliteden de ayrılması gerektiğini belirtiyorlar. Bu durumda da dirençli genital uyarılma olsun olmasın devamlı aşırı bir cinsel istekten bahsedildiğini ifade ediyorlar. Olasılıkla ilk defa 1989 yılında Modell tarafından dile getirilmiş olan bu sendromun ismi 2006 yılında Goldmeier ve Leiblum tarafından 'Israrlı Genital Uyarılma Hastalığı' (IGUH) olarak değiştirildi. (2,3) Yazarlar kriterleri yayınladılar:

- Israrlı bir şekilde uyarılmış genital bölge
- Orgazm olmaya rağmen uyarılmanın devam etmesi veya bitmesi için saatler veya günler içinde tekrarlayan orgazmlar gerekmesi
- Uyarılma cinsel istekten bağımsız
- Semptomlar istenmiyor, davetsiz ve hoş karşılanmıyor.
- Semptomlar kişiyi strese sokuyor

Waldinger ve arkadaşları 2009 yılında PGAD kriterlerini karşılayan 18 hastanın 12'sinde, genital yakınmalar öncesinde veya sırasında, huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ve /veya aşırı aktif mesane (AAM) varlığını tespit ettiler

SÖZEL BİLDİRİLER

(4) ve Huzursuz genital sendrom (HGS) ismini önerdiler. Yazarlar patofizyolojik mekanizmaları tam olarak ortaya konmamış olan bu hastalığın bir klinik küme olduklarını öne sürmektedirler.

Olgu sunumları şeklinde yayınlarda gördüğümüz bu hastalıkta hem hastalar hangi hekime başvuracaklarını tam olarak bilemiyorlar hem de utandıkları, sıkıldıkları için belki de hekime başvurmuyorlar. Çünkü bazı Kaynaklarda hiç nadir olmayacak şekilde bu olguların olduğundan bahsedilmekte. Diğer bir önemli nokta hastalık çok iyi bilinmediği için altta yatan nedenler tam olarak tespit edilmiyor olabilir. Biz de benzer yakınmaları tedaviden fayda gören bir hastamızı paylaşmak istedik.

Olgu: 76 yaşında kadın hasta, devamlılık gösteren klitoral uyarılma yakınması ile Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) polikliniğinden istenen konsültasyonla polikliniğimize başvurdu. Bir hafta önce kronik böbrek yetmezliği nedeniyle Nefroloji polikliniğine kontrole giden, fosfomisin, furosemid ve sodyum bikarbonat içeren ilaçlar başlanmış olan hasta, bu tedavilerin başlangıcından dört gün sonra tüm vücudunda kaşıntı benzeri his sonrası klitoriste sabitlenen devamlı uyarım hissi başlamış. Hasta, yakınmasının "ritmik, damar atımı benzeri, rahatsız edici his" olarak ifade ediyor. Bu his başladıktan sonra yeni başlanan ilaçları kesmesine rağmen yakınması 10 gündür devam edince KHD hekimine başvurmuş. Yapılan jinekolojik muayene normal olarak değerlendirilmiş ve tarafımıza refere edilmiş. Herhangi bir cinsel istek olmaksızın ortaya çıkan klitoral devamlı uyarılma hissini bastırmak için hasta dikkatini başka bir yere odaklamaya çalışıyormuş, karnını, bacaklarını sıkarak masaj yapınca bir miktar azalmış ama tam olarak geçmiyormuş. Bu süreçte mastürbasyon ya da cinsel ilişki olmamış. Yakınması başladığından bu yana gergin, huzursuz ve uyku uyuyamaz hale gelmiş. Zaman zaman kalp atımında hızlanma ve tansiyon yükseliği olmaya başlamış. Klitorise buz uygulama, anestezik krem sürmeyi denemiş fakat azalma olmamış. Hastanın diğer kullandığı tedaviler olan novorapid, pantoprazol, asetilsalisilik asit, metoprolol, benidipin, benazepril ve polistiren sülfonat ile ilgili literatürde bildirilen benzer klinikte yan etki gözlenmedi. Nörolojik muayenesi bilinç açık koopere, oryante, kranial sinirler intakt, kas gücü ve duyu muayenesi olağan, serebellar bakı olağan, taban cildi refleksi solda ekstansör olarak saptandı. Rutin kan ve idrar incelemelerinde bir anormallik olmayan hastanın, ferritin ve tam kan sayımı normal sınırlardaydı. Beyin Manyetik Rezonans görüntülemesi (MRG) yapılan hastada yaşı ile uyumlu atrofik değişiklikler ve bihemisferik ve ponsta kronik iskemik değişiklikler dışında patolojik bulgu saptanmadı. Pelvis MRG'de endometrial kalınlaşma dışında bir anormallik yoktu. Her ne kadar hastanın anamnezinde epilepsi olduğuna dair bir bulgu olmasa da literatürde bazı epileptik odağı olan hastalarda (5,6) benzer genital bölge yakınmaları olduğu için yapılan EEG tetkiki normal olarak değerlendirildi. Olguya olası periferik nöropatik etkilenme açısından yapılan EMG'de alt ve üst ekstremitelerdeki duysal ve motor sinir iletim incelemelerinde normal elektrofizyolojik bulgular saptandı, pudental sinir elektrofizyolojik olarak uyartılamadı. Literatürde bildirilmiş pudental/DNC nöropati olguları vardır (7,8)

Tartışma: Israrlı bir şekilde genital uyarılma yakınması olan hastalar (IGUH /HGS) büyük sıkıntı içindedirler. Hem yakınmalarını herkesle rahatlıkla paylaşamazlar hem de hangi hekime başvuracaklarını bilememektedirler. Bizim hastamızda da olduğu gibi çoğunlukla KHD hekimine başvurmakta. KHD hekimi jinekolojik açıdan bir patoloji saptayamadığı durumlarda ya nöroloji hekimlerine ya da psikiyatri hekimlerine refere ettiklerini düşünüyoruz. Olgumuz bize başvurduğunda oldukça sıkıntılıydı tetkik ve tedavi sürecinde çeşitli kereler Acil Servise başvurduğunu, orada kendini ifade etmekte çok zorlandığını ifade etti.

Hastalık çok faktörlü olabilir etiyolojiye yönelik incelemeler tamamlanırken hasta ile uygun iletişim kurmak çok önemli. Hastadan detaylı anamnez almak, özgeçmiş özellikleri psikolojik, nörolojik muayenelerinin eksiksiz olması gereklidir. Kullandığı ilaçlar detaylıca öğrenilmeli bu tabloya neden olabilecek ilaçların kesilmesi gereklidir. Jinekolojik muayenede klitoris , vulva veya labiyal hiperestezi, şişme veya gözle görünür varislerin varlığına bakılmalıdır. Pelvik taban tonusu ve pelvik kitlelerin varlığına bakılmalıdır. Pelvik MRG incelemesi ile pudental sinir sıkışması yapabilecek patolojileri dışlamak için önemlidir. Ayrıca olgu serileri olarak sunulmuş sakral spinal (Tarlov) kistlerini dışlamak açısından da önemlidir. Feigenbaum 2015 yılında mikrocerrahi ile kistin tedavisinin IGUH tanısı almış hastaların % 91'inde ya yakınmalarını tamamen kesmiş ya da azaltmış olduğunu bildirmiştir (9) Hastadan epilepsi ile ilgili olabileceği şekilde anamnez alınmış ise mutlaka beyin MRG ve EEG incelemeleri yapılmalıdır.

SÖZEL BİLDİRİLER

Epileptik odağı olan , beyinde arterovenöz fistülü olan veya inme sonrası yakınmaları ortaya çıkmış hastalar bildirilmiştir (10,11) Elektrofizyolojik olarak pudendal/klitoris sinirinin etkilenmesi gösterilemeyebilir. Teknik olarak sinir uyartılamayabilir. HGS'nun küçük lif nöropatisi için uygun bir model olabileceği ifade edilmektedir (8). Olasılıkla pudendal sinirin duysal küçük liflerini (Aδ ve C lifleri) etkileyen bir periferik nöropati olabileceği düşünülmektedir

HGS'un aslında çok eski zamanlardan beri süregelen son 20 yılda tanınmış bir hastalık olduğunu söylemek yanlış olmaz. Her ne kadar ortaya çıkma mekanizması tam olarak bilinmese de son 20 yılda hastaların fayda gördükleri tedavilerin yayınlanması ile bir bilgi birikimi oluşmuştur. Burada faydalanım gösteren ilaçlar olarak klonazepam, tramadol, duloxetine, varenicline tartrat, dopamin agonistleri ve bizim hastamızda da fayda gösteren pregabalin'dir. Cerrahi müdahale gerektiren patolojiler (Tarlov kisti, epilepsi cerrahisi gibi) dışında davranışçı tedavilerin de yeri olduğunu belirtmek gerekir.

Kaynaklar

1. Leiblum SR., Natha SG. Persistent sexual arousal syndrome:A newly discovered pattern of female sexuality. J Sex Marital Ther 2001;27:365-380
2. Modell JG. Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with fluoxetine administration. J Clin Psychopharmacol 1989;9:63-65
3. Goldmeier D, Leiblum S. Persistent genital arousal disorder_ A new syndrome entity. Int J STD AIDS 2006;17:215-216
4. Waldinger MD, Schweizer DH. Persistent genital arousal disorder in 18 Dutch women, part II: a syndrome clustered with restless legs and overactive bladder. J Sex Med. 2009;6(2):482-497
5. Reading PJ, Will RG. Unwelcome orgasms. Lancet 1997;350:1746
6. Anzelotti F, Franciotti R, Bonanni L, Tamburro G, Perrucci MG, Thomas A, Pizzella V, Romani GL, Onofri M. Persistent genital arousal disorder associated with functional hyperconnectivity of an epileptic focus. Neuroscience 2010;16:88-96
7. Waldinger MD, Venema PL, van Gils APG, Schutter EMJ, Schweizer DH Restless genital syndrome before and after clitoridectomy for spontaneous orgasms:A case report. J Sex Med 2010;7:1029-1034
8. Waldinger MD, Venema PL, van Gils APG, Schutter EMJ, Schweizer DH. New insights into restless genital syndrome: Static mechanical hyperesthesia and neuropathy of the nervus dorsalis clitoridis. J Sex Med 2009;6:2778-2787
9. Feigenbaum F, Boone K Persistent genital arousal disorder caused by spinal meningeal cysts in the sacrum. Successful neurosurgical treatment Obstet Gynecol 2015;126:839-843
10. Aull-Watschinger S, Pataria E, Baumgatner C. Sexual auras: Predominance of epileptic activity within the mesial temporal lobe. Epilepsy Behav 2008;12:124-127
11. Goldstein I, Johnson JA. Persistent sexual arousal syndrome and clitoral priapism. In: Goldstein I, Meston C, Davis S, Traish S, eds. Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis;2005:674-678

S-35

MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARDA FONKSİYONEL DURUMUN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

ZATERİ, C.¹, TUNA, H.², ÇELİK, Y.³, TOKUÇ, B.⁴

1. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, FTR AD. ÇANAKKALE
2. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, FTR AD. EDİRNE
3. ÖZEL ADATIP HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ, SAKARYA
4. NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIP EĞİTİMİ AD. TEKİRDAĞ

Özet

Amaç: Bu çalışmada, multiple skleroz (MS) hastalarının fonksiyonel durumlarının ve hastalıktan etkilenme düzeylerinin tespit edilerek günlük yaşam aktivitesi (GYA) ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Nöroloji kliniklerinde yatarak veya poliklinikten izlenen, Poser kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almış, hastalık süresi en az üç ay olan ve anketi okuyup anlayabilecek bilişsel düzeyde olan 41 hasta çalışmaya alındı.. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı (TÜTFEK-2006/036). Olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, olgulardan yazılı ve sözlü onam alındı. Son bir ay içinde MS atağı geçirmiş olma, olguların GYA'sını ve fonksiyonlarını etkileyebilecek MS dışı kas-iskelet sistemi sorunları varlığı, merkezi ya da periferik sinir sistemini etkileyen başka bir nörolojik hastalık varlığı, olguların yaşam kalitesini etkileyecek MS dışı kronik sistemik hastalık varlığı dışlama kriteri olarak belirlendi. Olguların GYA, Barthel indeksi ve fonksiyonel bağımsızlık ölçütü (FBÖ) kullanılarak değerlendirildi. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi mini-mental durum değerlendirmesi (MMDD) ile yapıldı. Olguların duyu durumları Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Olguların özürüllük düzeylerini belirlemede genişletilmiş özürüllük durum ölçeği (expanded disability status scale-EDSS)'yi kullandık. Yaşam kalitesi değerlendirmesi MSQoL-54 ile yapıldı. İstatistiksel analizde, ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplararası farkların analizi için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizi, değişkenler arasındaki bağıntıların analizi için Spearman ve Pearson korelasyon analizi yapıldı. Elde edilen değerler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: 41 MS olgusunun 33'ü kadın (%80,5), 8'i erkek (%19,5) idi. Olguların yaş ortalaması $36,82 \pm 10,48$ (19-59) idi. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması kadınlarda $29,15 \pm 9,16$, erkeklerde $36,62 \pm 11,19$ olarak saptandı. Hastalığın klinik tipleri arasında yapılan karşılaştırmada EDSS, Barthel indeksi, FBÖ skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 1). EDSS ile Barthel indeksi ve FBÖ skorları arasında negatif bir ilişki saptandı. EDSS ile MMDD ve BDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 2). Özürüllük ölçeği ile yaşam kalitesi değerlendirme parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, MSQoL-54 ile EDSS arasında negatif bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 2). MSQoL-54 ile MMDD ve BDÖ arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında; MMDD ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. BDÖ ile MSQoL-54 arasında sadece cinsel fonksiyonlar parametresi ile anlamlı ilişki saptanmazken diğer parametrelerin tümü ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 3). MSQoL-54 ile FBÖ arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. (Tablo 3).

Sonuç: Multipl skleroz, genç yaşta başlaması, kronik bir hastalık olması ve özürüllük potansiyelinin yüksek olması nedeniyle yaşam kalitesine etki etmektedir. Bu çalışma ile kişinin fonksiyonel durumunun GYA'ya olumsuz etki ettiği, bunun sonucunda yaşam kalitesinin bozulduğu gösterilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Günlük yaşam aktiviteleri, multipl skleroz, özürüllük, yaşam kalitesi.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-36

DEMİR TUZU PREPARATLARI İLE AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI: BATMAN'DA İLK VE TEK MERKEZ DENEYİMİ

CAN TÜZER

BATMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ERIŞKİN İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ,
YANDAL UZMAN DR

Amaç: Demir tuzu preparatları ile ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve aralarında çapraz reaksiyonlar da görülebilmektedir. Bu çalışma, demir tuzu preparatları ile erken dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastaların ilaç deri ve provakasyon testlerinin yapıldığı Batman'da ilk ve tek merkez deneyimidir.

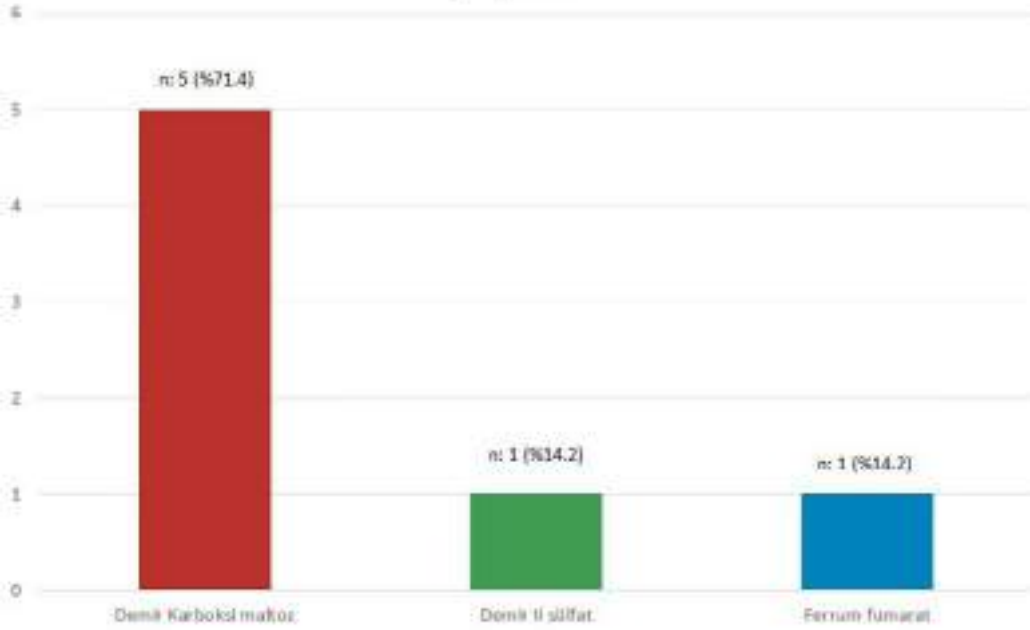
Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya demir tuzu preparatları ile erken tipte ilaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan 7 hasta alındı. Hastaların retrospektif olarak demografik ve klinik verileri toplandı. Hastalara önce, intravenöz (IV) Ferrik hidroksit sükröz, serum fizyolojikle 1/10 oranında sulandırılarak epidermal prik testi, sonra sırasıyla 1/1000 ve 1/100 oranında sulandırmalar ile intradermal testleri yapıldı. IV form bulunamadığında, oral tablet demir tuzu preparatları 1/1 oranında sulandırılarak epidermal prik testleri uygulandı. Deri testleri negatifse tek kör plasebo kontrollü kademeli oral ilaç provakasyon testleri yapıldı. Hastalara önce boş (plasebo) kapsül, 30 dakika sonra 1/4, ikinci 30 dakika sonra 1/4, üçüncü 30 dakika sonra 1/2 oranında ilaç tableti veya kapsül içeriği verilerek kademeli oral provakasyon testleri yapıldı. IV demir preparatlarının provakasyonu ise önce 1/10'u, sonra 1/4'ü, sonra geri kalanı olacak şekilde 30'ar dakika arayla kontrollü yavaş infüzyon şeklinde yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 34.85 ± 7.73 olup hepsi kadın (n:7, 100%) idi. Bunlardan 5 (71.4%) kişide demir karboksi maltoz, birinde (14.2%) Demir II sülfat, birinde (14.2%) ferrum fumarat ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküleri vardı (Şekil-1). İlaç alımını takiben reaksiyon başlama zamanı, ortalama $69,71 \pm 130,89$ dakika idi. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü; 5 (71.4%) kişide anafilaksi, 2 (28.5%) kişide jeneralize ürtiker şeklinde idi (Şekil-2). Demir preparatları ile yapılan deri testlerinde pozitiflik saptanmadı. Dört kişiye Demir II sülfat ile provakasyon yapıldı ve bunlardan 3 kişide provakasyon sonrası 24 saatlik takipte alerjik belirti gözlemlenmedi. Ancak, ferrum fumarat ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan 1 kişide Demir II sülfat ile 4 saat sonra baş dönmesi, ürtiker gelişti ve test pozitif kabul edildi. Ferrum fumarat ile Demir II sülfat arasında çapraz reaksiyon olduğu kabul edildi. Bu hastanın bulguları metil prednizolon ve feniramin ampul ile geriledi. Bir kişide oral Demir III Hidroksi Polimaltoz ve iki kişide IV preparat Ferrik hidroksit sükröz ile ilaç provakasyon testleri sonrasında 24 saatlik gözlemlerde alerjik etki gelişmedi. Hastaların demografik, klinik ve ilaç testi sonuçları Tablo-1'de verilmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada bir kişide ferrum fumarat ile Demir II sülfat arasında çapraz reaksiyon görülmüştür. Demir tuzları ile ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastaların immünoloji ve alerji kliniğine yönlendirilerek ilaç deri ve provakasyon testleri yapılması ve kullanabileceği demir tuzu preparatlarının belirlenmesi uygun olacaktır.

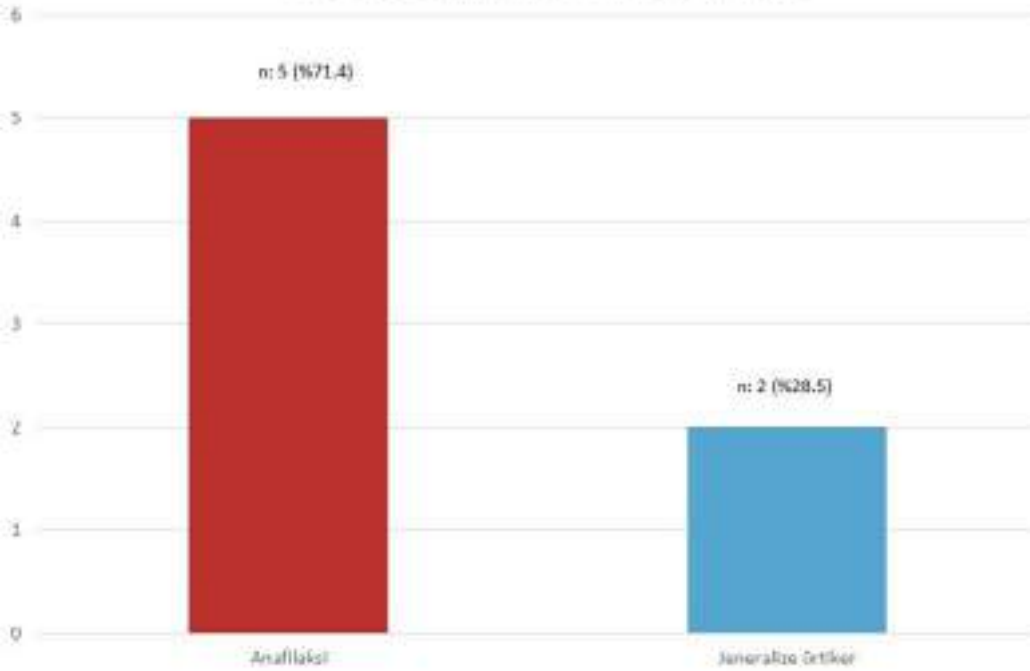
SÖZEL BİLDİRİLER

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan demir tuzu preparatları



Şekil-1: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan demir tuzu preparatları

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküleri



Şekil-2: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü tipleri

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-1: Demir tuzu preparatları ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan hastaların demografik, klinik ve ilaç testi sonuçlarının verileri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Ek hastalık	Reaksiyonun özellikleri			Demir II sülfat ile 1/1 prik testi	Ferrik hidroksit sükroz ile 1/10 prik testi, 1/1000 ID* ve 1/100 ID* testleri	İlaç provakasyon testi sonucu
				Suçlu ajan	Kaç dakika sonra	Bulgu ve semptomlar			
1	41	Kadın	Papiller tiroid kanseri, gastrit	Demir karboksi maltoz	1 dakika	Bronkospazm, ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Demir II sülfat ile provakasyon Negatif
2	20	Kadın	Polikistik over sendromu, akne vulgaris, alerjik rinit	Demir II sülfat	60 dakika	Kaşıntı, mide bulantısı, baş dönmesi, tansiyon düşüklüğü	Yapılmadı	Negatif	Ferrik hidroksit sükroz ile provakasyon testi negatif
3	36	Kadın	Alerjik rinit, gastrit	Demir karboksi maltoz	5 dakika	Kaşıntı, kabarma, hipotansiyon, baş dönmesi,	Yapılmadı	Negatif	Ferrik hidroksit sükroz ile provakasyon testi negatif
4	41	Kadın	Menometroraji	Demir karboksi maltoz	1 dakika	Jeneralize ürtiker	Negatif	Negatif	Demir II sülfat ile provakasyon Negatif
5	35	Kadın	Menometroraji, gastrit, yer fıstığı alerjisi	Ferrum Fumarat	360 dakika	Jeneralize ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Demir II sülfat ile provakasyon 4 saat sonrası baş dönmesi, kaşıntı, kabarma. Pozitif Kabul edildi.
6	41	Kadın	Renal taş,	Demir karboksi maltoz	60 dakika	Anjiyoödem, nefes darlığı, kaşıntı	Negatif	Yapılmadı	Demir II sülfat ile provakasyon Negatif
7	30	Kadın	Menometroraji, hemoroid	Demir karboksi maltoz	1 dakika	Kaşıntı, kabarma, nefes darlığı, hipotansiyon	Yapılmadı	Yapılmadı	Demir III Hidroksi Polimaltoz ile provakasyon negatif

* İntradermal

S-37

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI: BATMAN' DA İLK VE TEK MERKEZ DENEYİMİ

CAN TÜZER¹, ÜSKÜDAR BERKAY ÇARALAN²

1. BATMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ERİŞKİN İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
2. BATMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ KLİNİĞİ

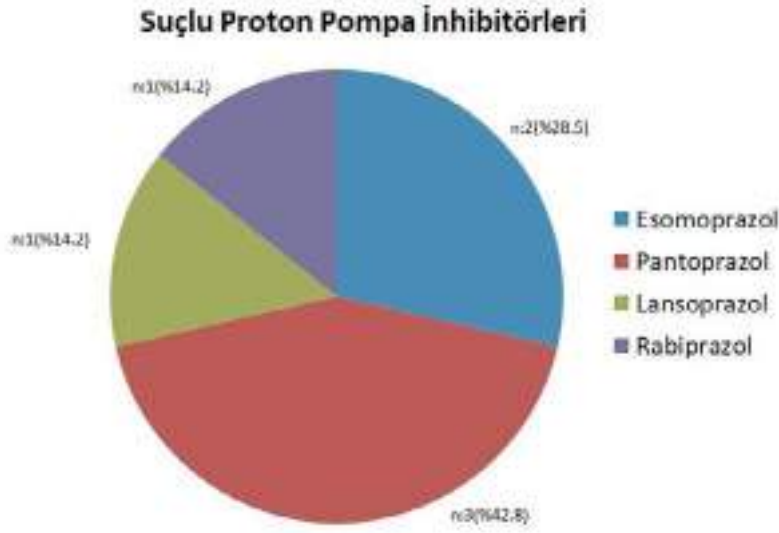
Amaç: Proton pompa inhibitörlerine (PPI) karşı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren görülür ve bu reaksiyonlar PPI grupları arasında çapraz olarak da oluşabilir. Bu çalışma Batman'da, PPI ile erken dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda, PPI'lar ile ilaç deri ve provakasyon testleri sonuçlarına ilişkin ilk bildirimdir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza PPI ile erken tipte ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tarifleyen 7 hasta alındı. Hastaların retrospektif olarak demografik ve klinik verileri toplandı. Hastalara önce, varsa intravenöz (IV) formu olan pantoprazol, %0,9'luk İzotonik NaCl ile 1/10 oranında sulandırılarak epidermal prik testi yapıldı, sonra 1/1000 ve daha sonra da 1/100 oranında sulandırmalar ile de intradermal testleri yapıldı. IV form preparatın olmadığı durumlarda epidermal prik testleri, oral tablet PPI preparatları ile 1e 1 oranında sulandırılarak gerçekleştirildi. Deri testleri negatifse tek kör plasebo kontrollü kademeli oral ilaç provakasyon testleri uygulandı. Hastalara önce boş (plasebo) kapsül, 30 dakika sonra 1/4 tablet, 30 dakika sonra 1/4 tablet, 30 dakika sonra 1/2 tablet olmak üzere kademeli oral provakasyon testleri yapıldı.

Bulgular: Hastalar 30.57 ± 7.91 yaş ortalamasına sahipti. Hastalardan 5'i (71%) kadındı. Hastalarda 2'sinin (28.5%) esomoprazol, 3'ünün (42.8%) pantoprazol, birinin (14.2%) lansoprazol, birinin (14.2%) rabiprazol ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküleri vardı (Şekil-1). İlaç alımını takiben reaksiyon başlama zamanı ortalama 274.57 ± 262.57 dakika idi. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü; 4 kişide (57.1%) jeneralize ürtiker, 2'sinde (28.5%) anafilaksi, birinde (14.2%) ürtiker ve anjiyoödem şeklinde idi (Şekil-2). PPI'lar ile yapılan deri testlerinde pozitiflik saptanmadı. Altı kişiye rabiprazol ile oral provakasyon yapıldı ve 24 saatlik takipte reaksiyon gözlemlenmedi. Rabiprazol ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan bir kişiye ise esomoprazol ile yapılan oral provakasyon testinde, son 1/2 tableti aldıktan 1,5 saat sonra nefes darlığı, bronkospazm gelişti. Bu durumda rabiprazol ve esomoprazol arasında çapraz reaksiyon olduğu düşünüldü. Bu hastanın semptomları metilprednizolon ve inhalar ipratropium-salbutamol tedavisi ile geriledi. Daha sonra pantoprazol ile yapılan ilaç provakasyon testinde ise reaksiyon gözlemlenmedi. Hastaların demografik, klinik ve ilaç testi sonuçları Tablo-1'de verilmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, Batman'dan PPI ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin ilk bildirimdir. Çalışmamızda bir kişide rabiprazol ve esomoprazol arasında çapraz reaksiyon görülmüştür. PPI ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastaların immünoji ve alerji uzmanına yönlendirilerek ilaç deri ve provakasyon testleri ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil:1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan proton pompa inhibitörleri



Şekil:2: Proton pompa inhibitörleri ile ilaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküleri

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-1: Proton Pompa İnhibitörleri ile aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan hastaların demografik, klinik ve ilaç testi sonuçlarının verileri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Ek hastalık	Reaksiyonun özellikleri			Rabiprozol ile 1/1 prik testi	Esomeprazol ile 1/1 prik testi	Pantoprazol ile 1/10 prik testi, 1/1000 ID* ve 1/100 ID* testleri	İlaç provakasyon testi sonucu
				Suçlu ajan	Kaç dakika sonra	Bulgu ve semptomlar				
1	32	Erkek	Antral gastrit, hemoroit	Esomeprazol	600 dakika	Jeneralize ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Yapılmadı	Rabiprozol ile provakasyon negatif
2	47	Erkek	Miyop	Esomeprazol	360 dakika	Jeneralize ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Yapılmadı	Rabiprozol ile provakasyon negatif
3	23	Kadın	Sistemik kontak dermatit, akne vulgaris, Astım, Alerjik rinit	Pantoprazol	2 dakika	Anjiyoödem, nefes darlığı, yüzde şişme, hipotansiyon	Negatif	Yapılmadı	Yapılmadı	Rabiprozol ile provakasyon negatif
4	31	Kadın	Menometroraji	Pantoprazol	300 dakika	Anjiyoödem, jeneralize ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Negatif	Rabiprozol ile provakasyon negatif
5	27	Kadın	Gastrit, akne vulgaris, kronik ürtiker	Lansoprazol	30 dakika	Jeneralize ürtiker, bronkospazm,	Negatif	Yapılmadı	Yapılmadı	Rabiprozol ile provakasyon negatif
6	29	Kadın	Akne vulgaris	Pantoprazol	30 dakika	Jeneralize ürtiker	Negatif	Yapılmadı	Negatif	Rabiprozol ile provakasyon negatif
7	25	Kadın	Akne vulgaris, tinea corporis	Rabiprozol	600 dakika	Jeneralize ürtiker	Yapılmadı	Negatif	Negatif	Esomeprazol ile provakasyon: 2 saat sonrasında nefes darlığı, bronkospazm. Provokasyon pozitif kabul edildi. Pantoprazol ile provakasyon ise negatif

* İntradermal

SÖZEL BİLDİRİLER

S-38

ÇUKUROVA BÖLGESİNDEKİ FRONTOTEMPORAL DEMANS OLGULARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

AHMET EVLİCE, ZEYNEP SELCAN ŞANLI

SBÜ, ADANA TIP FAKÜLTESİ, ADANA ŞEHİR EAH

Amaç: Frontotemporal demansın (FTD) 3 farklı klinik tipi vardır; bunlar davranışsal varyant (dvFTD), semantik demans (SD), progresif agrammatik afazi (PNFA) olarak adlandırılır. FTD olgularının %60-70'inin dvFTD tipi oluşur. Ortalama başlangıç yaşı 45-65 arasındadır. Kadın ve erkek cinsiyet eşit olarak etkilenmektedir. Hastalık belirgin davranışsal özellikleri nedeniyle birçok psikiyatrik bozukluğu taklit edebilir, farklı kültürlerle göre farklı nöropsikiyatrik bulgularla prezente olabilir. Bu çalışmada Çukurova bölgesindeki frontotemporal demans olgularının klinik prezentasyonları ve demografik verileri dökümanete edilmiştir.

Method: Hastanemiz Nöroloji polikliniğine 2017-2022 yılları arasında başvuran ve demans tanısı alan olgular retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik verileri, başlangıç yakınmaları, nöropsikolojik testleri (MMSE, FBI, Çapa Afazi testi), laboratuvar ve görüntüleme bulguları dökümanete edildi, bulgular literatür ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Demans tanısı alan 758 olgunun 41'i klinik, laboratuvar ve görüntüleme eşliğinde FTD (%5,4) olarak tanımlandı. FTD olgularının 33'ü (%80,4) davranışsal varyant (dvFTD) iken 8'i (%19,5) primer progresif afazi (SD/PNFA) idi. dvFTD olgularının 11'i erkek (%33,33) 22'si (%66,67) kadındı. dvFTD grubunun yaş ortalaması 59.59±8.44 yıl, belirtilerin başlangıç yaşı 55.25±8.69 yıl, Minimental durum test skoru (MMSE) 19.42±5.33, FBI skoru 35.77±10.88 idi. PPA olgularının 4'ü (%50) erkek, 4'ü (%50) kadındı. PPA grubunun yaş ortalaması 63.8±6.85, belirtilerin başlangıç yaşı 57.0±8.0, MMSE 21.0±3.46 idi.

Sonuç: Bu çalışmada literatürden farklı olarak dvFTD'nin FTD'ler arasında %80,4 oranında olduğu ve kadın cinsiyetin baskın olduğu gözlenmiştir. dvFTD ve PPA grupları arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Frontotemporal demans,davranışsal varyant,primer progresif afazi

SÖZEL BİLDİRİLER

S-39

BİR GÜNDE 13 METİL ALKOL ZEHİRLENMESİ: VAKA SERİSİ DENEYİMİMİZ

FATİH ESKİN, MUSTAFA ŞAHİN

1. HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, ÇORUM
2. HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ABD, ÇORUM

Giriş ve Amaç: Metil alkol, odunun distilasyonu ile üretilen, elde edilmesi kolay ve sanayi sektöründe yaygın olarak kullanılan bir alkol türüdür. Metil alkol zehirlenmesi gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve sıklıkla yasa dışı yollarla üretilen alkollü içeceklerin oral alımıyla oluşmaktadır. Metil alkolün kendisinden ziyade metabolitleri çok toksiktir. Metil alkol, alkol dehidrojenaz enzimi tarafından formaldehide ve sonrasında da formik aside metabolize edilir. Bu metabolitlere bağlı toksisite, metabolik asidoz, körlük, kardiyovasküler bozukluklar, karaciğer-böbrek hasarına ve hatta ölüme dahi neden olabilmektedir (1,2).

Metil alkol emilimi hızlıdır. Alımından 30-90 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır (1). Metil alkole bağlı olarak en çok böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, vitroz humor ve optik sinir etkilenir. Vücuttan atılımı %90-95 oranında karaciğerden olmaktadır. Semptomlar, alımdan sonra 12-18 saate kadar ortaya çıkamaz. Başlıca beklenen semptomlar; karın ağrısı, bulantı-kusma, görme bozuklukları, santral sinir sistemi depresyonu, baş ağrısı, baş dönmesi ve nöbettir. Görme bozuklukları, hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar. Çift görme, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, fotofobi, görme alanında daralma ve körlüğü içeren görme bozuklukları gelişebilir. Hipotansiyon ve bradikardi geç dönemde görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Klinik bulgular, metanol konsantrasyonundan ziyade metabolik asidozun şiddetiyle ilişkilidir (2,3).

Metanol zehirlenmesi artmış anyon açıklı metabolik asidoza neden olur (3). Tanıda anamnez ve karakteristik klinik özelliklerin olmasının yanında artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve serum osmolar açığının olması önemlidir. Tanıyı doğrulamak amacıyla metanol düzeyine bakmak gereklidir ancak bu her zaman mümkün olmayabilir.

Metil alkol zehirlenmesinde tedavi; destekleyici tedavi (hidrasyon, folik asit), metabolik asidozun düzeltilmesi (NaHCO₃), toksik metabolitlerin oluşumunu engellemek için antidot verilmesi (fomepizol ve etil alkol), metil alkol ve toksik metabolitlerin kandan uzaklaştırılması için hemodiyaliz uygulamasını içermektedir. Hemodiyaliz endikasyonları; şiddetli metabolik asidoz (pH<7,15), görme bozukluklarının olması, vital fonksiyonlarda bozulma, akut böbrek yetmezliği, ciddi elektrolit bozuklukları veya yüksek kan metanol seviyesi (> 50 µmg/dL). Diyaliz ve fomepizol veya etanol, metanol düzeyi sıfır olana ve asidoz kaybolana dek sürdürülmelidir. (4,5).

Sosyal, ekonomik ve tıbbi etkileri nedeniyle artan alkol bağımlılığı ve tüketimini azaltmak için ülkeler alkol ürünleri üzerindeki vergileri artırmakta, buna karşılık özellikle sosyal-kültürel-ekonomik seviyesi düşük tüketiciler, halk arasında kaçak alkol olarak tabir edilen kayıt dışı alkollü içki tüketimine yönelmektedir. Metil alkol, uygun maliyeti nedeniyle etil alkol yerine üreticiler ve tüketiciler tarafından tercih edilen alkollü bir içkidir.

Biz burada aynı gün aynı satıcıdan yasa dışı yollarla üretilen alkolden alıp kullanan ve hafiften çok ciddiye kadar klinik prezentasyon ile başvuran 13 metil alkol zehirlenmesi vakamıza ait takip ve tedavi deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Metil alkol zehirlenmesi ile acil servise başvuran 13 vaka iç hastalıkları kliniğimiz tarafından hospitalize edildi. Vakaların klinik bulguları ve laboratuvar değerleri ile birlikte vakalara uygulanan tedaviler ve takip parametreleri not edildi.

Vakaların özellikleri ve Bulgular: Vakaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri tabloda verilmiştir. Onüç vakamızın ortak özelliği aynı gün aynı satıcıdan yasa dışı yollarla üretilen alkolden alıp kullanmış olmalarıydı. Va-

SÖZEL BİLDİRİLER

kalar alkolü tükettikten 12-20 saat sonra acil servise başvurdular. Başvuru nedenleri çoğunlukla bulantı, kusma, görme bozukluğu, baş dönmesi ve bilinç bulanıklığıydı. Herhangi bir şikayeti olmayan 4 vakamızın başvuru nedeni ise aynı alkolü tüketen bir arkadaşlarının (22 yaş) hastane dışında exitus olduğunu öğrenmeleriydi. Vakaların tüketilen alkol miktarları sorgulandığında ortalama 3-5 bardak (bardak hacmi 100 ml) olduğu öğrenildi. Yaşı en küçük olan vaka 19 ve en büyüğü ise 72 yaşındaydı. Yapılan ilk fizik muayenede 6 vakamızda hafif sinüs taşikardisi (anksiyeteye sekonder düşünüldü) tespit edildi. 1 vakamız (3 numaralı vaka) hipotansifti (100/60 mmHg). Bulanık görmesi olan 6 vakamızın göz konsültasyonu sonucunda 5 tanesinde (1-5 nolu vakalar) evre1 papil ödemi tespit edildi, 1 vakamızın ise göz muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Diğer sistemik muayene bulguları normal olarak bulundu. Vakaların hemogram, biyokimyasal parametreler, tam idrar tetkiki, PT-aPTT-INR, kan gazı ile laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Metil alkol düzeyi laboratuvar imkanlarımız olmadığı için çalıştırılmadı. Etil alkol düzeyi tüm hastalarımızda normal düzeyde tespit edildi. Dört vakamızda (2-4 nolu vakalar) WBC yüksekliği, 6 vakamızda hiponatremi, 5 vakamızda LDH yüksekliği ve 2 vakamızda da hafif amilaz yüksekliği tespit edildi. Bir vaka dışında tüm vakalarımızda metabolik asidoz vardı. Metabolik asidoz 5 vakada (1-5 nolu vakalar) oldukça derin düzeydeydi (pH<7.15). Vakaların anyon açığı hesaplandı ve 8 vakanın anyon açığının artmış olduğu görüldü. Anyon açığı 5 vakada (1-5 nolu vakalar) 25 mmol/L'nin üzerindeydi. Erken dönemde başvurmadıkları için fayda sağlamayacağı gerekçesiyle gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanmadı. Vakalar, öykü, klinik özellikler ve laboratuvar bulgularına dayanılarak metil alkol zehirlenmesi tanısıyla hospitalize edildi ve takip-tedavi altına alındı (1-5 nolu vakalar yoğun bakım ünitesinde, diğer vakalar dahiliye servisinde). Hastalara yoğun hidrasyon (izotonik ve %5 dextroz, 4-5 lt/gün) başlandı. Folik asit 1 mg/kg (iv) her 6 saatte bir tüm vakalara uygulandı. Antidot olarak fomepizol temin edilemediği için %10'luk etil alkol (iv) verildi. Etil alkol, yükleme dozu olarak 10 ml/kg 30 dk, idame olarak da 1 ml/kg/saat (hemodiyaliz esnasında 3 ml/kg/saat) dozunda uygulandı. Sodyum bikarbonat 1 mEq/kg/gün (iv) olarak asidozu olmayan bir vaka dışında tüm vakalara uygulandı. Beş vakamız (1-5 nolu vakalar) hemodiyalize alındı (bir tanesi 3 seans diğerleri 2 seans). Hemodiyaliz sonrasında hastaların hem klinik bulguları hem de metabolik asidoz tablosunda dramatik düzelmeler kaydedildi. Bir vakamız (3 nolu vaka) henüz hemodiyalize alınmadan önce metabolik asidozun derinleşmesi (pH: 6.85) ve bilinç kaybı olması nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Mekanik ventilatöre bağlanan bu vakamızı diğer vakalardan ayıran özellikleri, yaşının yüksek olması, özgeçmişinde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olması (5 nolu vakanın DM'si olması dışında diğer vakaların özgeçmişinde herhangi bir özelliği yoktu), ilk değerlendirmesinde hipotansif olması, bulantı/kusma/görme bozukluğu/baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı semptomlarının hepsinin bulunduğu tek vaka olması ve anyon açığı en yüksek olan vaka olmasıydı. Bu vakamız 3 seans hemodiyaliz sonrasında ekstübe edilerek mekanik ventilatörden ayrıldı. Hastalar klinik bulgular, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitler, kan gazı ve etil alkol düzeyi ile takip edildiler. Tedavilere metabolik asidoz tablosu düzelinceye kadar devam edildi. Takiplerimizde organ fonksiyon bozukluğu gelişen ve biyokimyasal parametrelerde bozulma olan vakamız olmadı. Hospitalizasyon süresi, yoğun bakımda takip edilen ve hemodiyaliz uygulanan vakalarımız için 4-5 gün, serviste takip ve tedavi edilenler için ise 1-3 gün olmuştur. Takip ve tedavisini yaptığımız vakalarımızdan exitus olmadı ancak metil alkol tüketen bir vakanın hastane dışında exitus olduğu öğrenildi.

Onüç vakamızın özelliklerini değerlendirdiğimizde, 5 vakamızın yoğun bakımda tedavi altına alındığı ve bu vakaların hepsinin hemodiyaliz ihtiyacı olduğunu görmekteyiz. Bu 5 vakayı diğerlerinden ayıran ortak özelliklerinin; yaşlarının daha büyük olması, hepsinin bulanık görme şikayetinin olması ve göz muayenesinde papil ödemi gibi göz bulgularının olması, metabolik asidozlarının daha derin olması ve anyon açıklarının ise diğerlerine göre çok daha yüksek olmasıydı. Metil alkol zehirlenmesi ile başvuran hastalarda; ileri yaşta olma, görme şikayetleri ve göz bulgularının olması, metabolik asidozun derinliği ile birlikte anyon açığının fazlalığı gibi özellikleri, tablonun ağırlığı veya ağırlaşabilme olasılığı açısından klinisyeni alarme edici özellikler olarak nitelendirebiliriz.

Sonuç: Metil alkol, dönüştüğü metabolitleri ile beyin, göz, karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistemi etkileyerek organ yetmezliklerine, görme kayıplarına, komaya ve hatta ölüme yol açabilen oldukça toksik bir maddedir. Etil alkol yerine ucuz olması nedeniyle tercih edilen metil alkolün kişiyi yaşamla ölüm arasındaki sınıra getirebileceğinin tüm gerçekleri vaka serimiz ile ortaya konulmuştur. Vaka serimiz de göstermiştir ki, ne yazık ki tıbbi müdahale

SÖZEL BİLDİRİLER

şansı bulamadan exitus olan bir vakanın yanısıra ciddi anyon açıklı metabolik asidoz nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan ve hemodiyaliz ile müdahale edilen ciddi vakalar olması nedeniyle metil alkol kullanımı toplumumuz için ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, yasa dışı üretilen, satılan ve tüketilen metil alkolün üretilmesi ve satılmasının önüne geçmek için gerekli denetim ve faaliyetlerin yoğunlaştırılması, yaşamı tehdit eden oldukça toksik bir madde olduğu çeşitli etkinliklerle (halka yönelik seminerler, okullarda öğrenci eğitimleri, TV programları, afişler vs.) halkımıza anlatılması ve toplumumuzun bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Tablo: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri

Vaka no	Yaş-cins	İçilen miktar (bardak)	Semptomlar	Göz bulguları	Kan gazı	Anyon gap (12-16 mmol/L)	Patolojik lab. bulguları	Tedavi	Yatış süresi (gün)
1	48-E	4	Bulanık görme Baş dönmesi Kusma	Papil ödemi (evre1)	pH:7.12 HCO3:6.2 PCO2:19.3 Laktat:0.5	30	Na:131	NaHCO3 Folat Etil alkol Hemodiyaliz (2 kez)	4
2	55-E	3	Bulanık görme	Papil ödemi (evre1)	pH:7.12 HCO3:7.9 PCO2:24.6 Laktat:0.69	26	WBC:15.7 Na:132	NaHCO3 Folat Etil alkol Hemodiyaliz (2 kez)	4
3	62-E	4	Bilinç bulanıklığı Bulanık görme Baş dönmesi Bulantı Kusma	Papil ödemi (evre1)	pH:7.05 HCO3:5.1 PCO2:14 Laktat:0.4	33	WBC:15.6 LDH:346	NaHCO3 Folat Etil alkol Hemodiyaliz (3 kez) Mekanik ventilasyon	5
4	38-K	3	Bulanık görme Baş dönmesi Bulantı Kusma	Papil ödemi (evre1)	pH:7.10 HCO3:5.8 PCO2:18.7 Laktat:1.1	27	WBC:12.7 Na:129 LDH:335	NaHCO3 Folat Etil alkol Hemodiyaliz (2 kez)	4
5	72-E	5	Bilinç bulanıklığı Bulanık görme Baş dönmesi Bulantı Kusma	Papil ödemi (evre1)	pH:7.14 HCO3:7.6 PCO2:21 Laktat:11.7	30	WBC:26 Glu:211 Cre:1.6 AST:56 LDH:485 Amilaz360	NaHCO3 Folat Etil alkol Hemodiyaliz (2 kez)	4
6	39-E	5	Bilinç bulanıklığı Bulantı		pH:7.24 HCO3:23.7 PCO2:56 Laktat:0.5	15	LDH:356	NaHCO3 Folat Etil alkol	3
7	21-E	5-6	Baş dönmesi		pH:7.28 HCO3:18.1 PCO2:39 Laktat:0.9	17	Na:133	NaHCO3 Folat Etil alkol	2
8	19-E	4-5	Bulanık görme		pH:7.33 HCO3:19.8 PCO2:38.4 Laktat:1.5	13	Na:131	NaHCO3 Folat Etil alkol	2
9	21-E	4	Yok		pH:7.26 HCO3:21.6 PCO2:49.1 Laktat:2.4	19	Amilaz179	NaHCO3 Folat Etil alkol	2
10	24-E	2	Yok		pH:7.38 HCO3:24.7 PCO2:42.4 Laktat:1.6	11	Na:131	Folat Etil alkol	1
11	24-E	3-4	Yok		pH:7.31 HCO3:20.7 PCO2:41.3 Laktat:2.2	14		NaHCO3 Folat Etil alkol	1
12	20-E	3	Baş dönmesi Bulantı Kusma		pH:7.23 HCO3:16.1 PCO2:38.5 Laktat:1.2	21	LDH:259	NaHCO3 Folat Etil alkol	1
13	24-E	3	Yok		pH:7.34 HCO3:25.1 PCO2:46.9 Laktat:2.4	10		NaHCO3 Folat Etil alkol	1

SÖZEL BİLDİRİLER

Referanslar

1. Erdal M, et al. Diagnosis and Treatment Approach in Methanol Poisoning: A Case Report. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2022;9:55-8
2. Kavalcı C, et al. Metanol Zehirlenmesi: Olgu Sunumu. Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi 2011, Cilt: 2 Sayı:1
3. McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. Adv Emerg Nurs J. 2009;31:206-13.
4. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol 2002; 40:415-446
5. Chang ST, Wang YT, Hou YC, Wang IK, Hong HH, Weng CH, Huang WH, Hsu CW, Yen TH. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. BMC Nephrol. 2019 Jun 6;20(1):205. doi: 10.1186/s12882-019-1404-0. PMID: 31170938; PMCID: PMC6554873.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-40

EPİLEPSİ HASTALARINDA İŞ DURUMU VE DEPRESYON İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BENGÜ ALTUNAN

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

Amaç: Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Tekrarlayan epileptik nöbetler, hastalarda öngörülemeyen bir şekilde ortaya çıkar ve zaman zaman bilinç kaybını da içerdiğinden çalışma hayatında kısıtlamalara yol açabilir. Epilepsi hastalarındaki bu kısıtlılıklar hayatın her aşamasını ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu çalışmada epilepsi hastalarında istihdam durumunun depresyona etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak-Temmuz 2022 tarihleri arası epilepsi polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmak için onam veren fokal epilepsi tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Zihinsel engeli olan, öğretim hayatı devam eden, okur-yazar olmayan, başka bir nörodejeneratif hastalığa ya da malignite öyküsüne sahip olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastaların demografik, hastalık ilişkili ve iş durumu ilişkili özellikleri poliklinik başvurusu esnasında hasta hekim görüşmesinde elde edilmiştir. Depresyon değerlendirmesi için nörolojik bozukluklarda depresyon ölçeği-epilepsi (NDDI-E) ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın 39 (%39,4)'u bir işyerinde tam zamanlı olarak çalışmakta ve 60 (%60,6)'ı çalışmamaktadır. Çalışan grubun 5'i kendi işinde, 2'si kamu kurumunda engelli kadrosunda, 5'i kamu kurumunda normal kadroda çalışmaktadır. 23'ü özel sektörde normal kadroda ve 4'ü özel sektörde engelli kadrosunda çalışmaktadır. Çalışmayan 60 (%60,2) epilepsi hastasının 23'ü çalışmak istememekte, 16'sı kendine uygun iş bulamamakta, 2'si sürekli işten çıkarılmakta, 5'inin ailesi çalışmasını istememekte ve 5'i çocuğuna bakım vermektedir. Dokuz hasta 1'i malülen olmak üzere emekliye ayrılmıştır. Çalışan (12,8±3,5) ve çalışmayan (13,2±3,4) gruplar arasında NDDI-E skor ortalaması açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,5). Depresyonun belirleyicileri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, nöbetlerin kontrol altına alınamamış olması, gelir düzeyi ve çalışma durumunun lineer regresyon stepwise analizinde sadece nöbet kontrolü sağlanamamasının depresyonu %7,5 oranında açıkladığı gözlenmiştir (p=0,003). Ancak çalışmak istemeyen (12,1±2,5) hasta grubu ve çalışmak isteyen (14,5±3,8) ancak uygun iş bulamayan hastalar arasında NDDI-E skor ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,01).

Sonuç: Epilepsi hastalarının işe alımında ya da çalıştığı işte devamlılığında beklenmedik nöbetlerin varlığı hem hastalar hem işveren hem de aileler için zorlu bir süreç oluşturur. Çalışmamızın sonucunda çalışma hayatına atılmak isteyen epilepsi hastalarının yaklaşık yarısının kendine uygun bir iş bulamadığını tespit ettik. Bu bireylerde ise depresyon gözlenme olasılığı diğer epilepsi hastalarına göre daha yüksek düzeyde idi. Sonuç olarak, bu çalışmada epilepsi hastalarının düşük istihdam seviyesine dikkat çekilmek istenmiş, epilepsi hastalarına uygun iş imkanlarının sağlanmasının hastalarda depresyon üzerine olumlu etkisi olacağı sonucuna varılmıştır.

S-41

KRONİK HEPATİT VE SİROZLU HASTALARDA SERUM E-SELEKTİN DÜZEYLERİ

SEMİH SEZER¹, SAFA YILDIRIM²

1. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ DIŞKAPI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜ
2. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ DIŞKAPI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE BÖLÜMÜ.

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit terimi karaciğerdeki inflamasyonun ve nekrozun 6 aydan fazla sürdüğü durumlara verilen genel bir isimdir. Sebep olan bir çok hastalık ortak semptom ve bulgular verdikleri, benzer laboratuvar değişiklikler ve karaciğerde histopatolojik değişikliklere yol açtıkları için bir arada incelenmektedir (1).

Kronik hepatit başlığı altında kronik viral hepatitler(KVH), otoimmün hepatitler(OİH), ilaçlara bağlı kronik hepatitler, genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları incelenir. Alkolik hepatit ve alkol dışı steatohepatit birer kronik hepatit olmalarına karşı çoğunlukla ayrı bir sınıf olarak incelenmektedir (1).

Halen bilinen 5 hepatit virüsünden (A, B, C, D, E) B, C, D virüsleri kronik hepatite neden olabilirler. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde tanımlanan hepatit G virüsü(HGV) ve transfusion transmitted virusun (TTV) gerçek anlamda hepatotropik virüsler olduğu şüphelidir (1).

Kronik hepatitler genelde asemptomatiktir. Siroz gelişmedikçe genelde fizik bulgu elde edilemez (1).

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve fibroz doku artışıyla karakterize ilerleyici bir hastalıktır (2).

Ülkemizde karaciğer sirozunun etyolojisinde en önemli nedenler kronik viral hepatit B(KVHB) ve C'dir(KVHC) (2).

Klinik olarak siroz, kompanse ve dekompanse olarak isimlendirilir. Kompanse siroz tanısı, rutin klinik ve laboratuvar takipler sırasında karaciğerin görünümü ve splenomegalinin bulunması ile konulur (3).

Lökosit adezyonu inflamasyon için önemli bir basamaktır. E-selektin adezyon moleküllerinin selektin ailesindedir ve lökosit ile sitokinle aktive edilmiş endotel hücreleri arasındaki ilk iletişimi sağlar. Sadece inflame dokudaki aktive vasküler endotelde bulunması daha da önemlidir. IL-1(interlökin-1), TNF(Tümör nekroz faktör) alfa ile kültüre edilmiş endotel hücrelerinde E-selektin yapımı artar (4).

Son zamanlarda , sağlıklı insanlarda sağlıklı kişilerin serumunda E-selektinin çözünmüş formu (solubl E-selektin; sE-selektin) tarif edilmiştir(4). Akut ve kronik hepatitli hastalarda intersellüler adezyon molekülü 1(ICAM-1); vasküler adezyon molekülü 1(VCAM-1) ve E-selektinin, inflamasyon bölgesindeki sinüzoidal döşeyici hücrelerde arttığı gösterilmiştir. Tüm bu faktörler, kronik karaciğer hastalığında bize dolaşımdaki E-selektinin davranışını tahmin etmede yol göstermiştir (5).

Biz bu çalışmada karaciğer sirozlu ve kronik hepatitli hastalarda serum E-selektin düzeylerinin, karaciğer nekroz/inflamasyon ve fibrozisi ile ilişkisini göstermeyi amaçladı.

SÖZEL BİLDİRİLER

GENEL BİLGİLER

KRONİK HEPATİTLER

Kronik hepatitler farklı etyolojileri ve hikaye1eri olan birkaç farklı bozukluğu kapsar. Bunlar, viral hepatitler. otoimmun reaksiyonlar ve ilaca bağlı hasarlardır. Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi kalıtsal bozukluklar ile kronik bilier hastalıklar da kronik hepatit başlığı altında incelenebilir (1,6,7).

HEPATİT B

Etkeni olan hepatit B (HBV) hepadnovirus ailesinden hepatotrop özellikteki tek DNA virüsüdür. Kan ve kan ürünleriyle, parenteral yolla ya da yakın temasta geçer. Tanı, bulaştan sonraki 1,5-3 ay içinde Hbs Ag'nin serumda saptanması ile konur. Akut dönemde Hbs Ag'ne karşı oluşan Ig M tipinde antikorlar saptanmaktadır. Hbs Ag 6 aydan fazla seropozitif kalan hastalar taşıyıcı olarak kabul edilmektedir. Kronik B hepatitli hastaların serumunda yüksek düzeyde Hbs Ag ve HBV-DNA bulunmaktadır. Kronik B hepatitli hastaların %25-30'u siroza ilerlerken, sirozlu hastaların bir kısmında da hepatosellüler karsinom gelişir (7).

Doğal seyri üç aşamada izlenmektedir.

Birinci evre: Viral enfeksiyon aşaması olan bu evrede semptomlar azdır . Hbs Ag az sayıda hepatositte dağınık ya da fokal odaklar halinde yerleşmiştir. Nekroinflamasyon hafif derecededir.

İkinci evre: Viral eliminasyon aşamasıdır. Serumda transaminazlar yükselirken, dokuda nekroinflamasyon belirginleşmekte hatta geniş litik alanlar saptanabilmektedir.

Üçüncü evre: Viral integrasyon fazı olan bu evrede transaminazlar düşmekte ve yangısal aktivite minimal düzeye inmektedir. Bu aşamada Hbs Ag hepatositlerde yoğun biriktiği için hepatositte buzlu cam görünümü oluşmaktadır (1,7).

HEPATİT C

Etkeni olan hepatit C (HCV) flavivürüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Temel bulaş parenteral olmakla birlikte HBV virüsüne göre seksüel geçiş daha azdır. Transfüzyonla geçiş %75-95 oranındadır.

Akut dönemde klinik bulgular oldukça siliktir. Taşıyıcılık %30-60'dır, taşıyıcıların yaklaşık %20'sinde 20-30 yılda siroz gelişmektedir.

Tanı hastalığın ilk 30-90 gününde serumda anti-HCV'nin tespiti ile konmaktadır. Aktif HCV'nin kesin tanısı HCV-RNA testi ile konmaktadır. HCV RNA hastalığın başlangıcında birkaç gün ile birkaç hafta içinde serumda ortaya çıkmaktadır.

HCV karaciğer hücrelerini direkt sitopatik ve virüsün karaciğer hücrelerini hedef hücre haline getirmesi ile ya da otoantijenlerle oluşan indirekt etkidir (1,7).

KRONİK VİRAL HEPATİTİS HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kronik viral hepatitin morfolojisi son derece hafiften şiddetliye, sonunda da siroza giden bir süreç gösterir. En halif formunda inflamatuvar infiltrat portal alana sınırlıdır. Bu aşamada karaciğerin yapısı korunmuştur.

Progresif hastalığın belirtisi piece-meal nekrozdur. Kronik inflamatuvar infiltrat, sınırlayıcı plaktaki hepatositlerin nekrozu ile portal alandan komşu parankime ilerler. Köprüleşme nekrozu, komşu portal-portal, santral-santral, portal-santral zonları birleştirir (1,6,7).

Piece-meal ve köprüleşme nekrozu aşamasında bulgular geri dönüşümlüdür. Ancak devam eden hepatosit kaybı fibröz septa oluşumuna neden olur ve bu da sirozla sonuçlanan hepatosit rejenerasyonu ile birliktedir.

B ve C hepatitinin morfolojik özellikleri benzer olmakla beraber buzlu cam görünümü B hepatitine özgüdür.

Safra duktus hasarı, portal lenfoid agregat, steatozis, mallory cisimciği benzeri materyal ise HCV için belirleyici özelliklerdir (1,6,7). Tablo-1

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-1:Knodell Aktivite İndeks

Periportal köprüleşme nekrozu		Intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz		Portal inflamasyon		fibrozis	
Hafif piece meal nekroz	1	Hafif(<1/3 lobül)	1	Hafif(dağınık inflamatuvar hücreler 1/3 portal alan)	1	Fibröz portal genişleme	1
Orta derecede piece meal nekroz(portal alanın %50 den azını çevrelemesi)	3	Orta(Lobül veya nodüllerin 1/3- 2/3)	3	Orta (artmış inflamatuvar hücrelerportal Alan 1/3-2/3)	3	Köprüleşme fibrozisi	3
Belirgin piece meal nekroz(portal alanın %50 den fazlasını çevrelemesi)	4	Belirgin(lobül veya nodüllerin 2/3 den fazlası)	4	Belirgin(yoğun inflamatuvar hücreler portal alanın 2/3'den fazlası)	4	siroz	4
Orta derece piece meal nekrozdan köprüleşmeye geçiş	5						
Belirgin piece meal nekrozdan köprüleşmeye geçiş	6						
Multilobüler nekroz	10						

KARACİĞER SİROZU TANIM VE SINIFLAMA

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması üe karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır (2). Karaciğer sirozu, kronik karaciğer hastalığının son dönemi olarak tanımlanmaktadır (3).

Karaciğer sirozu insidansı 200-300/100.000 olup hastalık erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Sirozun nedenleri sosyoekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir (3).

ETYOLOJİ

Ülkemizde en önemi sebep, KHBV ve KHCV dir. Bunu alkolik ve bilier hastalıklar izler (tablo-2, tablo-3).

Tablo-2: Sirozun Sınıflandırılması

Morfolojik	Makronodüler Mikronodüler Karışık
Fonksiyonel	Aktif İnaktif
Klinik evreye göre	Kompanse Dekompanse
Etyolojik	

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-3: Siroz Etiyolojisi

Kronik Hepatitler -viral hepatitler -otoimmün hepatitler	Bilier Hastalıklar -Primer bilier siroz -sekonder bilier siroz -primer sklerozan kolanjit
Alkol	Kardiak
Metabolik Henriokromatozis Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Porfiriya Galaktozemi Tirozinemi Hip- ervitaminoz A	İlaç ve Toksinler Methotrexat Methyldopa İsoniazid Amiodarone Karbon- tetraklorür
Budd-chiari sendromu	Indian çocukluk sirozu
İntestinal by-pass cerrahisi	Kriptojenik

PATOLOJİ

Hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ doku oluşumu sonucu karaciğer makroskopik görünümü ve histolojik yapısı ve dolaşımının bozulması sirozun karakteristik bulgusudur. Morfolojik olarak makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 tipte sınıftandırılır (2). Mikronodüler siroz alkolizm, malnutrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülür. Makro nodüler sirozda ise nodüller 3mm'nin üzerindedir. Viral hepatit ve Wilson sirozundaki nodüller buna örnektir. Miks tip her iki morfolojik görünümün birlikte olmasıdır ve en sık görülen tiptir (8).

Kupffer hücreleri, trombositler ve inflamatuvar kan hücrelerinin proliferasyonu sonucunda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımıyla kronik hepatosit zedelenmesi ile fibrojenesis uyarılır. İto hücreleri inflamatuvar uyarı için hedef hücrelerdir. Proliferasyonla miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşür ve kollajen, fibronektin, laminin, proteoglikan, hyaluronan sentezlenir. TGF-beta başlıca fibrojenik sitokin olarak görev yapmaktadır.

KLİNİK BULGULAR:

Kompanse dönemde siroz semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik vakalar bir sağlık kontrolünde veya hepatomegali veya splenomegali saptananlarda etyolojik araştırma sonucunda teşhis edilebilir. Semptomlar ve klinik hikaye çok heterojendir. Hikaye alkol ve ilaç tüketimini, daha önce yapılmış kan transfüzyonlarını, kalıtsal ve sosyal koşulları kapsmalıdır (3).

Bulantı, kusma, ödem, spontan kanamalar, iştahsızlık, halsizlik, libido azalması, kıllarda azalma ve memelerde büyüme(erkeklerde), kaşıntı, kas krampları görülebilmektedir (3).

Dilde atrofi, solukluk, ikter, ekstremitelerde kas atrofisi, arterial örümcek, telenjektazi, dupuytren kontraktürü, beyaz tırnak, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, çomak parmak, testislerde küçülme, ödem, asit, hipotansiyondur (2).

1. Bilirubin, trasaminazlar, alkalen fosfataz, total protein, protein elektrofezisi
2. Sodyum, potasyum, bikarbonat, üre, kreatinin, bakır, seruloplazmin, glukoz, demir, ferritin, transferrin saturasyonu
3. Hemoglobin, lökosit, trombosit, protrombin zamanı
4. Transaminazlar, karaciğer hücre hasarının derecesini ve inflamatuvar hasarın şiddetini, bilirubin düzeyleri, fonksiyonel karaciğer hücre kapasitesi hakkında fikir verir. Alkalen fosfataz kolestatik karaciğer hastalığının, önemli bir belirleyicisidir. Serum albümin ve PTZ tespiti karaciğerin protein sentez etme kapasitesi hakkında fikir verir. Albumin azalmıştır ve gamma globülinler artmıştır (poliklonal gamapati) (2).

Karaciğer fonksiyonlarını sarılık, asit, ensefalopati, serum albümini ve protrombin zamanı ile değerlendirilen bir derecelendirme sistemi olan Child-Pugh klasifikasyonu görülmektedir (Tablo-4,5).

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo-4: Child-Pugh Klasifikasyonu

PARAMETRE	PUAN-1	PUAN-2	PUAN-3
Asit	yok	orta	Masif
Ensefalopati (grade)	yok	1-2	
Serum bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albumin	>3,5	2,8-3,5	<3,5
Protrombin zamanı	<16	17-21	>22

Tablo -5

TOTAL PUGH SKORU	CHILD
<6	A
7-9	B
10-15	C

KOMPLİKASYONLAR

Karaciğer sirozu kompanse ve dekompanse olarak ikiye ayrılır. Dekompanse sirozun tanısı genelde bazı komplikasyonların varlığında konmaktadır. Histolojik olarak kompanse olan sirozların her yıl % 10'u dekompanse safhaya girmektedir (3).

Karaciğer hücre hasarı nedeni ile bilirubin metabolizması yavaşlar ve sarılık ortaya çıkar. Karaciğer parankim hastalığı varlığında sarılığın bulunması ciddi bir işarettir. Hipoalbuminemi ve koagülasyon bozukluğunda yine direkt parankimal disfonksiyonun göstergesidir (3).

Karaciğer sirozunun en sık komplikasyonları portal hipertansiyonla ilişkilidir. Bunlar ösofagus varis kanaması ve asit gelişimidir (3).

Portal hipertansiyon, portal vasküler direncin arttığı durumlarda veya 8 mmHg dan daha fazla hepatik basınç gradientinin ortaya çıktığı portal kan akımının arttığı durumlarda meydana gelir. Varis oluşumu için hepatik basınç gradientinin 10-12 mmHg veya daha fazla olması gerekmektedir (9,10).

Ösofagus varis kanaması, portal hipertansiyonun yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. İlk varis kanama epizodunun mortalite riski %30-50 civarındadır. Hastaların 1/3'ü ilk kanama epizodunda ölmektedir. 1/3'de 6 hafta içinde tekrar kanama epizodu olur (3,11,12).

Karaciğer sirozunda konjestif gastropati, mallory—weiss yırtığı, gastrik varisler, gastrik ve duodenal ülserlere bağlı sebeplerlede gastrointestinal kanamalar olabilmektedir (3).

Asit, karaciğer sirozunun en sık komplikasyonlarından biridir. Oluşum fizyopatolojisi portal hipertansiyon ve hipoalbuminemidir. Asit varlığı kötü prognozu göstermektedir. Asit, spontan bakteriyel peritonit, hidrotoraks ve hepatorenal sendromla komplike olabilir (3).

Portal-sistemik ensefalopatide gama-aminobütirik asit, merkaptanlar, kısa zincirli yağasitleri, amonyağında içeren, barsak kökenli toksinlerin artmış kan düzeylerine rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Gastrointestinal kanama, renal fonksiyon bozukluğu, aşırı protein alımı, enfeksiyonlar, volüm kaybı, asidoz, konstipasyon ensefalopatiyi tetikler. Teşhis davranış ve kişilik değişikliklerinden bilinç kaybına varan dengesizliklerle konur (3).

Hepatorenal sendrom; portal hipertansiyon ve azalmış karaciğer fonksiyonu olan hastalarda böbrek yetmezliğinin progressif, oligürik olarak tanımlanan refrakter asit şeklidir.

ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE E-SELEKTİN

Adezyon molekülleri yüzeyinde yapısal olarak bulunabilen ya da bazı uyarılar ile (çeşitli kimyasal mediatör vb.) hücre yüzeyinde beliren, hücrelerin birbirine ve hücreler arası matrikse bağlanmasını sağlayan, 'yaşamın yapıştı-

SÖZEL BİLDİRİLER

ricısı' olarak tanımlanan moleküllerdir (13,14). Adezyon molekülleri antijen sunan, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin inflamatuvar alana göçü, hedef hücrelerin eritilmesi gibi hücre-hücre etkileşimini gerektiren, immün ve inflamatuvar olaylarda ve embriyogenez, yara iyileşmesi, metastaz gibi yaşamsal biyolojik olaylarda rol alırlar (13,16).

İnflamasyon olayında lökositlerin dolaşımı terk edip inflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücrelerine daha sonra ekstrasellüler matriks bileşenlerine bağlanmaları gerekmektedir. Yine immün yanıtın başlangıcında antijeni tanımları için lenfositlerin antijen sunan hücrelere, hücre aracılıklı sitoliz gibi efektör fonksiyonları yapabilmeleri için de hedef hücreye yapışmaları gerekmektedir (14, 15, 16). Bu yapışma olayları lökositlerin ve diğer hücrelerin yüzeyinde bulunan veya ekstrasellüler matriksteki proteinler ile etkileşen adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir (13, 17).

Bugüne kadar pek çok adezyon molekülü tanımlanmıştır. Biyokimyasal yapılarına göre, benzer yapıdaki moleküller bir araya gelerek adezyon molekülü ailelerini oluştururlar. En iyi tanımlanan adezyon molekülü aileleri; selektinler, integrinler, immünglobulinin üst ailesi ve katedrinlerdir (13, 18) (Tab10-6).

İntegrinler bir hücrenin diğer bir hücre ile integrasyonunu sağlayan hücre yüzey glikoproteinleri olup, bu integrasyonda ligand ya da karşı karşı reseptör görevi gören moleküller ise immünglobulinin üst ailesine ait hücre yüzey proteinleridir. Katedrinler ise komşu hücreler arası bağlantıyı sağlamakla görevlidir (15, 19).

Hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin proteolitik ayrılmaları ile çözünebilir formlar oluşur. Serumda çözünebilir adezyon moleküllerinin varlığının artmasının, dokulardaki artmış adezyon moleküllerinin varlığını yansıtır, inflamasyonun ve hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (15,19).

Tablo-6: Adezyon Moleküllerinin Sınıflandırılması

Selektinler
E-selektin (CD62E, Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü-1) P-selektin (CD62P) L-selektin (CD62L)
immünglobulin Üst Ailesi
ICAM-1 (İntersellüler Adezyon Molekülü-1) VCAM-1 (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1) PECAM-1 (Platelet Endotelial Adezyon Molekülü-1)
Integrinler
B2-integrinler (LFA-1= Lökosit Fonksiyonları ile ilişkili Antijen-1, Mac-1= Makrofaj Antijeni-1) BL-integrin (VLA-4= Geç Aktivasyon Antijeni-4)
Katedrinler
E-katedrin N-katedrin P-katedrin

ADEZYON KASKADI (İNFLAMASYON LÖKOSİT GÖÇÜ)

İnflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit birikimi şeklinde tanımlanabilirse de gerçekte çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks bir savunma reaksiyonudur. Temel değişiklikler göz önüne alındığında akut inflamasyonun üç bileşeni olduğu görülür. Bu bileşenler tablo- 7,8 özetlenmiştir (16, 20).

İnflamasyonun en kritik olayı lökosit hareketleridir. Bu olaylar dizisinde damar lümeni içinde gördüğümüz marjinalizasyon, yuvarlanma ve adezyon hareketleri, transmigrasyon olarak adlandırılan, lökositlerin endoteli geçişi ile devam eder. Lökosit hareketleri tablo- 8'de özetlenmiştir (20, 21).

Tablo-7: Akut İnflamasyonun Bileşenleri

1. Vasküler çap değişikliği (vazodilatasyon), kan akımında artış (konjesyon)
2. Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler. permeabilite artışı, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı.
3. Lökositlerin endoteli geçerek (transmigrasyon) zedelene bölgede toplanması.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo- 8: Lökosit Hareketleri

Marjinasyon; Staz sırasında hücrelerin damar içinden periferde doğru yer değiştirmesidir. Bu olay sonrasında lökositler vasküler endotelle karşı karşıya gelirler.
Yuvarlanma; Lökositlerin damar periferinde yuvarlanmaları sırasında önce endotele geçici yapışıklık olur.
Adezyon; Damar endoteli ile sıkı kalıcı yapışıklık.
Transmigrasyon Endotelden ekstra vasküler alana geçiş
Kemotaksis; Zedelenen bölgeye doğru ilerleme
Fagositoz; Zedeleyici etkenin ortadan kaldırılması

Vasküler endotelial hücrelerdeki ligandlar ve kan lökositleri arasındaki ilişkiler, İnflamatuar dokuda hücrelerin yönlendirilmesinde önemli rol oynar. Bu yüzden endotelial hücreler ve diğer hücrelerdeki hücre yüzey adezyon molekülleri, inflammatuar infiltratın derecesini belirlemekte önemlidir (19, 204).

İnflamatuar yanıtta lökositlerin dolaşımı terk edip inflamasyon alanına göç edişlerinin temel moleküler mekanizması, farklı adezyon moleküllerinin sıra halinde rol aldığı adezyon kaskadını içerir (20, 22).

Selektinlerin, inflamasyon sırasında sıkı bağlanma ve ekstrasvazasyona öncülük eden, damar duvarında lökosit yuvarlanması üzerinde önemli rolü vardır. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler (17, 23, 24). Lökositler ve endotel hücreleri arasında ilk ilişki selektin-ligand etkileşimi ile olmaktadır (22). İnflamatuar yanıt sırasında endotel hücreleri IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerce etkilenir ve bu sitokinler sayesinde lökositler ve endotel hücrelerindeki selektinler ve ligandları eksprese olurlar (15, 19, 22, 31, 32, 33). Selektinlerin ligandları ile bağlanması sonucu lökositler önce endotele yuvarlanır ve bunun sonucu zayıf adezyon oluşur. İlk açığa çıkan selektin molekülü endotel hücrelerin Wiebel Palade cisimciklerinde hazır bulunan P-selektindir. P-selektin hızla hücre yüzeyine hareket eder, daha sonra F-selektin sentezi olur. Daha sonra diğer adezyon moleküllerinin rolü başlar (17, 19, 20).

İnflamatuar olaylarda lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanması esnasında birbirini izleyen 5 evre görülmektedir ve her evrede adezyon moleküllerinin önemli rolü vardır.

1.evrede: İstirahat halindeki endotel hücreleri, pek çok adezyon molekülünü taşımazlar. IL-1, TNF, IFN gibi sitokinlerle veya bakteriyel endotoksinlerle uyarılan endotel hücreleri aktive olur, adezyon moleküllerinin salınımı artar (28, 29).

2.evrede: Lökositler endotel hücre boyunca yuvarlanır ve endotele gevşek olarak yapışır. Bu olay esas olarak selektinler tarafından yürütülür (36).

3.evrede: Lökositler endotele kuvvetli yapışırlar. Bu bağlanma integrinler aracılığıyla olur (37).

Endotele kuvvetli yapışmayı en az 4 lökosit integrini yönetmektedir. Bunların en önemlileri lenfositlerdeki beta 2 integrin olan LFA-1, nötrofil monositlerdeki Mac-1 ile lenfosit ve monositlerdeki beta-1 integrin olan VLA-4 dür(37).

Beta-2 integrinler, endotel de bulunan ICAM-1 ve ICAM-2 ye bağlanırlar. ICAM-2 endotelde sürekli bulunduğu, istirahat halindeki endotele bağlanmayı kontrol ederken, ICAM- 1 aktivasyon ile arttığından inflame endotele bağlanmayı sağlar (37).

1.evrede: Lökositlerin transendotelial migrasyonu görülür. Bu olayda, PECAM-1 rol alır ve endotel hücreleri arasından, hücrelerin damar dışına çıkışını sağlar (37).

2.evrede: Lökositler dokuya göç ederler (41).

SÖZEL BİLDİRİLER

Kısaca, inflamasyon bölgesine lökositlerin toplanabilmesi için, sitokinlerin yapılması ve adezyon moleküllerinin uyarılması gerekir. Bu olayın ilk dönemini selektinler, daha sonraki dönemlerini ise integrinler ve Ig ailesinin bazı üyeleri yönetmektedir.

SELEKTİNLER

Selektinler lökosit endotel ve trombosit—endotel adezyonunda önemli yeri olan moleküllerdir. İnflamatuar yanıtın erken safhasında yer alırlar (25, 26). Lökosit, trombosit ve endotel hücrelerde eksprese olan kalsiyum bağımlı tip 1 transmembran glikoproteinleridirler. Selektin adı lektin yapısının varlığı ve bu moleküllerin selektif fonksiyonları nedeniyle verilmiştir (15). Bu ailenin her üyesi orijinal olarak hangi hücrenin üzerinde bulunduğuna göre isimlendirilmiş olup; E-selektin endotelde, L-selektin lenfositlerde, F-selektin plateletlerde ve endotelde bulunur (117).

Selektin ailesi üç farklı proteinden oluşmaktadır.

1. E-Selektin
2. P-Selektin
3. L-Selektin

E-Selektin

E-selektin (CD62E) ve P-selektin (CD62P), endotel hücreleri tarafından salınırken, L-selektin(CD62L)sadece lökositlerde bulunur. Selektinlerde ortak olan yapı: amino ucunda lektine benzer bölge, epidermal büyüme faktörlerine benzer bölge, kısa bir sitoplazmik uçtur (27, 39).

Her üç selektin, diğer adezyon molekülleriyle birlikte lökositlerin, plateletlerin ve endotel hücrelerinin adezif olaylarına etki eder.

E-selektin ilk kez 115 KD ağırlığında bir antijen olarak, IL-1 ile stimüle edilen umbilikal ven endotelinde tespit edilmiştir. Öncelikle E-selektinin, nötrofillerin sitokin tarafından aktive edilmiş endotele adezyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, monositlerin, bazı bellek CD4 T lenfositlerinin, eozinofillerin ve basofillerin bağlanması da sorumlu olduğu tespit edilmiştir. E-selektinin ekspresyonu aktive endotel hücrelerine sınırlıdır. İn vitro kültürü yapılmış endotel, endotoksin, IL-1 veya TNF gibi inflamatuvar sitokinlerle uyarıldığında, E-selektin salar. Bu salınım, 4-6 saatte en üst düzeye çıkar, 24-48 saatte normal seviyeye iner. Sadece endotel hücreleri üzerinde geçici olarak eksprese olduğundan E-selektin seviyeleri endotel hasarının veya aktivasyonunun iyi bir göstergesi olabilir (27, 39, 40).

P-Selektin

İlk defa plateletlerde tespit edilmiş daha sonra endotel hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır (27). Her iki hücrede de sitoplazmik granüllerde depolanır. Uygun sitimilusla eksternal plazma membranına mobilize olur ve burada lökositlere bağlanır (39).

P-selektin salınımı, hemostaz sırasında lökositlerin trombüsler üzerine toplanmasında ve fibrin yapımının uyarılmasında önemlidir (32, 33).

L-Selektin

Sadece lökositlerde bulunur. Sistemik mikrosirkülasyonda lökosit trafiğinde rol aldığı bulunmuştur. Sadece bellek T lenfositlerinde bulunmaz (27).

Nötrofil ve lenfositlerin spesifik bir sitimilusla aktivasyonunun, hızlı ve geçici bir L- selektin düzey artışı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (39). L-selektinin hücre yüzey salınımını artıran tek sitokin IFN alfadır. L-selektin, nötrofillerin inllamasyon bölgelerine toplanmaları için ilk safha olan yuvarlanma dönemi denen, lökosit adezyonunun erken safhasından sorumludur. L-selektin hücre yüzeyinde sürekli bulunur ve adezyon moleküllerinden farklı olarak, lökositlerin aktivasyonundan sonra ortama hızla dökülür ve hücre yüzeyinde miktarı azalır. Bu

SÖZEL BİLDİRİLER

nedenle inflamasyon bölgesindeki hücre yüzeylerinde az olarak bulunurken, dolaşımdaki hücreler üzerinde ve serumda yüksek düzeyde bulunur.

Selektinlerin özellikleri tablo-9'da görülmektedir (27, 30, 31,32).

Tablo-9: Selektinlerin özellikleri

Hücre Adezyon Molekülü	Bulunduğu Hücreler	Ligandı
L-Selektin	Lökositler	MAdCWTI, CD34
E-Selektin	Aktive endotel	oligo ve polisakkaritler

MATERYAL VE METOT

SSK Ankara Eğitim Hastanesi 3. dahiliye kliniğine Kasım 2002 ve Haziran 2004 te başvuran karaciğer sirozlu 11 kadın, 27 erkek ve kronik hepatitli 5'i kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 54 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları kronik hepatitli hastalarda $43,6\pm 83,98$, karaciğer sirozlu olan vakalarda ise $59,39\pm 10,25$ idi. Hastalar karaciğer sirozu ve kronik hepatit tanısı almış ve konservatif tedavi almak için servise yatmış hastalar arasından seçildi.

Kontrol grubunu benzer yaş ortalamaları $50,96\pm 10,74$ olan 21 erkek ve 10 kadından oluşan 31 sağlıklı gönüllü oluşturdu.

Tüm hastalara rutin fizik muayene yapıldı. Oniki saatlik açlığı takiben sabah aç karnına rutin biyokimya, alfa-fetoprotein (AFP), protrombin zamanı (PTZ) ve sE-selektin için kan alındı. SE-selektin için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. sE-selektin düzeyi çalışılacak serumlar, çalışma zamanına kadar -40 derecede saklanmak ve korunmak üzere, SSK Çocuk Hastanesi Biyokimya laboratuvarına gönderildi. Hastalar Child-Pugh klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı.

Serum sE-selektin düzeyleri, sandwich e me-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Boehringer-Mannheim, Milano, Italy) kullanılarak ölçüldü. Test işlemleri üretici firmanın direktifleri doğrultusunda SSK Çocuk Hastanesi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

Rutin biyokimya tetkikleri, SSK Ankara Eğitim Hastanesi biyokimya laboratuvarında standart otoanalizör (Olympus 5200) kullanılarak ölçüldü. AFP, PTZ değerleri SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji kliniğinde Organon Teknika Thiombolyzer Compact/simplastin Excel ile ölçüldü.

İSTATİSTİKLER

Sonuçlar, ortalamaz standard deviasyon(SD) ile verildi. Gruplar arası fark Ki kare testi, student's t testi, Mann-Whitney U testi ve Kuruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri, Pearson ve Spearman'a göre hesaplandı. P değeri <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo- 10'da görülmektedir.

- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu ($P>0,05$). Hasta grubunda AST, ALT, GGT, ALP, t.bilirubin, d.bilirubin, kan şekeri değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P>0,001$).
- Total protein ve albümin değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p>0,001$).
- Hasta grubunda kolesterol değeri kontrol grubundan düşüktü ($p>0,001$). Hasta grubunun trigliserid değerleri kontrol grubundan düşüktü ($p>0,01$).
- Hasta grubunun PTZ değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede uzun bulunurken, AFP düzeyleride kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).
- Hasta grubunda bakılan sE-selektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).
- Sirozlu Child B grubu ile sirozlu Child C grubu karşılaştırıldığında sE-selektin düzeyleri açısından anlamlı

SÖZEL BİLDİRİLER

fark tespit edildi ($p < 0,05$)

- Child-B grubu hastalarla kontrol grubu hastalar karşılaştırıldığında sE-selektin düzeyleri arası anlamlı fark vardı ($P < 0,001$).
- Child C grubu hastalarla kontrol grubu hastalar karşılaştırıldığında sE-selektin düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($P < 0,001$).
- Kronik hepatitli hastalarla kontrol grubu sE- selektin düzeyleri karşılaştırıldığında kronik hepatitte sE-selektin düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ($P < 0,001$).
- Kronik hepatitin alt tiplerinde sE-selektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).
- Kronik hepatitle sirozlu hastalar arasında sE-selektin düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p < 0,05$)
- DM ve HT olanlarda kronik hepatit ve sirozlu hastalar arasında sE-selektin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo-10 : Hasta ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

	KRONİK HEPATİT Hasta (N=16)	SİROZ Hasta(N=38)	Kontrol(N=31)	P
YAŞ(yılı)	43,68 ±13,98	59,3±1025	50,96±10,74	P>0,05
MCV	84,05±4,78	88,64±7,36	84,85±3,66	P<0,05
WBC	6993,75±1409,71	6813,94±3900,5	7990,32±386,90	P>0,05
Trombosit	195062,50J52894	97289,4+59226,96	241612J63622,15	P<0,001
Üre(mg/dl)	47,37±15,63	72,57±47,34	34,00±12,59	P<0,001
Cre(mg/dl)	0,78±0,16	0,88±0,37	2,19±8,68	P<0,001
GGT(IN/lt)	80,25±103,16	140,65±151,45	29,50±14,94	P<0,001
ALP(U/dl)	112,31±59,39	242,07±28,29	94,74±9,38	P<0,01
KŞ(mg/dl)	95,62±15,30	123,55±61,56	83,67±17	P<0,001
T.Bil(mg/dl)	1,16±0,60	6,31±7,14	2,12±7,96	P<0,001
D.Bil(mg/dl)	0,43±0,22	2,73±3,31	0,21±0,15	P<0,001
T.Prot(g/dl)	7,74±0,77	6,15±0,79	6,99±1,29	P<0,001
SGOT(u/lt)	81,87±42,88	101,94±105,06	21,50±6,25	P<0,001
Albumin(g/dl)	3,79±0,24	2,67±0,27	4,42±2,72	P<0,0001
Kol.(mg/dl)	183,18±0,50	120,97±59,02	200,80±54,18	P<0,001
Trig(mg/dl)	90,25±3,85	78,63±66,75	135,54±73,45	P<0,001
SGPT(u/lt)	112,81±82,13	90,92±123,12	25,35±2,19	P<0,001
LDH	191,25±45,77	254,47±120,17	164,12±55,46	P<0,001
PTZ(saniye)	12,77±0,90	16,32±3,62	11,78±141,80	P<0,001
AFP(IU/ml)	3,28±3,73	39,79±88,58	1,91±3,70	P<0,001
Sedim.(mm/h)	15,25±19,51	34,10±30,28	10,16±9,13	P<0,01
SE-selektin (mikrogram/1)	136,06±61,06	158,82±88,33	40,2±5,34	P<0,001

Tartışma: SE-selektin endotel hücreleri tarafından eksprese edilen adezyon molekülüdür. Nötrofillerin, eosinofillerin, basofillerin, CD4+T lenfositlerin, monositlerin aktive edilmiş endotele adezyonundan sorumludur (13,25). SE-selektin adezyonu aktive edilmiş endotele sınırlıdır. SE-selektin seviyeleri endotel hasarının ve inflamasyonunun iyi bir göstergesi olabilir (27, 30, 31).

SÖZEL BİLDİRİLER

Wilmer ve Zeroli yaptıkları iki ayrı çalışmada adezyon moleküllerinin salınmasını artıran IL-1, TNF-alfa gibi inflammatuar sitokinlerin kronik hepatitlerde arttığını göstermiştir (36).

Kaplanski ve arkadaşları da 22 hastalık bir çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda normal kişilerden sE-selektin, sVCAM, sICAM düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. 1997'de yapılan bu çalışma kronik HCV'de sE-selektin yüksekliğini ve karaciğer fibrozisiyle ilişkisini gösteren ilk çalışmadır (50).

Bizde bu çalışmamızla kronik hepatitli ve karaciğer sirozu bulunan hastalarda hastalığın şiddetiyle ve evresiyle serum adezyon molekülü olan sE-selektin arasındaki ilişkiyi gösterdik.

Cervello ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 120 kişilik hasta grubunu dörde ayırmışlar. 1. grupta 20 tane sağlıklı kontrol hastası, 2. grupta 18 kronik HCV'li hasta, 3. grupta biopsi ile tanı almış 44 sirozlu hasta mevcutmuş ve bu grup Child Pugh klasifikasyonuna göre sınıflandırılmış. 4. grupta 38 hepatosellüler kanserli hastadan oluşmuştur. Ortalama sE-selektin düzeyleri kronik hepatit ve sirozda normalden daha yüksek bulunmuş (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,005$). Bizim çalışmamızda da bu değerlere paralel sonuçlar bulundu (her ikisinde de $p < 0,001$). Bu çalışmada Child Pugh klasifikasyonu ile sE-selektin arasındaki ilişki, Child A'dan C'ye gidildikçe sE-selektin düzeyinin azalmasıydı ($p < 0,0001$) (48).

Bizim çalışmamızda Child A, Child B, Child C karşılaştırıldığında Child B ve C arasında sE-selektin düzeylerinde anlamlı bir şekilde azalma vardı ($P < 0,05$). Tespit ettiğimiz Child A'daki sE-selektin düzeyleri de Child B'den yüksekti ancak Child A'ı vaka sayısı çok az olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırmayı uygun bulmadık.

Karaciğer sirozunda Child B'den C'ye doğru gittikçe sE-selektin düzeyleri düşmekteydi ki bu da muhtemelen giderek azalmış karaciğer dokusuyla ilgilidir.

Kontrol grubu ile sirozlu hastaların sE-selektin düzeyleri arası fark bizim çalışmamızda daha belirgin bulunmuştur ($P < 0,001$).

Sirozlu hastalarda bulduğumuz bu değerler Cervello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki değerlerle benzer bulunmuştur.

Soresi ve arkadaşları SGOT, SGPT'si normal kronik HCV'li 18 hasta ile SGOT, SGPT'si yüksek 20 kronik hepatit C'li hastanın ve 20 sağlıklı insanın sE-selektin seviyelerini İFN tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırmış. Tedavi öncesi kronik HCV'li her iki grubun sE-selektin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve histolojik ağırlık arttıkça sE-selektin seviyelerinde artmıştır. Tedavi sonrası değerlendirmelerde tedaviye yanıt alınan grupta tedaviye yanıt alınamayan guruba göre sE-selektin düzeylerinde daha fazla düşüş saptanmıştır (49). Bu da inflamasyonla sE-selektin düzeylerinin paralellliğini gösterebilen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda toplam 16 kronik hepatit vakası vardı. sE-selektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($P < 0,001$). Sirozlu hastaların sE-selektin düzeyleriyle kronik hepatitli hastaların sE-selektin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulamadık ($P < 0,05$). Bu değerler Cervello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki değerlerle uyumlu bulundu.

Cervello ve arkadaşları Knodell evresi arttıkça sE-selektinin anlamlı derecede arttığını tespit etmişti ($P < 0,001$) (37). Bizim çalışmamızdaki vakalarda Knodell evreleri ortalama $7,06 \pm 2,14$ 'dü. Vakalarımızın çoğu Knodell'in 8-9. evresinden olduğu için alt ve üst evrelerin sE-selektin düzeylerini karşılaştırmayı istatistiksel olarak uygun bulmadık. Ancak Knodell evre 3 ve evre 4 olan iki vakanın sE-selektin düzeyleri sırasıyla 45 ve 68'ken, evre 10 ve 12 olan iki vakanın sE-selektin düzeyleri 239 ve 246 idi. Bu da bizim çalışmamızda Knodell evresi arttıkça sE-selektin düzeyinin arttığını yüksek olasılıkla göstermektedir.

Çalışmamızda SGOT, SGPT, t.bilirubin, d.bilirubin değerleri yüksek olan vakalarda sE-selektin düzeyleri de kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0,001$).

SÖZEL BİLDİRİLER

Albumin düzeyi düşük olanlarda sE-selektin düzeyi anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksekti ($P<0,001$).

PTZ uzamasında sE-selektin düzeyi ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($P<0,001$).

Bu değerler Soresi ve arkadaşlarıyla Cervello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki SGOT, SGPT, t.bilirubin, d.bi1uribin, albumin, PTZ değerleriyle sE-selektini karşılaştırdıkları değerlerle benzerdi (49).

Cinsiyet, yaş grubu, hipertansiyon, diabetes mellitus ile sE-selektin düzeyleri arası ilişki saptanmadı.

Son dönemlerde değişik kanser türlerinde sE-selektin konsantrasyonları ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir.

E-selektinin membran formu (Ngujen ve ark, 1993) ve solubl formunun (Koch ve ark) anjigenesiste etkisi olduğuna göre kanserde tümör dokusunun büyümesi için gereken damarların oluşumu için etkin olduğu düşünülebilir.

Gearing ve arkadaşları 1993'de adezyon moleküllerinin değişik kanser türlerindeki seviyelerini araştırmışlar. Bu çalışmada E-selektinin over, meme ve gastrointestinal sistem kanserlerinde arttığı, myelomada azaldığı gösterilmiş, ICAM-1, VCAM-1'in tüm kanser türlerinde arttığı gösterilmiş. E-selektin düzeyleri özellikle hodgin ve non-hodgin lenfomada belirgin yüksek bulunmuştur (44).

1998'de M.Benek1i ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrik kanserli hastalarda ICAM-1'in belirgin arttığı, sE-selektinin artmadığı saptanmış. Ancak periton metastazı olan olgularda sE-selektin düzeyi yüksek bulunmuş ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (45). Aynı şekilde Velikova ve arkadaşları da gastrik ca da sE-selektin artışı olmadığını göstermiştir.

Velikova ve arkadaşları kolorektal kanserlerde sE-selektin düzeylerine bakmışlar. SE-selektin düzeyleri anlamlı bulunmamış ancak metastatik olgularda bu seviyelerin arttığı tespit edilmiş (46).

Lim ve arkadaşları primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomada hastalığın evresi ile uyumlu olarak sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-selektinin artmış düzeylerini göstermişler (47). Benzer bulguları Adams ve arkadaşları da göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ki karaciğer sirozlu vakalar içinde iki tane hepatosellüler ca'lı vaka vardı. Hepatosellüler ca'lı vakaların sE-selektin düzeyleriyle aynı child gurubunda ki karaciğer sirozlu vakaların sE-selektin düzeyleri birbirine çok yakındı. Hepatosellüler ca ile sE-selektin arası ilişkiyi göstermek için ayrı bir çalışma grubu oluşturup yeterli düzeyde vakaları karşılaştırmak uygun olacaktır.

Sonuç: Kronik hepatit ve sirozda sinüzoid inflamasyonuna bağlı olarak inflame dokudan sE-selektin salınımı olmakta, inflamasyon şiddeti arttıkça sE-selektin düzeyleri artmaktadır. Ayrıca sirozun evresi ilerledikçe de sE-selektin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Boyer IL,Reuben A.Chronic hepatitis.Schiff L,Schff ER.Disease of the 1iver,JB Lippincott Company,Philadelphia 1993,s587-637
2. Dolar ME(2002) karaciğer sirozu.In:Klinik karaciğer hastalıkları Nobel- Güneç.Istanbu1.343-360
3. Zhong Y,Proenca R.Moffei M.Barorie M, Leopold L,Positional cloning of the mouse obese gene and its,human homologue(Nature 1994;372;425-432)
4. J.Cancer Res. Clin Oncol. (2000) 126: 345-351
5. Volpes R, Van den Ord 11, Desmet VJ:V ascular adhesion molecules in acute and chronic liver inflamation, Flepatology 15: 269- 275, 1992.
6. Di Bisceglie AM.Epidemiology and diagnosis, Zucherman AJ, Thomas HC.Viral hepatitis. Churchill Livingstone, Edinburg 1993,s 351-361

SÖZEL BİLDİRİLER

7. Ochner RK, Chronic hepatitis, in: Cecil RL, Bennet IC, Goldman L, Cecil textbook of medicine ,21 st edition, Philadelphia, 2000 s775-778
8. Tankurt E(1996)Karaciğer sirozu ve komplikasyonları.In:Temel iç hasta1ık1arı. Güneş kitabevi, Ankara 1:1144-1153
9. D'Amico G, Pagliano L, Bosch J. The treatment portal hipertansiyon: a meta-analytical review,Hepatology 1995;22:332-354
10. Garcia- Tsao Grossman R,Fisher R,et al. Portal pressure presence of gastroesophageal varices and varical bleeding Hepatology 1985;5:419-424
11. Cales P, Desmonat H,Virel J.et al. Incidence large esophageal varices In patients with cirrhosis application to prophylaxis of first bleeding.Gut 1990;31 :1298-1302
12. The North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices:prediction of the First variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices.N.Eng J Med 1988;319: 983-989
13. Feldman M.Intercellular adhesion molecules.In:Roitt I,Brastaff J, Male D, editora.Immunology.Barcelona: Mosby, 1996:143-5.
14. Petzelbauer P, Schecner JS, Pobel JS, Endothelium.In:Freedberg IM,Eisen .fiz, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-hill Company,1999: 305-20.
15. Fienette SP, Wagner DD. Molecular medicine. Adhesion molecules-Part I. N Eng J Med 1996;334:1526-9.
16. Parish WE. Inflammation. In.: Champion RH. Burton JL. Burns DA, Breatnach SM, editors. Textbook of dermatology,Oxford: Blackwell Science Publishers. 1998:249-55.
17. Mantaş C. Adezyon molekülleri.In:Ustaçelebi Ş. Mutlu G, Cengiz T, Tümbay E, İmir T, Mete Ö, editors. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara : Güneş Kitabevi, 1999: 149- 52.
18. Erdem F, Alper D. Adezyon Molekülleri. T Klinik tip bilimleri 1997;17:75-7
19. Amara R, Gonzales F, Sanches F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. Drugs 1998;56: 976-88
20. Memiş L. İnflamasyon oluşumu. In: Ustaçelebi Ş , Mutlu G, Cengiz T, Tümbay E, İmir T, Mete Ö, editors. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara Güneş Kitabevi, 1999: 237-43.
21. Smith CW. Cellular adhesion and interactions. In. Rich R, editor. Clinical immunology, principles and practice. Missouri: Mosby, 1996.176-91
22. Aydıntuğ O, Hücre Adezyon Molekülleri.In : Tokgöz G, editör. Klinik immünoloji. Ankara : Antıp AŞ, 1997. 101-11.
23. Kokuludağ A.Adezyon molekülleri. In: Gümüşdiş G, Doganavşargil E, editors. Romatoloji. İstanbul: Deniz matbaası,1999:47-50.
24. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. J Clin Invest 1993;91: 379-87.
25. Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon Moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. T Klin Tıp Bilimleri 2002;22;313-27.
26. Hartwell WD, Wagner DD, New discoveries with mice mutant in endothelial and platelet selectins.Tromb Haemost 1999; 82: 850-7.
27. Carlos TM, Harlan JM.(1994). Leucocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 84(7): 2068-2101
28. Smith CW(1993)Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. Can J Physiol pharmacol 71:76-87
29. Arnout MA(1993) cell adhesion molecules in inflammation and thrombosis. American Journal of Kidney Diseases 21(1):72-76.
30. Imharf BA,Dunon D(1995)Leucocyte migration and adhesion. Adv. Immunol 58:345-416
31. Sharor SR. Winn RK. Harlan JM(1995).The adhesion cascade and antiadhesion therapy:Immunopathology 16:359-378
32. Bevilacqua MB(1993)Endothelial leucocyte adhesion molecules. Immunol 11: 767-804
33. Crostein BN,Neissman G(1993)The adhesion molecules and inflammation arthritis romatism 36(2):147-157
34. Dustin ML. Rothlein R. Bhan AF. Et al (1986). A nature! adhesion molecule ICAM-1 :Induction by IL-1 and IF gamma,tissue distribution,biochemistry and function.J.Immunol 137:245
35. Rothlein R.Moinolf;EA.(1991). A form of circulation ICAM-1 in human serum.J.Immunol 147(11):3788-3793

SÖZEL BİLDİRİLER

36. Gearing AJH, Newman W(1993). Circulation adhesion molecules in disease . Immunology Today 14(10):506-512
37. Springer TA (1990) Adhesion reseptors of immune system. Nature 346:425-434
38. Alhelda SM,Buck OA.(1990). Integrins and other cell adhesion molecules.Faseb J 4:2868-2880
39. Bevilague MP,Nelson RM(1993)Selectins.Clin invest 91:379-387
40. Ostein L.(1990).Leucocyte adhesion molecules to endothelium in inflamation cell 62:3-6
41. Gao JX:Issekuta C(1995) Beta- I integrin mechanism. immunology 85:485-494
42. Adams DH,Shaw S(I 994)Leucocyte endothelial internations and regulation of leucocyte migration.Lancet 343:831-834
43. Clancy R Merder G. Martin (2001) Circulating activated endothelial cells in SLE further evidence for diffuse vasculopathy. Arthritis Rheum 44(5):1203-1208
44. A.J.H Gearing ; Circulating ICAM-1,E-Selektin,VCAM-l in human malignancy. B.J.Cancer(1993),68: 122-124
45. M.Benekli.Circulating ICAM-l, E-Selektin levels in gastric cancer. British Journal of Cancer (1998)78(2).267-271
46. G.Velikova:Serum concentrations of solubl adhesion molecules in pations cholorectal cancer. British Journal of Cancer 1998 77(11),1857-1863
47. Lim, A.G, 1995, soluble E-selektin and VCAM-1 in primary biliary cirrhosis. J.Hepatol 22:416-422
48. Volpes R,1992.Vascular adhesion molecules in acute and chronic liver inflammation. Hepatology 15:269-275
49. Soresi, circulating E-Selektin levels in chronic hepatitis patiens with normal or elevatied transaminase before and after alfa -interpherone treatment. Inflammation.vol :No:2,2001
50. Kaplanski, increased levels of soluble adhesion molecules in the serum of patients with hepatitis C. Digestive diseases vol:42. No: 11(1997)2277-2284

S-42

NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM KANDİDEMİLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE TROMBOSİT DEĞERLERİNİN MORTALİTE TAKİBİNDE YERİ

SELMA İLKAY ŞAHİN¹, SABAHATTİN OCAK²

1. TAKSİM EAH

2. MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD

Giriş ve Amaç: Mantar enfeksiyonları ve kandidemiler, özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde giderek artan oranlarda görülmesi nedeniyle önem kazanmaktadır (1). Trombosit (Platelet-PLT) ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-MPV) değerleri, enflamasyon durumlarında takip göstergeleri olarak araştırılan parametrelerden olup, bunlar sepsis ve septik şokla da ilişkilendirilmiştir. Kandidemilerin mortalitesi yüksek olmasına rağmen, PLT ve MPV değerleri ile kandidemi ilişkisi üzerine fazla çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda; kandidemi saptanan hastalarda PLT ve MPV değerlerinin, sağ kalan ve ölen hasta gruplarındaki mortalite ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler: Kandidalar sağlıklı bireylerin gastrointestinal kanal, mukoza ve deri florasında bulunmaktadır (2). Kandida enfeksiyonları ve oluşturdukları organ patolojileri çeşitli olup, mukozal enfeksiyonlardan invazif kandidemiye kadar geniş bir yelpaze sergilerler (3).

Mantar enfeksiyonları ve kandidemiler, özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde giderek artan oranları nedeniyle önem kazanmaktadır. Kandidemilerin tahmini olarak %33-55 kadari yoğun bakımlarda tespit edilmektedir (4).

Kandidaya karşı birincil savunma faktörleri; sağlam deri, mukozalar ve burada bulunan dendritik hücrelerdir (5). Nötrofiller, monositler, makrofajlar ve T lenfositler kandidemiye karşı gelişen immün yanıtta etkin hücrelerdir (1). PLTler ve kandidalar arasında da zaman zaman doğrudan etkileşimler olabilmektedir (6). PLTlerin sepsiste lökosit adhezyonunu arttırmak dışında aktive olmaları halinde nötrofil gibi fagositoz yapabildiklerinden, çevrelerindeki immün sistem hücrelerini uyardıklarından da bahsedilmektedir (7). Yapılmış çalışmalarda; PLTlerdeki mikropartikül sayılarının, kandida ilişkili sepsiste arttığına gösterilmesi PLTlerin fungal enfeksiyonlarda aktif olarak rol alabileceklerini göstermektedir (8).

MPV'nin, kritik hastalığı olanlarda veya sepsiste, enflamasyon ve mortalite sürecini takip etmede bütünleyici bir parametre olduğundan bahsedilmektedir (9). PLT hacimlerinin büyümesiyle içindeki dens granül sayısı ve tromboksan üretimi artmaktadır. PLTler bu artışla daha aktif, daha duyarlı olmakta ve agregasyon ile adhezyonda artış gözlenmektedir (10).

Materyal ve Metot: Bu çalışma 2011-2016 yılları arasında yoğun bakımlarda (dahili, genel cerrahi, beyin cerrahi, anestezi) takibe alınmış olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya yoğun bakıma yatışından itibaren en az 72 saati geçmiş, 18 yaş ve üstü, kan kültürlerinde kandida üremesi olan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kan kültürlerinde kandida üremesine ait veriler laboratuvar kayıt sisteminden belirlenmiştir. Belirlenmiş olan hastaların protokol ve dosya numaraları kullanılarak, yatış tarihleri, yatış süreleri, yatış ve üreme günlerine ait laboratuvar verisi kaydedilmiştir. Epikrizleri kullanılarak günlük klinik bilgileri ve özgeçmişlerine ulaşılmıştır. Yattıkları klinik, yapılmış olan cerrahi girişimleriyle bu girişimlerin türleri, kronik hastalıklarının varlığı ve hangi hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Malignite varlığı ve hastaların exitus olup olmadıklarına ait bilgiler, hastane kayıt sistemi ve hasta dosyalarından araştırılmıştır. Laboratuvar kayıtlarından kandida suşuna dair bilgiler, PLT ve MPV değerleri öğrenilerek hazırlanan formlara kaydedilmiştir. Hastalardan

SÖZEL BİLDİRİLER

alınmış olan kan kültürlerinden en az birinde kandida üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı anda bakteriyemi tespit edilen hastalar veya nötropenik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda; yoğun bakımda yatan hastaların kan dolaşımı enfeksiyonundan şüphelenilerek kan kültürlerinin alındığı gün, kandidemi saptanan 1.gün şeklinde tanımlanmıştır. Olguların nozokomiyal özellikte olması açısından yoğun bakıma yatışlarının ardından 72.saati ve sonrasında kan kültürü pozitif olan olgular dahil edilmiştir. Yoğun bakıma yatışlarının ilk günü alınan kan değerleri bazal değer olarak kabul edilmiştir. Hastaların kandidemi saptanan kültürlerinin alındığı gün, kandideminin ilk günü kabul edilerek, bu günden itibaren 3.gün, 7.gün ve 14.gün değerleri karşılaştırılmıştır.

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0(IBM Corporation, Armonk, New York, United States)ve Medcalc 14 (Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belçika) programları kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

Çalışma Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.02.2017 tarih ve 16/02/2017/54 protokol kodlu onayıyla yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 66 olgu dâhil edildi. 66 olgunun 20'si (%30.3) kadın ve 46'sı (%69.7) erkekti. Olguların yaş ortalaması $47,5 \pm 21,64$ ve medyanı $44,5$ (94/18) olarak saptandı. (Tablo 1)

Olguların takibinde 41'inin (%62,1) exitus olduğu 25'inin (%37.9) ise sağ kaldığı tespit edildi. Kandidemi saptandıktan sonra 14. güne kadar olan mortalite durumları incelendiğinde; 34'ünün (%51,5) exitus olduğu 32'sinin (%48,5) sağ kaldığı görüldü. 30 günlük sağ kalım oranı (%) $58,1 \pm 7,1$ olarak saptandı.

Tablo 1. Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET		
Kadın	20	30.3
Erkek	46	69.7
GENEL MORTALİTE DURUMU		
Exitus	41	62.1
Sağ kalan	25	37.9
KANDİDEMİ SONRASI 14.GÜN		
Exitus	34	51.5
Sağ kalan	32	48.5
KRONİK HASTALIK		
Var	27	40.9
Yok	39	59.1
CERRAHİ ÖYKÜSÜ		
Var	37	56.1
Yok	29	43.9
CERRAHİ AMELİYAT TÜRÜ		
Genel Cerrahi	24	64.9
Nöroşirurji	13	35.1

SÖZEL BİLDİRİLER

Olgulardan kan kültürünün alındığı gün; MPV ortalama değeri 10.3 ± 2.04 fl ve medyan değeri 10.10 (18.6/5.67) fl saptandı. Kan kültürünün alındığı gün PLT ortalama değeri 226.7 ± 153.85 hücre/mm³ ve medyan değeri 214 (750/11) hücre/mm³ idi.

Olguların yoğun bakımda takip edildikleri süre ortalama 31.7 ± 22.68 gün ve medyanı 27 (122/3) gündü.

Tablo 2: Exitus olan ve olmayan olguların MPV ve PLT Değişkenlerinin Üreme Gününe Göre Değerlendirilmesi

	Sağ kalan(n:25)	Exitus (n:41)	P Değeri*
	Median (Max./Min.)	Median (Max./Min.)	
MPV değerleri (fl)			
Yatış günü	8,8 (13,3 / 6,07)	9,7 (13,3 / 6,6)	0,491
3.gün	9.5 (12,3 / 6,18)	11.15 (13,4 / 8.2)	0.005
7.günw	9.9 (13,6 / 5,95)	10.75 (18,6 / 9)	0.007
14.gün	9.4 (11,8 / 5,41)	9.7 (13,3 / 8,7)	0.325
PLT değerleri (hücre/mm³)			
Yatış günü	231 (472 / 86.3)	257 (1041 / 94)	0.471
3.gün	261 (509 / 16)	142 (751 / 8)	0.003
7.gün	331 (610 / 54.1)	159 (508 / 23)	0.004
14.gün	348 (565 / 54)	174.5 (492 / 11)	0.095

*Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / Max.:Maximum - Min.:Minimum

Kandida üremesi saptanan kan kültürlerinin alındıkları tarihten sonra 3.günde; sağ kalanların MPV medyanı, exitus olanların MPV medyanından daha düşük saptandı (Sırasıyla 8.8 (13.3 / 6.07) ve 9.7 (13.3 / 6.6)). Sağ kalanların PLT medyanı exitus olanların PLT medyanından daha yüksek tespit edildi (Sırasıyla 261 (509/16) ve 142 (751/8)). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla $p=0.005$, $p=0.003$).

Kandida üremesi saptanan kan kültürlerinin alındıkları tarihten sonra 7.günde; sağ kalanların MPV medyanı exitus olanların MPV medyanından daha düşük saptandı (Sırasıyla 9.9 (13.6/5.95) ve 10.75 (18.6/9)). Sağ kalanların PLT medyanı exitus olanların PLT medyanından daha yüksek tespit edildi (Sırasıyla 331 (610/54.1) ve 159 (508/23)). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.004$).

Kan kültürünün alındığı gün MPV karşılaştırmasında, sağ kalan olguların MPV medyanı 9,5 (13.3/5.67), exitus olan olguların MPV medyanından daha düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$). Sağ kalan olguların MPV değişimlerinin medyanı 0,27 (3.03/-4.60), exitus olanların MPV değişim medyanından 1 (2.3/-12) daha küçük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$). Exitus olan olgularda MPV değerinin daha çok artmış olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda; yoğun bakıma yatış günün ardından kandidemi tespitine kadar geçen gün sayısı, ortalama 20,5 gün şeklinde tespit edilmiş olup, minimum 3 gün ile maksimum 78 gün şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların girişim sayılarının, kolonizasyon riskinin artması ve kritik hastalığı olanların yatış sürelerinin uzun olmasının bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca 14 güne kadar mortalite yüzdesi %51,5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kandidemi olan hastaların PLT ve MPV değerleri, sağ kalan ve exitus olan olgular arasında karşılaştırılmıştır. Kan dolaşımı enfeksiyonundan şüphelenildiği gün ve bu tarihten sonraki 3.günde; yaşayanların MPV değeri, exitus olanların MPV değerinden daha düşük ve sağ kalanların PLT değeri, exitus olanların PLT değerinden daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.003$). Her iki grupta PLT ve MPV değerleri karşılaştırıldığında; 7.günde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.004$). Kandidemi saptanan veya

SÖZEL BİLDİRİLER

kandidemiden şüphelenilen hastalarda spesifik laboratuvar testlerinin kullanılmadığı hastanelerde mortalite tabiki açısından daha ulaşılabilir laboratuvar testlerini de kullanabilmek önemlidir.

Kandidemi hastalarında prospektif dizayn edilmiş, PLT ve MPV yüksekliğinin diğer nedenlerinin de karşılaştırmalı olarak değerlendirmeye alınarak yapılacak araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Bennet JE DR, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennet's Principals and Practice of Infectious Diseases. JE E, editor. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2015.
2. Carroll C.K BJS, Morse S.A , Mietzner T. Medical Microbiology. 2016;27:684-7.
3. Sardi JC, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJ. Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. J Med Microbiol. 2013;62(Pt 1):10-24.
4. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. Int J Antimicrob Agents. 2008;32 Suppl 2:S87-91.
5. Bonifazi P, Zelante T, D'Angelo C, De Luca A, Moretti S, Bozza S, et al. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal Candida albicans. Mucosal Immunol. 2009;2(4):362-74.
6. Speth C, Loffler J, Krappmann S, Lass-Florl C, Rambach G. Platelets as immune cells in infectious diseases. Future Microbiol. 2013;8(11):1431-51.
7. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. Cell Mol Life Sci. 2010;67(4):499-511
8. Woth G, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaki T, Kovacs GL, Vermes I, Muhl D. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 6):554-60
9. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. PLoS One. 2015;10(3):e0119437
10. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? Minerva Anesthesiol. 2006;72(9):749-56.

S-43

ZINC DEFICIENCY AND ITS SUPPLEMENTATION IN ICV-STZ-INDUCED SPORADIC ALZHEIMER'S-LIKE DISEASE IN RATS ARE ASSOCIATED WITH CEREBRAL CORTEX ZIP14 LEVELS

HALUK GÜMÜŞ, SALTUK BUĞRA BALTACI,
ÖMER ÜNAL, GÖZDE AÇAR, AYŞENUR FEYZA BAYIROĞLU

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Metabolic dysfunctions are critical in the pathology of Alzheimer's disease, which is a progressive neurological disorder. In particular, impaired zinc homeostasis is an important problem waiting to be explained in this disease.

Zinc levels in brain tissue are modulated by two major families of zinc transporters: ZnTs (zinc transporters) and ZIPs (Zrt/Irt-like protein, SLC39). Intracellular uptake of zinc by neurons is mediated by ZIP proteins. Gene expression of ZIP14 in brain tissue has been previously reported. But to date, only one study has reported reduced ZIP14 levels in aged brain tissue. In this study, we investigated how dietary zinc deficiency and supplementation affect ZIP14 levels in the cerebral cortex in the sporadic form of Alzheimer's disease (sAH) induced by intracerebroventricular streptozotocin (icv-STZ) in rats.

Animals were divided into 5 groups in equal numbers (n=8): Sham 1 group: icv received artificial cerebrospinal fluid (aCSF); Sham 2 group: retrieved icv aCSF and i.p. saline, STZ group: received 3 mg/kg icv STZ; STZ-Zn-Deficient group: received 3 mg/kg icv STZ and fed a zinc-deprived diet; STZ-Zn-Supplemented: It received 3 mg/kg icv STZ and i.p. zinc sulfate (5 mg/kg/day).

At the end of the experimental applications, the animals were sacrificed under general anesthesia and brain cortex tissue samples were taken. ZIP 14 levels (ng/L) were determined in cortex tissue samples by ELISA method.

Decreased ZIP14 levels in the sporadic Alzheimer's group were severely reduced in zinc deficiency. Zinc supplementation treated the reduction in ZIP14 levels.

The results of our study show that zinc has critical effects on ZIP14 levels in cerebral cortex tissue in experimental rat Alzheimer model. The present study is the first to examine the relationship between zinc and ZIP14 levels in the cerebral cortex in of experimental rat Alzheimer's model.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-44

SIÇANLARDA DOĞUM STRESİ VE BELLEK PERFORMANSI ÜZERİNDE ÇİNKO EKSİKLİĞİ VE DESTEĞİNİN ETKİSİ

HALUK GÜMÜŞ, FATMA SARE TAŞTEPE, SALTUK BUĞRA BALTACI, ÖMER ÜNAL, RASİM MOĞULKOÇ, ABDÜLKERİM KASIM BALTACI

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çinko sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza için önemli bir eser elementtir. Çinko eksikliği, hem hamilelik sırasında hem de doğumdan sonra, bilişsel performansı bozar ve hafıza açıklarına ek olarak, dikkat, nöropsikolojik davranış ve motor gelişimde değişikliklere neden olur. Bu çalışmanın amacı da gebelik döneminde çinko eksik diyetle beslenen sıçanlarda, doğum stresi, çinko eksikliği ve desteğinin hipokampal östrojen reseptör ve ZnT3 gen ekspresyonu ile bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmada 15 adet dişi sıçan gebelik başlangıcından doğum sonrası yavrularından ayrılacakları 21. güne kadar çinko eksik diyetle ve 5 adet sıçanda normal diyetle beslendiler. Yavru sıçanlar 21 günlük emzirme periyodu tamamlandıktan sonra annelerinden ayrıldıktan sonra anne sıçanlar aşağıdaki şekilde gruplara ayrıldılar:

Grup 1 Çinko Eksik, Grup 2 Çinko Takviye, Grup 3 Standart Diyet, Grup 4 Kontrol.

Diyet uygulamaları anne sıçanlar yavrularından ayrıldıktan sonra 70 gün devam etti.

Çalışmada kullanılan hayvanların bellek performansı Morris su labirenti ile değerlendirildi. Testler tamamlandıktan 24 saat sonra hayvanların tamamı sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı.

Hayvanların hipokampus doku örneklerinde ZnT3 gen ekspresyonu gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) analizi ile, ER α ve ER β düzeyleri ELISA yöntemiyle, serum çinko seviyeleri ICP-MS yöntemiyle tayin edildi.

Çalışmanın başlangıcındaki Grup 1, 2 ve 3'ün bilişsel parametreleri Grup 4 ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde gerilemişti ($P<0,05$). Çinko desteği bilişsel performanstaki bozulmayı tersine çevirdi ($P<0,05$). Hipokampus dokusundaki en yüksek ER α ve ER β düzeyleri çinko takviyesi yapılan Grup 2 ile Grup 4 (kontrol)'de elde edildi ($P<0,001$). Çalışmamızda en yüksek serum çinko düzeyleri çinko takviyesinin yapıldığı Grup 2'de en düşük serum çinko seviyeleri ise Grup 1'de elde edildi ($P<0,001$). Hipokampus dokusundaki en yüksek ZnT3 gen ekspresyon düzeyleri çinko takviyesi yapılan Grup 2 ile Grup 4 (kontrol)'de elde edildi ($P<0,001$).

Çalışmamızın bulguları doğum stresi ve/veya yavrudan ayrılma stresinden bağımsız olarak anne sıçanlarda bilişsel performansta meydana gelen bozulmanın gebelik ve emzirme döneminde çinko eksik diyetle beslenmenin bir sonucu olduğunu, bilişsel performanstaki bu bozulmanın çinko takviyesiyle önlenebileceğini göstermektedir. Çinko desteğinin bilişsel performansı iyileştirici etkisi hipokampal ZnT3 gen ekspresyonu ile ER α ve ER β aktivitelerini artırarak oluşmaktadır.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-45

REKÜRREN İNMELEERDE GENETİK POLİMORFİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇİĞDEM DENİZ

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ AD, TEKİRDAĞ, DR ÖĞRETİM ÜYESİ

Amaç: Çalışmamız, rekürren inmeli genç hastalarda geleneksel ve genetik risk faktörlerini belirlemeyi ve kombine genotiplerin rekürren inme üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2019-2022 yılları arasında 18-55 yaş arası inme geçiren 136 hasta alındı. Rekürren inmesi olan ve olmayan hastalarda demografik özellikler, vasküler ve genetik risk faktörleri, etyoloji değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların yaş ortalaması 43.5 ± 7.5 , rekürren inmesi olmayan grubunun yaş ortalaması 43.3 ± 7.3 (20-55), rekürren inmesi olan grubunun yaş ortalaması ise 46 ± 8.4 (27-54) bulundu. Yaş ve cinsiyet dağılımı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.2/p=0.5$). Ortalama üç yıllık takip süresi boyunca, 12 hastada rekürren inme izlendi (%8.8). Geleneksel risk faktörlerine bakıldığında rekürren inme grubunda hiperlipidemi anlamlı derecede yüksekti ($p=0.01$). MTHFR (metilentetrahidrofolat redüktaz) gen C677T varyantının MTHFR677 varyantları arasında, rekürren inme olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en sık olduğu görüldü ($p=0.4$). Kombine MTHFR genotiplerine bakıldığında rekürren olmayan grupta CT/AA ve CT/AC, rekürren inmede CT/AA ve TT/AA varyantlarının en sık olduğu izlendi. Yine rekürren olan ve olmayan inmelerde MTHFR 677/1298 ile FVL (Faktör V Leyden) ikili polimorfizmde CT/GA ve AC/GA varyantlarının en sık görüldüğü tespit edildi. Üçlü polimorfizm olarak, rekürren olmayan inme grubunda CT/AC/GA varyantı olan 9 hasta izlendi. İnme geçiren hastalarımızın %91,2'sinde polimorfizm görülmüştür. Polimorfizm olmayan 12 hasta izlenmiştir. Rekürren inme grubunda ise polimorfizm olmayan hasta yoktur. Rekürren inmeli 12 hastanın 8'inde 1, 4'ünde 2'li polimorfizm mevcuttu. Rekürren inmeye yol açan birleşik polimorfizmlerin olası bir sinerjistik etkisini araştırmak için ilişkili polimorfizmler bakıldı, anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,9$). Etiyolojide, rekürren olmayan inme grubunda küçük damar hastalığı en az oranda görülmüştür (%7.3). Rekürren inme grubunda ise küçük damar hastalığı hiç yer almamıştır. Rekürren inmede sebebi bilinenler içinde de kardioembolik ve geniş arter tıkanıkları en sık yer almıştır. (%25-%33.3). Protein C, S ve Antitrombin III eksiklikleri rekürren inme ilişkili izlenmedi ($p=0.9/p=0.5/p=0.4$). Rekürren olmayan inme grubunda homosistein ortalama değeri 16.33 ± 8.05 , rekürren inmede ise 15.09 ± 8.29 olup, anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,3$). Ancak MTHFR 677 CC, CT, TT varyantları arasında TT varyantında homosistein değeri anlamlı yüksekti ($p=0.001$).

Sonuç: Rekürren inmede polimorfizm olmayan hasta izlenmemekle beraber, polimorfizm sayısı arttıkça inme riski artabildiği, ancak rekürren inme olasılığının artmadığı görülmüştür. İnme nüksüne ilişkin genetik analizlerin sonuçlarının kesin olmamasına rağmen, bunlar nüks riskinin tahmininde, etyoloji ve diğer genetik olmayan risk faktörleri ile etkileşimde dikkate alınması gereken şüphesiz önemli veriler olduğunu düşünmekteyiz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 1. Rekürren olan ve olmayan inmelerde risk faktörleri ve etyoloji

	REKÜRREN OLMAYAN İNME (N=124)	REKÜRREN İNME (n=12)	
Yaş ortalaması	43.3 ±7.3 (20-55)	46 ±8.4 (27-54)	0.2
Cinsiyet (Kadın)	60	7	0.5
Hipertansiyon	46	7	0.2
Diyabet	22	1	0.4
Hiperlipidemi	37	8	0.01*
Kardiyak patoloji	20	3	0.4
Sigara	31	3	1.0
HOMOSİSTEİN	16.33±8.05	15.09±8.29	0.3
Geniş arter aterotrombozu	16(%12.9)	4 (%33.3)	
Küçük damar tıkanıklıkları	9 (%7.3)	0	
Kardioembolik	15 (%12.1)	3 (%25)	
Kriptojenik	66 (53,2)	4 (%33.3)	
Diğer nedenler	18 (14.5)	1 (%8.3)	

Table 2. Rekürren olan ve olmayan inmelerde genetik polimorfizmler, trombofili ve homosistein

	REKÜRREN OLMAYAN İNME (n=124)	REKÜRREN İNME (N=12)	P	HOMOSİSTEİN	P
MTHFR 677			0.4		0.001*
CC	44	3		14.6±6.4	
CT	65	6		14.1±5.5	
TT	15	3		26.3±11.3	
MTHFR 1298			0.8		0.9
AA	61	7		16.7±9.4	
AC	55	4		14.5±4.6	
CC	8	1		17.6±11.2	
FVL			0.4		
GG	102	11			
GA	22	1			
202110 PT (protrombin)			0.1		
GG	122	11			
GA	2	1			
Protein C eksikliği	10	1	0.9		
Protein S eksikliği	5	0	0.5		
Antitrombin III	4	1	0.4		

SÖZEL BİLDİRİLER

Table 3. Rekürren olan ve olmayan inmelerde kombine polimorfizmler

	REKÜRREN OLMAYAN İNME (n=124)	REKÜRREN İNME (n=12)	P
MTHFR 677/1298			
TT/CC	0	0	
CT/CC	0	0	
CC/CC	8	1	
TT/AC	1	0	
CT/AC	32	2	
CC/AC	22	2	
TT/AA	14	3	
CT/AA	33	4	
CC/AA	14	0	
FVL/MTHFR 677			
GA/CC	6	0	
GA/CT	13	1	
GA/TT	3	0	
FVL/MTHFR 1298			
GA/AA	10	0	
GA/AC	13	0	
GA/CC	0	0	
FVL/MTHFR 677/1298			
TT/CC/GA	0	0	
CT/CC/GA	0	0	
CC/CC/GA	0	0	
TT/AC/GA	0	0	
CT/AC/GA	9	0	
CC/AC/GA	0	0	
TT/AA/GA	0	0	
CT/AA/GA	0	0	
Polimorfizm sayısı	1,3 (0.8) (0-3)	1,3 (0.5) (1-2)	0.9

S-46

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ŞİMAL KÖKSAL CEVHER¹, NURİYE YILDIRIM ÖZDEMİR²,
ERDAL ESKİOĞLU³

1. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, NEFROLOJİ KLİNİĞİ
2. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ONKOLOJİ BİLİM DALI
3. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Amaç: Çalışmamızın amacı küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) tedavi öncesi klinik özelliklerinin ve laboratuvar parametrelerinin prognoz ve sağkalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2000-Aralık 2008 tarihleri arasında merkezimizde KHAK tanısı alan 118 hasta retrospektif olarak tarandı. Prognoza ilişkin 19 değişkenin [hemoglobin (Hg), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albumin, sedimentasyon (sedim), sodyum (Na), nöron spesifik enolaz (NSE), karsinoembriyjenik antijen (CEA), kanser antijen 15-3 (CA 15-3), kanser antijen 125 (CA 125), kanser antijen 19-9 (CA 19-9), alfa fetoprotein (AFP), performans statusu (PS), evre, cinsiyet, kilo kaybı, yaş, sigara, kemoterapi (KT)] sağkalıma etkisi ayrıntılı olarak incelendi (tablo 1).

Bulgular: Tek değişkenli analizlerde, sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunan 10 eşdeğişken, çok değişkenli analize tabi tutularak bağımsız prognostik faktörler saptandı. Albumin, Na, NSE, CA 125, evre ve cinsiyetin prognozla anlamlı ilişkisi bulundu ($p < 0,05$). Çok değişkenli analizlerde ise, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan parametrelere ek olarak, anlam düzeyi 0,15'in altında olan LDH, ALP, PS ve yaş değişkenleri de ele alındı. Çok değişkenli analizlerde, sadece evrenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı ($p = 0,019$).

Sonuç: KHAK'de laboratuvar ve klinik parametreler gibi prognostik faktörlerin bilinmesinin, hastaların evrelendirilmesi, tedavi stratejilerinin saptanması ve klinik takipte yönlendirici rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, prognostik faktörler, sağkalım, akciğer kanseri.

GİRİŞ: Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır (). KHAK, tamamına yakınının sigara içenlerde görülmesi, hızlı büyümesi, erken metastaz yapması ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinden ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. Akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturan KHAK; hızlı yayılım, erken metastaz yapma özelliği, düşük sağkalım oranı ve kısa ortalama sağkalım süresi ile karakterizedir (). Tanı anında, KHAK'li hastaların yaklaşık üçte ikisi ileri evrede olup üçte biri sınırlı evrededir (). KHAK'de prognoz diğer akciğer kanserlerine göre daha kötü, sağkalım oranları daha düşüktür.

KHAK'li hastalar genellikle semptomlar ilerleyip belirgin hale gelene kadar hekime başvurmazlar. Primer tümöre bağlı semptomlar; bronş duvarı invazyonuna bağlı kuru öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı; bronş obstrüksiyonuna bağlı hırıltı, dispne, enfeksiyon, ateş olarak sayılabilir. İntratorasik ekstrapulmoner invazyona bağlı semptomlar; göğüs ağrısı, ses kısıklığı, superior vena cava sendromu, disfaji, kardiyak semptomlardır. Lenf nodu, santral sinir sistemi (SSS), kemik ve kemik iliği gibi uzak organ metastazlarına bağlı semptomlar ise baş ağrısı, nöbet, karın ağrısı ve kemik ağrısı olarak sıralanabilir.

KHAK'li çoğu hasta tanı anında ileri evrededir. Evreleme, prognoz ve tedaviyi belirler. Operasyon bu hastalığın tedavisinde küçük bir rol oynar. Akciğerde sınırlı hastalığı olanların %10'undan daha azı torakotomi adaydır. Evrelemede çoğu kanser türünde kullanılan tümör-nod-metastaz (TNM) yerine, Veterans' Administration Lung Study Group

SÖZEL BİLDİRİLER

(VALSG) tarafından bulunan daha kolay iki aşamalı bir sistem kullanılır (). VALSG sisteminde, sınırlı evre, hastalığın "tolere edilebilir" radyasyon alanını içeren bir hemitoraksa sınırlı olması olarak tanımlanır. Diğer bütün hastaların ileri evre hastalığa sahip olduğu düşünülür. Sınırlı ve ileri evre ayrımı, sınırlı evredeki hastaların kombine tedavi rejminden yararlanmaları açısından önemlidir.

KHAK gibi agresif seyreden ve uzun vadeli sağkalım oranı oldukça düşük olan kanserlerde tanı anında bir takım prognostik faktörlerin bilinmesi, klinik sonucu tahminde önemlidir. Ayrıca tedavi toksisitesi ve tedaviye yanıtı belirleyecek bir takım prediktif faktörlerin bilinmesi de hasta seçimi ve tedaviye yanıt beklentisinde oldukça değerlidir.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2000 – Aralık 2008 tarihleri arasında merkezimiz Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde KHAK tanısı alan 118 hasta retrospektif olarak incelendi. Takip dönemi, 118 kişilik hasta grubuna ait ilk tanı verisi olan 01.08.2000 tarihinde başladı; bu grupta gözlenen son exitus vakası tarihini (15.11.2009) kapsayan 16.11.2009 tarihinde sona erdi. Prognoza ilişkin 19 eşdeğişken (covariate) istatistiksel analize tabi tutuldu. Tek değişkenli analizlerde sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunan 10 eşdeğişken, çok değişkenli analize tabi tutularak bağımsız prognostik faktörler saptandı. Prognoz ve sağkalıma ilişkin ele alınan değişkenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Sağkalıma ilişkin prognostik faktörler

Değişken Kategorisi	#	Açıklayıcı Eşdeğişkenler (Covariates)
Hemogram	1	Hb
Biyokimya	2	LDH
	3	ALP
	4	Albumin
	5	Na
	6	Sedim
Sedimentasyon	6	Sedim
Tümör Markerları	7	NSE
	8	CEA
	9	CA 15-3
	10	CA 125
	11	CA 19-9
	12	AFP
Diğer	13	PS
	14	Evre
	15	Cinsiyet
	16	Kilo Kaybı
	17	Yaş
	18	Sigara
	19	KT Alımı

İSTATİSTİKSEL ANALİZ: İstatistiksel analizler Predictive Analytics Software Statistics 18 (PASW Statistics 18; eski adla: SPSS 18) (tam sürüm) paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların ikili olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için tek değişkenli istatistiksel analizler, Kaplan-Meier metodu ile yapıldı ve toplam 19 eşdeğişkenin prognoz üzerine etkisinin incelenmesinde log-rank (Mantel-Cox), Breslow (Genelleştirilmiş Wilcoxon) ve Tarone-Ware testleri kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizlerde Kaplan-Meier metoduyla $p < 0,15$ ile sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanan değişkenler, aday risk faktörleri olarak çok değişkenli modele dahil edildi. Çok değişkenli regresyon analizleri, Cox Oransal Hazardlar (Cox PH) modeliyle yapıldı. Değişkenlerin, %95 güven aralıkları hesaplandı. Tüm testler %95 güven aralığıyla yapıldı. $P < 0,05$ için tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

SÖZEL BİLDİRİLER

Bulgular: 118 hastanın yaş ortalaması 55,98±11,83 yıl (min:29,97-maks:82,00) olup takip sürecinde 118 hastadan ileri yaştaki (≥60 yaş) 45 hastanın 38'inin (%84) exitus olduğu, <60 yaş olan 73 hastanın da 54'ünün exitus (%74) olduğu tespit edildi. Yaşlı hastaların ortalama sağkalımı 65,96±12,05 hafta, diğer hastaların ortalama sağkalımı 86,26±8,73 haftaydı (118 hastanın ortalama sağkalımı: 81,74±8,26 hafta). Yaş değişkeninin sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmedi (p=0,053). Ancak, Breslow ve Tarone-Ware testleri anlamlı sonuçlar verdi (p=0,040 ve 0,037). 118 hastanın 106'sı (%89,8) erkek, 12'si (%10,2) kadındı. Ortalama sağkalım süresi, erkek hastalarda 16,92±1,84 ay, kadın hastalarda ise 33,86±5,34 ay olup, cinsiyet faktörü sağkalım üzerine anlamlı bulundu (p=0,004).

118 hasta içinde kilo kaybı olan 28'inden 19'u (%68) exitus oldu, kilo kaybı olmayan 90'ından 73'ü (%81) exitus oldu. Kilo kaybı olanların ortalama sağkalımı 100,82±22,30 hafta, kilo kaybı olmayanların ortalama sağkalımı 74,18±6,84 haftaydı. Kilo kaybının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p=0,645). 118 hastadan 116'sının (%98,3) sigara öyküsü verisi elde edildi. Sigaraya maruz kalanlar (hala içenler ve bırakmış olanlar) ile maruz kalmamış olanlar (hiç içmemiş olanlar) "Sigara Maruziyeti" değişkeninde incelendi. Kaplan-Meier modeliyle, tek değişken olarak, "sigara maruziyeti" ve "sigara içimi" değişkenleriyle ayrı ayrı sağkalım verisine yaklaşıldığında, log rank (Mantel-Cox) testine göre, anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0,674 ve 0,333). Ancak, "sigara bulaşımı" ve "sigara içimi" değişkenleri ile bunların p değerleri birlikte düşünüldüğünde; p değerinin 0,674'ten 0,333'e düşmüş olması, sigaranın sağkalım üzerinde etki açıklama yüzdesini artırmaktadır. Ortalama sağkalım süresi, sigara içen hastalarda 79,038±8,932 hafta [18,24±2,06 ay] (%95 güven aralığı: 61,532-96,544 hafta), sigara içmeyen hastalarda 89,938±16,652 hafta [20,75±3,84 ay] (%95 güven aralığı: 57,301-122,576 hafta) olarak gözlemlendi.

118 hastanın 114'ünün evre verisine ulaşılabildi; 79'u (%66,9) ileride evrede, 35'i (%29,7) sınırlı evredeydi. Ortalama sağkalım süresi, sınırlı evre hastalarda 26,91±4,39 ay, ileri evre hastalarda 14,81±1,60 ay olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016). Hastalığın ileri evrede olması, kötü prognostik faktör olarak saptandı. Evre hem tek eşdeğişkenli Kaplan-Meier modeli analizlerinde hem de çok eşdeğişkenli Cox Oransal Hazardlar modeli analizlerinde bağımsız prognostik faktör olarak bulundu (sırasıyla p=0,016 ve p=0,019). Evreler arasında laboratuvar bulgularının farkları da değerlendirilmiş olup ALP ve CEA parametrelerinde evreler arasında anlamlı fark görüldü (sırasıyla p=0,011, p=0,016). Evre karşılaştırmasında saptanan değerler ve p değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Laboratuvar parametrelerinin hastalık evresi ile ilişkisi

Kategori	#		Birim	Sınırlı+İleri	Sınırlı Evre	İleri Evre	p değeri
Hemogram	1	Hb	g/dL		Normal:12 Düşük:22	Normal:27 Düşük:52	0,909
Biyokimya Tetkikleri	2	LDH	U/L		Normal:15 Yüksek:19	Normal:21 Yüksek:55	0,090
	3	ALP	U/L		Normal:27 Yüksek:7	Normal:42 Yüksek:36	0,011
	4	Albumin	g/dl		Normal:30 Düşük:4	Normal:57 Düşük:21	0,078
	5	Na	mEq/L	138,74±3,23	139,00±2,69	138,70±3,47	0,492
Sedimentasyon	6	Sedim	mm/h	49,29±28,68	48,70±27,75	50,85±29,87	0,894
Tümör Markerları	7	NSE	mcg/L	42,37±65,89	25,04±20,61	48,44±75,22	0,257
	8	CEA	ng/ml	62,01±153,93	2,71±0,83	78,32±170,85	0,016
	9	CA 15-3	IU/ml	45,61±85,72	14,50±0,28	46,79±93,45	0,112
	10	CA 125	IU/ml	47,82±47,42	17,80±5,34	58,20±50,88	0,083
	11	CA 19-9	IU/ml	395,49±1376,97	72,25±94,38	497,16±1575,13	0,823
	12	AFP	ng/ml	4,55±6,91	4,40±3,94	4,66±7,45	0,895

Hastalar KT olarak Etoposid-Sisplatin (EP) ve diğer kemoterapotik ajanlarla tedavi edilenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. 118 hastanın 102'si (%86,4) KT aldı, 16'sı almadı. KT alan hastalardan EP ile tedavi edilen 90'ından (%88,24)

SÖZEL BİLDİRİLER

69'u (%77), diğer kemoterapotik ajanlarla tedavi edilen 12'sinden (%11,76) 9'u (%75) exitus oldu. EP ile tedavi edilen hastalarda ortalama sağkalım 85,64±9,08 hafta [19,76±2,10 ay], diğer ajanlarla tedavi edilen hastalarda ise 49,69±16,60 haftaydı [11,47±3,83 ay]. KT'de EP ve diğer ajanlarla tedavi arasında anlamlı fark yoktu (p=0,129). KT alan ve almayan hastalar kıyaslandığında ise şu veriler elde edilmiştir: KT almayan hastalarda ortalama sağkalım 60,14±16,28 hafta [13,88±3,76 ay], KT alan hastalarda ise 82,31±8,62 hafta [18,99±1,99 ay] olup KT alma ve almama arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,407).

Performans statusu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasıyla belirlenmiş olup PS'ye göre ECOG 0 ve 1 hastalar, ECOG 2,3 ve 4 olanlarla Kaplan-Meier modeliyle karşılaştırıldı. 118 hastanın 60'ı (%51) ECOG>1, 58'i (%49) ECOG≤1 idi. Ortalama sağkalım süresi, ECOG≤1 hastalarda 85,594±9,782 hafta [19,75±2,26 ay] (%95 güven aralığı: 66,422-104,767 hafta), ECOG>1 hastalarda 70,163±10,018 hafta [16,19±2,31 ay] (%95 güven aralığı: 50,527-89,799 hafta) olarak bulunup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (log rank, Breslow, Tarone-Ware testleri sırasıyla: p=0,132, p=0,108, p=0,111). Değerler, varsayılan=0,05 düzeyinden küçük olmamasına rağmen, 0,14 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çok eşdeğişkenli analizler ile PS, bağımsız prognostik faktör olarak gösterilemedi (p=0,839; Cox OH, Wald).

Laboratuvar verilerini ele aldığımızda; Hb'ini normal olan hastaların ortalama sağkalımı 74,93±8,89 hafta, Hb'ini düşük olan hastaların ortalama sağkalımı 84,22±11,07 haftaydı. Hb düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,918). Ortalama sağkalım, LDH'ini normal olan hastalarda 87,46±10,87 hafta, LDH'ini yüksek olan hastalarda 73,71±9,88 haftaydı. LDH düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,134). LDH açısından sınırlı ve ileri evre arasında da anlamlı fark saptanmadı (p=0,090; Mann-Whitney U). Ortalama sağkalım, ALP'si normal olan hastalarda 93,05±11,35 hafta, ALP'si yüksek olan hastalarda 60,20±9,19 haftaydı. ALP düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,077). 116 hastanın albumini normal olan 91'inden 70'i (%77) exitus oldu. Albumini düşük olan 25'inden 21'i (%84) exitus oldu. Ortalama sağkalım, albumini normal olan hastalarda 82,50±7,44 hafta, albumini düşük olan hastalarda 50,13±14,28 haftaydı. Düşük albumin düzeyinin sağkalım üzerine oldukça anlamlı bir etkisi saptandı (p=0,008). 115 hastanın Na'sı normal olan 105'inden 80'i (%76) exitus oldu. Na'sı düşük olan 10'undan 9'u (%90) exitus oldu. Na'sı normal olan hastaların ortalama sağkalımı 82,83±8,47 hafta, Na'sı düşük olan hastaların ortalama sağkalımı 48,04±25,66 haftaydı. Düşük Na düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptandı (p=0,046). Sedimi normal olan hastaların ortalama sağkalımı 35,61±14,24 hafta, sedimi yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 88,73±11,00 haftaydı. Sedim artışının sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,178).

Tümör markerları ele alındığında; 27 hastanın NSE'si normal olan 5'inden 3'ü (%60) exitus oldu. NSE'si yüksek olan 22'sinden 16'sı (%73) exitus oldu. NSE'si normal olan hastaların ortalama sağkalımı 174,51±25,34 hafta, NSE'si yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 72,41±14,05 haftaydı. Yüksek NSE düzeyinin sağkalım üzerine oldukça anlamlı bir etkisi saptandı (p=0,033). CEA'sı normal olan hastaların ortalama sağkalımı 94,16±27,17 hafta, CEA'sı yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 63,34±12,24 haftaydı. Yüksek CEA düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,194). CA 15-3'ü normal olan hastaların ortalama sağkalımı 89,38±19,47 hafta, CA 15-3'ü yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 50,96±21,33 haftaydı. Yüksek CA 15-3 düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,263). CA 125'i normal olan hastaların ortalama sağkalımı 111,28±22,87 hafta, CA 125'i yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 40,86±11,06 haftaydı. Yüksek CA 125 düzeyinin sağkalım üzerine oldukça anlamlı bir etkisi saptandı (p=0,037). CA 19-9'u normal olan hastaların ortalama sağkalımı 76,21±16,36 hafta, CA 19-9'u yüksek olan hastaların ortalama sağkalımı 63,60±20,04 haftaydı. Yüksek CA 19-9 düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (log rank, Breslow, Tarone-Ware testleri sırasıyla: p=0,766, p=0,327, p=0,476). AFP'si normal olan hastaların ortalama sağkalımı 50,44±9,57 hafta, AFP'si yüksek olan hastanın sağkalımı 23,57 haftaydı. Yüksek AFP düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0,532).

Klinik ve laboratuvar bulgularının sağkalımla ilişkisi özet şeklinde tablo 3'te gösterilmiştir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 3: Klinik ve laboratuvar bulgularının sağkalımla ilişkisi

Değişken Kategorisi	#	Açıklayıcı Eşdeğişkenler (Covariates)	birim	Ortalama SAĞKALIM (hafta) [ay] <KM ile>	p değeri (1 eşdeğişken) <Kaplan-Meier>	p değeri (>1 eşdeğişken) <Cox>	
Hemogram	1	Hb >12 <12	g/dL	74,93±8,89 [17,29±2,05] 84,22±11,07 [19,44±2,55]	0,918		
	Biyokimya	2	LDH normal yüksek	U/L	87,46±10,87 [20,18±2,51] 73,71±9,88 [17,01±2,28]	0,134	
		3	ALP normal yüksek	U/L	93,05±11,35 [21,47±2,62] 60,20±9,19 [13,89±2,12]	0,077	
		4	Albumin normal düşük	g/dl	82,50±7,44 [19,04±1,72] 50,13±14,28 [11,57±3,30]	0,008	
		5	Sedim normal yüksek	mm/h	35,61±14,24 [8,22±3,29] 88,73±11,00 [20,48±2,54]	p=0,178	
		6	Na Normal: ≥135 Düşük: <135	mEq/L	82,83±8,47 [19,11±1,95] 48,04±25,66 [11,09±5,92]	0,046	
Tümör Markertarı	7	NSE normal: <12.5 yüksek: >12.5	mcg/L	174,51±25,34 [40,27±5,85] 72,41±14,05 [16,71±3,24]	0,033		
	8	CEA normal: <3 yüksek: >3	ng/ml	94,16±27,17 [21,73±6,27] 63,34±12,24 [14,62±2,82]	0,194		
	9	CA 15-3 normal: <31 yüksek: >31	IU/ml	89,38±19,47 [20,63±4,49]X 50,96±21,33 [11,76±4,92]	0,263		
	10	CA 125 normal: ≤35 yüksek: >35	IU/ml	111,28±22,87 [25,68±5,28] 40,86±11,06 [9,43±2,55]	0,037		
	11	CA 19-9 normal: <37 yüksek: >37	IU/ml	76,21±16,36 [17,59±3,78] 63,60±20,04 [14,68±4,62]	0,766		
	12	AFP normal: <9 yüksek: >9	ng/ml	50,44±9,57 [11,64±2,21] 23,57±0 [5,44±0]	0,532		
Diğer	13	PS ECOG0-1 ECOG2-3-4		85,594±9,782 [19,75±2,26] 70,163±10,018 [16,19±2,31]	0,132		
	14	Evre Sınırlı İleri		116,62±19,04 [26,91±4,39] 64,19±6,91 [14,81±1,59]	0,016	0,019	
	15	Cinsiyet Erkek Kadın		73,31±7,97 [16,92±1,84] 146,72±23,13 [33,86±5,34]	0,004		
	16	Kilo Kaybı Var Yok		100,82±22,30 [23,27±5,15] 74,18±6,84 [17,12±1,58]	0,645		
	17	Yaş diğer: <60 yaşlı: ≥60		86,26±8,73 [19,91±2,01] 65,96±12,05 [15,22±2,78]	0,053		
	18	Sigara İçiyor İçmiyor		79,038±8,932 [18,24±2,06] 89,938±16,652 [20,75±3,84]	0,333		
	19	KT Alımı Alan Almayan		82,31±8,62 [18,99±1,99] 60,14±16,28 [13,88±3,76]	0,407		
xyz	: Varsayılan 0,05 düzeyinde anlamlı; Cox modelinde aday eşdeğişken.						
xyz	: 0,15 düzeyinde anlamlı; Cox modelinde aday eşdeğişken.						

SÖZEL BİLDİRİLER

Tartışma: Tanı anında, KHAK'li hastaların yaklaşık 2/3'ü ileri evrede ve 1/3'ü sınırlı evrededir (3). Çalışmamızdaki hasta dağılımı da bu yöndedir: 118 hastanın, 79'u (%66,9) ileri evrede, 39'u (%33,1) sınırlı evrede tespit edilmiştir. İleri evre KHAK'li hastalarda, bütün metastatik lokalizasyonların yanı sıra, karaciğer, beyin, kemik iliği ve kemik gibi belli metastatik lokalizasyonlar prognostik öneme sahiptir. İleri evrede beyin ve karaciğer tutulumu olmayışı ve tek metastatik odak bulunması, daha iyi prognoz göstergesidir (1). Bizim çalışmamızda da, ileri evre olup tek metastatik odaklı 26 hastanın 21'i exitus oldu, birden fazla metastazı bulunan 57 hastanın 49'u exitus oldu. Tek metastatik odaklı hastaların ortalama sağkalımı 66,44±14,35 hafta [15,33±3,31 ay], birden çok metastatik odaklı hastaların ortalama sağkalımı ise 58,62±6,51 haftaydı [13,53±1,50 ay]. Ancak, metastaz sayısı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,85). Çalışmamızda en sık metastaz görülen yerler sırası ile; karaciğer (%53,8), kemik (%37,2), aynı taraf plevral efüzyon (%32,1) ve santral sinir sistemi olarak tespit edildi (%24,4). Çalışmamızda, ortalama sağkalım süresi, sınırlı evre hastalarda 26,91±4,39 ay, ileri evre hastalarda 14,81±1,60 ay olarak gözlemlendi, sınırlı evrede ortalama sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (p=0,016). Çok değişkenli analizlerde evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı.

KHAK'de yaşın sağkalım süresine etkisi tartışmalıdır. Yuen ve ark.'nın çalışmasında, 70 yaş ve üstündeki hastalarda, kombine tedaviye yanıt ve sağkalım oranları, genç hastalarla benzerlik göstermiş ancak toksisite daha fazla olmuştur (1). İleri yaş, düşük PS ve daha fazla komorbid hastalık ile ilişkilendirilmiştir ve sıklıkla kombine kemoterapide doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmuştur (1). Bizim çalışmamızda ise, tek değişkenli analizde 60 yaş altındaki hastaların ortalama sağkalım süresi 19,91±2,01 ay, 60 yaş ve üzeri hastaların ortalama sağkalım süresi 15,22±2,78 ay olarak bulunmuştur. Yaşın prognozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, anlamlılık reddi çok küçük bir marjla yapılmıştır (p=0,053).

Kadın cinsiyet KHAK'inde daha iyi yanıt ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (1). Kadınların erkeklere göre daha iyi yanıt vermesinin kesin nedeni bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda da, tek değişkenli analizde, kadın hastalarda ortalama sağkalım 33,86±5,34 ay, erkeklerde ise 16,92±1,84 ay olup, literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004).

Kilo kaybının prognozda önemli bir değişken olduğu Wet ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada kilo kaybı olmayan ve <%10 kilo kaybı olan hastalar arasında ortalama sağkalım açısından fark saptanmamış, ancak >%10 kilo kaybı olanlarda kilo kaybının kötü prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (1). Bizim çalışmamızda ise, kilo kaybının sağkalım üzerine anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (p=0,645).

KHAK'nin bilinen en önemli nedeni, vakaların yaklaşık %95'inde saptanan sigara içimidir (1). Sigara içmeye devam edilmesi kötü prognostik faktördür. Sigara içenlerde, KT tedavisinin yan etkileri daha fazladır. Eşlik eden KOAH ve koroner arter hastalığı olanlarda sigara morbidite ve mortalite oranlarını yükseltir. Sigaranın bırakılması, sağkalım süresini uzatabilir ve nüks riskini azaltabilir (1). Çalışmamızda sigara içmeyenlerin ortalama sağkalımı 20,75±3,84 ay, içenlerin ortalama sağkalımı ise 18,24±2,06 ay olarak bulunmuştur. Ancak, çalışmamızda tek değişkenli analizde, sigara içiminin sağkalım üzerine ilişkisi anlamlı çıkmamıştır (p=0,333).

Rawson ve ark., 3873 hastada yaptığı çok merkezli çalışmada PS, serum ALP düzeyi ve hastalık evresinin en önemli prognostik faktörler olduğunu bildirmiştir (1). Çalışmamızda, PS'ye göre ECOG 0 ve 1 hastalar, ECOG 2,3 ve 4 olanlarla karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde, ortalama sağkalım süresi, ECOG≤1 hastalarda 19,75±2,26 ay, ECOG>1 hastalarda 16,19±2,31 ay olarak bulunup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,132). Ancak, değer, varsayılan=0,05 düzeyinden küçük olmamasına rağmen, 0,14 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok eşdeğişkenli analizler ile PS, bağımsız prognostik faktör olarak gösterilemedi (p=0,839).

KHAK kemosenesitif olmasından dolayı, evre ne olursa olsun tanı konulur konulmaz tedaviye başlanmalıdır. Ancak KT ve RT'ye cevabının iyi olmasına rağmen, tedavi sonrası genellikle aylar içinde relaps gösterir. KT'ye iyi cevap veren hastaların prognozları daha iyidir. KT sonrası erken relaps olan hastalarda ikinci basamak tedaviye cevap verme şansı düşük ve prognozları kötüdür. Bizim çalışmamızda, ortalama sağkalım KT alan hastalarda 18,99±1,99 ay, KT almayan hastalarda 13,88±3,76 ay olarak bulunmuştur. KT alımı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki

SÖZEL BİLDİRİLER

bulunmamıştır ($p=0,407$). Her ne kadar anlamlı ilişki bulunamamış olsa da, KT alan hastaların ortalama sağkalımının, KT almayan hastaların ortalama sağkalımından açıkça yüksek olması, çalışmanın daha fazla vaka içermesi durumunda anlamlı bir ilişki ortaya çıkararak, literatürle uyumlu sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda istatistiği verilen, birinci basamak tedaviye yanıt türleri arasında, tam yanıt %7,7, parsiyel yanıt %44,6, stabil hastalık %16,9 ve progresif hastalık %30,8 olarak gözlemlenmiştir. Birinci basamak KT'ye en iyi tedavi cevapları incelendiğinde; ortalama sağkalım tam yanıt olan hastalarda $114,55\pm 25,56$ hafta, parsiyel yanıt olanlarda $75,66\pm 7,71$ hafta, stabil hastalıkta $94,00\pm 23,32$ hafta, progresif hastalıkta $109,32\pm 21,18$ hafta olarak saptanmıştır. Tedaviye tam yanıt veren hastaların, ortalama sağkalımı diğer tür yanıtakilere göre daha uzun saptanmakla birlikte, tedavi yanıt türleri ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,465$).

Laboratuvar parametrelerinden LDH artışı, tüm KHAK'li hastaların %33-%57'sinde ve ileri evre hastaların %85'inde saptanmıştır ve güçlü prediktif ve prognostik faktördür (1). Artmış LDH seviyesi kemik iliği tutulumu ile ilişkilidir. Tek başına LDH ölçümünün, ucuz ve çabuk yapılabilen bir test olmasından dolayı, rutin kemik iliği uygulamasının yerine kullanılabilmesi iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, LDH açısından sınırlı ve ileri evre arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,090$; Mann-Whitney U); ancak, 0,10 düzeyinde LDH'ta anlamlı fark saptandı. LDH düzeyinin sağkalım üzerine ise anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=0,134$). LDH düzeyi, normal ve yüksek olan hastalar, 0,14 anlamlılık düzeyinde karşılaştırıldığında, sağkalımın normal LDH düzeyi olanlarda belirgin olarak daha uzun olduğu saptandı ($p=0,134$). KHAK'de serum albumin seviyesinin, sağkalıma etkisi tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda ise, tek değişkenli analizde albumin düzeyi ile sağkalım arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,008$). Albumin düzeyi normal olan hastalarda ortalama sağkalım $19,04\pm 1,72$ ay, düşük olan hastalarda ise $11,57\pm 3,30$ ay olarak bulundu. Anemi, KHAK'li hastalarda yaygındır. Cohen ve ark., tanı anındaki hemoglobin değerinin sağkalımla bağlantılı olduğunu öne sürmüştür (2). Bizim çalışmamızda ise tek değişkenli analizde hemoglobin düzeyi ile sağkalım arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır ($p=0,918$). Rawson ve ark.'nın 3873 hastayı içeren çalışmasında, serum ALP düzeyinin PS ve evre ile birlikte en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (12). ALP yüksekliği, büyük olasılıkla, KHAK'de sık görülen karaciğer ve kemik metastazlarına dolayısıyla ileri evre hastalığa bağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise, ALP'nin sağkalıma anlamlı bir ilişkisi bulunamasa da, anlamlılık küçük bir marjla reddedilmiştir ($p=0,077$). Rawson'a göre serum Na düzeyi de önemli prognostik faktörlerden biridir (12). Çalışmamızda da aynı şekilde Na ile sağkalım arasında tek değişkenli analizde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,046$).

Tümör markerlarından yüksek NSE düzeyi, nöroendokrin hücrelerde ve nörojenik tümörlerde tespit edilmesinin yanı sıra KHAK'li hastaların serumunda da tespit edilir. NSE, KHAK hastalarının %80'inde tanı anında yükselmiş bulunur ve KHAK'nin karakteristik bir tümör belirteci olarak değerlendirilir (3). NSE, ileri evredeki tedavi edilmemiş hastalarda, sınırlı evredekilere göre daha yüksek düzeydedir. Hastalığın yaygınlığı ve prognozu hakkında bilgi verse de, daha çok tedavi izleminde kullanılır. Bizim çalışmamızda ise, tek değişkenli analizde, NSE anlamlı bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir ($p=0,033$). CEA, birçok seride KHAK'nin prognozunda prediktif bir değer olarak bulunmuştur. Metastatik hastalıkta, özellikle karaciğer ve kemik iliği metastazlarında CEA'nın daha fazla yükseldiği bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda, CEA'nın prognoz üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p=0,194$). CA 125 düzeyinin daha çok adenokarsinom ve büyük hücreli akciğer kanseri olmak üzere, KHAK'den ziyade KHDAK'de yüksekliği bildirilmektedir (5). Ancak, bizim çalışmamızda, CA 125'in prognoz üzerine anlamlı bir etkisi bulunmuştur ($p=0,037$).

Sonuç: Tedavi öncesindeki basit klinik ve laboratuvar parametrelerinin prognostik değeri; küçük veya uzak metastazların güç saptanması, evreleme işlemlerinin pahalı, zaman alıcı ve invaziv olması, ayrıca KHAK'de tedaviye olabildiğince kısa sürede başlanması gerekliliği nedeniyle önemlidir. Sonuçta, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin, KT'ye cevabı, tedavi toksisitesini ve uzun dönem sağkalımı belirledikleri bilinmektedir. Bu faktörler aracılığıyla iyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar belirlenerek tedavi stratejileri saptanabilir. İyi prognozlu hastalarda amaç uzun dönem sağkalımı sağlamak iken; kötü prognozlularda minimum toksisite ile maksimum paliyasyon sağlamak olmalıdır. KHAK'de prognostik faktörlerle ilgili halen çalışmalar yapılmakta olup bu çalışmaların ışığında tedaviler konusunda daha sağlıklı kararlar verilebilecektir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram M.D., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Shy S.W., Lee W.H., Chou M.C., Lai Y.S., Tu Y.C., et al. "Small cell lung carcinoma: Clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study", J Surg Oncol. 1990;45:146-161.
3. Govindan R., Page N., Morgensztern D., Read W., Tierney R., et al. "Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database", J Clin Oncol. 2006;24:4539-4544.
4. Zelen M., "Keynote address on biostatistics and data retrieval", Cancer Chemother Rep. 1973;4:31-42.
5. Arriagada R., Chevalier T.L., Pignon J., Rivière A., Monnet I., et al. "Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small cell lung cancer", N Engl J Med. 1993 Dec 16;329(25):1848-1852.
6. Yuen A., Zou G., Turrisi A., Sause W., Komaki R., Wagner H., et al. "Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma", Cancer. 2000 Nov 1;89(9):1953-1960.
7. Hurria A., Kris M.G. "Management of lung cancer in older adults", CA Cancer J Clin. 2003 Nov-Dec;53(6):325-341.
8. Paesmans M., Sculier J., Lecomte J., Thiriaux J., Libert P., et al. "Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years", Cancer. 2000 Aug 1;89(3):523-533.
9. Wet M.D., Falkson G., Rapoport B.L. "Small cell lung cancer: analysis of factors influencing the response to treatment and survival", Oncology. 1994 Nov-Dec;51(6):523-534.
10. Taimur S., Grace K., Alex A. "Small cell lung cancer", Mayo Clin Proc. 2008 Mar;83(3):355-367.
11. Özlü T., Bülbül Y. "Smoking and lung cancer", Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005;53(2): 200-209.
12. Rawson N., Peto J. "An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research", Br J Cancer. 1990 Apr;61(4):597-604.
13. Dearing M., Steinberg S., Phelps R., Anderson M.J., Mulshine J.L et al. "Outcome of patients with small-cell lung cancer: effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years", J Clin Oncol. 1990 Jun;8(6):1042-1049.
14. Cohen, M., Makuch R., Johnston-Early A., Ihde D.C., Bunn Jr P.A. et al. "Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer", Cancer Treat Rep. 1981 Mar-Apr;65(3-4):187-195.
15. Fizazi K., Cojean I., Pignon J., Rixe O., Gatineau M., et al. "Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma", Cancer. 1998 Mar 15;82(6):1049-1055.
16. Sculier J., Feld R., Evans W., Shepherd F.A., DeBoer G., et al. "Carcinoembryonic antigen: a useful prognostic marker in small-cell lung cancer", J Clin Oncol. 1985 Oct;3(10):1349-1354.
17. Karlıkaya C., Erdoğan S., Akkoçlu A., Oktay G., Güner G., Uçan E.S., Çımrın A.H. "Akciğer kanserinde çoklu tümör belirleyicisi analizi", Toraks Dergisi. 2003;4(3):248-259.

S-47

GERİATRİK ERKEK HASTALARDA ANEMİNİN KLİNİK YANSIMALARI VE ÖNEMİ

ABDULKADİR KARIŞMAZ¹, OSMAN KARA², PINAR SOYSAL³

1. İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, HEMATOLOJİ KLİNİĞİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

2. ATASEHİR MEDİCANA İNTERNATİONAL SAĞLIK GRUBU, HEMATOLOJİ DEPARTMANI, İSTANBUL, TÜRKİYE

3. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GERİARİ BD, İSTANBUL, TÜRKİYE

Amaç: Bu çalışmanın amacı, geriatric erkeklerde anemi sıklığı ve aneminin ayrıntılı geriatric değerlendirme parametreleri (AGD) arasındaki ilişkileri araştırmaktır. Böylece, aneminin yaşlı erkeklerde hangi sağlık sorunlarında önemli olabileceğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Geriatric kliniğine ayaktan başvuran 299 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Yapılan kan tetkiklerinde hemoglobin 13 g/dL'nin altında olanlar anemik olarak kabul edildi. Kan tetkikleriyle aynı gün tüm hastalara AGD yapıldı. Anemik olanlar ve olmayanlar, yaş, eğitim yılı, komorbid hastalıklar, kullandıkları ilaç sayısı ve geriatric pratiği için önemli olan "son bir yıl içindeki düşme" sıklığı, düşme sayısı, Bartel temel günlük yaşam aktiviteleri (GYA), Lawton enstrümental GYA, el-dinamometresiyle dominant elden kas gücü ölçümü, Geriatric Depresyon Skalası-15 (GDS-15), Mini Mental Durum Değerlendirme testi (MMSE), Mini Nutrisyonel Değerlendirme-uzun form (MNA), Tinetti denge ve yürüme ölçeği, Insomnia Şiddeti İndeksi (ISI) ve Epworth Gündüz aşırı uykululuk ölçeklerinin skorlarına göre kıyaslandı. Serum vitamin B12, folik asit ve 25(OH)-vitamin D düzeylerine de bakıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 80.4±7.9 yıl idi ve bunların %51'inde anemi vardı. Anemisi olanlarda yaş ortalaması, ilaç sayısı, diyabetes mellitus (DM) ve kalp yeterizliği (KY) sıklığı ve C-reaktif protein düzeyi daha yüksek, Glomerüler Filtrasyon hızı (GFR) isedaha düşüktü ($p<0.05$). AGD parametrelerinden yalnızca MMSE iki grup arasında farksızdı ($p>0.05$). Yaş, ilaç sayısı, DM ve KY'nin etkisi ortadan kaldırıldığında; anemisi olanlarda düşme, düşme sayısının fazlalığı, Epworth Gündüz aşırı uykululuk ölçeği skorları yüksekken; Bartel ve Lawton GYA, MNA skorları ve kas gücü ölçümleri, anemisi olmayanlara göre, halen anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$); Tinetti, ISI ve GDS-15 skorları arasında ise fark yoktu ($p<0.05$). Serum vitamin düzeyleri anemik olan ve anemik olmayanlarda istatistik açıdan aynı düzeydeydi ($p>0.05$).

Sonuç: Yaşlı erkeklerde anemi düşmeler, fonksiyonel kapasitede azalma, azalmış kas gücü, artmış gündüz aşırı uykululuğu ve bozulmuş nutrisyonel durum ile ilişkilidir. Bu önemli geriatric değerlendirme parametreleriyle ilişkisinden dolayı, yaşlı erkeklerde anemi bozulmuş sağlık durumunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-48

BÖBREK NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

GÜLÇİN TÜRKMEN SARIYILDIZ, MEHMET EMİN DEMİR

ATILIM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, MEDİCANA İNTERNATİONAL ANKARA HASTANESİ, GENEL CERRAHİ VE ORGAN NAKLİ, ANKARA, TÜRKİYE

Amaç: Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinde en ideal tedavi seçeneğidir. Böbrek nakli ameliyatlarına özgü cerrahi komplikasyonlar, hem hastane yatışlarını hem de allogreft fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Ciddi cerrahi komplikasyon oranları geçmişte %12-20 civarında iken günümüzde %5 e kadar düşmüştür (1,2). Her merkezin komplikasyon oranlarını izlemesi önlemlerin alınması için oldukça önemlidir. Bu çalışmada, 2021 yılı içerisinde merkezimizde gerçekleştirilen böbrek nakillerinin erken dönem cerrahi komplikasyon oranları incelenmiştir.

Materyal ve Metod: 1 Ocak 2021 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Medicana International Ankara Hastanesi'nde gerçekleştirilen tüm böbrek nakilleri çalışmaya alındı. Toplam 127 böbrek nakli gerçekleştirildi. Bunların 72'si Türk uyruklu ve 55'i yabancı uyruklu kişilerden yapılan nakillerden oluşuyordu. Kadavradan 2 nakil gerçekleştirildi. Kalan tüm nakiller canlıdan nakillerdi. 127 böbrek alıcısının verileri, erken dönem cerrahi komplikasyonlar için (nakil ameliyatı sonrası ilk 1 ay) hastane kayıt sistemi üzerinden tarandı. Veriler SPSS versiyon 15.0 istatistik programı ile analiz edildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: 127 böbrek alıcısının 2'si postop ilk 1 ay içinde öldü (%0,15) (1 kardiyovasküler olay ve 1 kanama). Dört alıcı da izlemde ki 6 ay içinde öldü (%4,7). Ölümlerden ikisi COVID-19 ilişkili idi. 24 hastada cerrahi ilişkili komplikasyonlar tespit edildi (%17,8) (Tablo). Bu komplikasyonlardan 7'si (%5,2) yeniden bir cerrahi girişimi gerektirdi (vasküler onarım, üreteroneosistostomi, tekrar DJ yerleştirme ve lenfosel drenaj). Çalışmaya alınan alıcıların demografik verileri Tablo da gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik verileri

Yaş, yıl	51,30±10,98
Cinsiyet, Erkek/Kadın, %	61,7/38,3
BMI, kg/m ²	26.49±4,48
KBH etiyojisi, %	DM %27,3 HT %21,5 Bilinmeyen %20,2 Glomerüler hastalık %12,2 PKBH %8,3 Ürolojik sorunlar (Taş-VUR) %6,3 Diğer %4,2
Preemptive, n,%	42 (%33,0)
Komplikasyon, n, %	24 (18,9)
Girişim gerektiren komplikasyonlar, n, %	7 (%5,2)

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2. Böbrek alıcılarında görülen erken dönem cerrahi komplikasyonlar

Komplikasyon yok, %	78
Lenfösel, %	8,7
Urinoma, %	5,5
Üreter stenozu, %	2,4
Vasküler problemler, %	1,6
VUR, %	1,6
Yara yeri enfeksiyonları, %	2,4

Tartışma: Cerrahi komplikasyonlar böbrek nakli ameliyatlarında önemli bir maliyet, iş gücü kaybı ve greft disfonksiyonu sebebi olmaya devam etmektedir. Ancak bu komplikasyon oranları her geçen yıl azalmaktadır. Merkezimizde böbrek nakli sonrası girişim gerektiren önemli cerrahi komplikasyon oranları %5 civarında olup (1,2), Dünya'daki diğer büyük merkezlerle benzerdir. Komplikasyonların erken fark edilmesi ve tedavilerinin zamanında yapılması hasta ve allogreft kayıplarını engelleyip nakil başarısını artıracaktır.

Kaynaklar

1. Timsit MO, Kleinclauss F, Richard V, Thuret R. Complications chirurgicales de la transplantation rénale [Surgical complications of renal transplantation]. Prog Urol. 2016 Nov;26(15):1066-1082. French. doi: 10.1016/j.purol.2016.09.052. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720313.
2. Sevmis M, Demir ME, Merhametsiz O, Aktas S, Sevmis S, Uyar M. Grafts With Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2021 Apr;53(3):933-940. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.07.019. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950261.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-49

OMALİZUMAB TEDAVİSİ ALAN KRONİK UYARILABİLİR ÜRTİKERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

MEHMET ERDEM ÇAKMAK, OSMAN OZAN YEĞİT

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ, ERİŞKİN ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ KLİNİĞİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Amaç: Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen ve aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterizedir. Döküntüler altı haftadan uzun sürerse kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik spontan ürtiker öngörülemeyen durumlarda ortaya çıkarken, kronik uyarılabilir ürtiker basınç, soğuk, sıcak, temas veya sürtünme ile tetiklenir.

Omalizumab, IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikorudur. Yirmi sekiz günde bir 300 mg dozda subkutan olarak 6 ay süreyle uygulanır. Ara verilerek değerlendirilir, semptomlar devam ediyor ise tedavi aynı şekilde sürdürülür. On iki yaş üzeri ve H1 antihistaminlere yanıtız kronik spontan ürtiker tedavisinde kullanımı onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. Omalizumab tedavisinin etkinliği kronik uyarılabilir ürtikerli hastalarda da gösterilmiştir.

Bu çalışmada, standart antihistamin tedaviye (x4 doz) yanıt vermeyen ve omalizumab tedavisi uyguladığımız kronik uyarılabilir ürtikeri olan hastalarda omalizumab tedavi yanıtını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kronik uyarılabilir ürtiker tanısıyla omalizumab tedavisi alan 44 hasta retrospektif değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Omalizumab tedavi yanıtı, aylık enjeksiyon uygulamaları için hasta kliniğimize geldiğinde ürtiker kontrol testi (UKT) uygulanarak değerlendirildi. 18 yaş altı, ürtiker dışında diğer kronik deri hastalığı olan ve ürtikeryal vaskülitli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Omalizumab tedavisi sırasında hastalar rutin antihistamin tedavisine devam etti. Sayısal veriler normal dağılımısa ortalama ve standart sapma kullanıldı ve değilse ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Kategorik veriler için sayı ve yüzde kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada, kronik uyarılabilir ürtiker tanısıyla omalizumab tedavisi uygulanan 27 (%61.4) kadın, 17 (%38.6) erkek toplam 44 hastanın yaş ortalaması 38.29 ± 12.84 yıl idi. Omalizumab tedavisi öncesi ortalama ürtiker süresi 24 (2-360) ay idi. En sık eşlik eden ek hastalık astım (n=8 (%18.2)), allerjik rinit (n=9 (%20.5)) ve psikiyatrik hastalık (n=10 (%22.7)) idi. En sık eşlik eden uyarılabilir ürtiker alt tipi semptomatik dermatografizm (n=29 (%65.9)) idi. On yedi (%38.6) hasta atopik idi. Hastaların demografik verileri ve genel karakteristik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Altıncı ay sonunda 40 (%90.9) hasta omalizumab tedavisine iyi yanıt verdi (tedavisinin 6. ayında UKT skorunun ≥ 12). Dört (%9.1) hasta tedaviye yanıt vermedi. Omalizumab tedavisi ile ilgili herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tedaviye yanıt oranları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Sonuç: Sonuçlarımız, kronik uyarılabilir ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisinin etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular randomize plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve genel özellikleri (n=44)

Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	38.29 ± 12.84
Cinsiyet, erkek, n (%)	17 (38.6)
BMI (ortalama ± SD)	26.93 ± 4.56
Total IgE (kU/L), ortanca (min-max)	217 (14-2238)
Eozinofil, ortanca (min-max)	180 (60-800)
Atopi n (%)	17 (38.6)
Ek hastalık n (%)	
Psikiyatrik hastalık	10 (22.7)
Allerjik rinit	9 (20.5)
Astım	8 (18.2)
İlaç allerjisi	8 (18.2)
Otoimmün hastalık	7 (15.9)
Hipertansiyon	6 (13.6)
Diyabetes mellitus	4 (9.1)
Troid hastalığı	3 (6.8)
Malignite	3 (6.8)
Gıda allerjisi	4 (9.1)
Uyarılabilir ürtiker, n (%)	
Semptomatik dermografizm	29 (65.9)
Kolinerjik ürtiker	16 (36.4)
Sıcak ürtikeri	13 (29.5)
Soğuk ürtikeri	9 (20.5)
Geç basınç ürtikeri	8 (18.2)
Solar ürtiker	3 (6.8)
Aquajenik ürtiker	5 (11.4)
Eşlik eden anjioödem, n (%)	12 (27.3)

Tablo 2. Omalizumab tedavisine yanıt oranları

Tedaviye yanıt veren hasta sayısı (6. ay UKT ≥ 12)	n=40, %90.9
Tedaviye yanıtız hasta sayısı (6. ay UKT ≤ 11)	n=4, %9.1
Tedaviye yanıtız uyarılabilir ürtiker alt grupları, n (%)	
Semptomatik dermorafizm	3 (10.3)
Kolinerjik ürtiker	2 (12.5)
Soğuk ürtikeri	1 (11.1)
Geç basınç ürtikeri	1 (12.5)

SÖZEL BİLDİRİLER

S-50

KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKER TANILI HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN ALTI AYLIK KLİNİK SONUÇLARI

OSMAN OZAN YEĞİT

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ, YETİŞKİN İMMÜNOLojİ VE ALERJİ BİRİMİ

Amaç: Yüksek doz anti-histaminik tedavi kullanımına rağmen kontrol altına alınamayan idiyopatik ürtiker tanılı hastalarda omalizumab etkin bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada kronik idiyopatik ürtiker tanısıyla 28 günde bir 300 mg omalizumab kullanmakta olan hastalarımızın 6 aylık klinik sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin İmmünoloji ve Alerji Kliniği'mizde kronik idiyopatik ürtiker tanısıyla omalizumab tedavisi kullanan 34 hastanın demografik ve 6 aylık klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Omalizumab tedavisinin başlangıcında, üçüncü ayında ve altıncı ayındaki 7 günlük ürtiker aktivite skorları (ÜAS7) ile ürtiker kontrol testleri (ÜKT) kayıt altına alınmıştır. Elde edilen veriler SPSS ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler medyan (IQR 25-75) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Non-parametrik bağımlı değişkenler Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı 35.0 (25.0 – 48.2) olup 25'i kadındı (%73.5). Hastaların 5'inde (%14.7) eşlik eden otoimmün tiroidit, 5'inde (%14.7) alerjik rinit, 3'ünde (%8.8) ise alerjik rinit ve astım birlikteliği vardı. Hastaların tamamı omalizumab başlanmadan önce günde 4 doz anti-histaminik kullanmaktaydı. Beş hastada (%14.7) sık steroid kullanımı mevcuttu. Tedavi başlangıcında hastaların medyan ÜKT skoru 4 (0-8) ve medyan ÜAS7 skoru 35 (28-42) saptandı. Tedavinin üçüncü ayında medyan ÜKT 14'e (12-15) yükselmiş ve ÜAS7 medyan 14'e (7-28) gerilemişti (sırasıyla, $p<0.001$). Tedavinin altıncı ayında, tedavinin hem başlangıç hem de üçüncü ayıyla kıyaslandığında; ÜKT medyan 15'e (14-16) yükselmiş, ÜAS7 medyan 7'ye (0-14) gerilemişti (her bir analiz için $p<0.001$).

Sonuç: Yüksek dozda anti-histaminik tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan idiyopatik ürtikeri olan hastalarda 28 günde bir uygulanan 300 mg omalizumab tedavisi hastaların semptom ve kontrol skorlarında belirgin iyileşme sağlamıştır. İlk 3 aylık uygulama sonrası tedaviden fayda gören hastalarda ikinci 3 aylık uygulamaya devam edildiğinde bu iyileşme daha belirgin hale gelmektedir. Dirençli idiyopatik ürtiker tanılı hastalarda omalizumab etkin bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-51

MYOTONİK MUSKULAR DİSTROFİLİ HASTADA KOLESİSTEKTOMİ İÇİN KOMBİNE SPİNAL-EPİDURAL ANESTEZİ : OLGU SUNUMU

ERGÜN GÜNDÜZ

ÖZEL İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ MEDICINE HOSPITAL, İSTANBUL, TÜRKİYE

Giriş ve Amaç: Kolesistektomi operasyonları için genel anestezi uygulaması ilk tercih edilen yöntemdir. Genel anestezinin riskli olduğu vakalarda ise rejyonal anestezi teknikleri gündeme gelmektedir. Musküler distrofi hastalar da genel anestezi sonrası kas güçsüzlüğü, solunum ve kardiyak fonksiyonların bozulması, rabdomiyoliz ve malign hipertermi gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gözlenebileceği için, bu hastalar öncelikle rejyonal anestezi tekniği kullanılan hasta grubuna girmektedir. Bu olgu sunumumuzda musküler distrofi bir hastada kolesistektomi operasyonu için kombine spinal epidural anestezi uygulamamızı sunuyoruz.

Olgu Sunumu: 50 yaşında, 160 cm boyunda, 75 kg ağırlığındaki musküler distrofi tanılı kadın hasta kolesistektomi operasyonu için değerlendirilmek üzere anestezi polikliniğine başvurdu. Yürüme ve yutma güçlüğü tarifleyen hastanın fizik muayenede ellerde ve bacaklarda distal atrofi izlenen hastanın akciğerlerde dinlemekle bilateral ronküsü mevcuttu. Hastadan nöroloji, göğüs hastalıkları ve kardiyomyopati ihtimali nedeniyle kardiyoloji konsültasyonu istendi. Laboratuvar sonuçlarında CK:275 IU/L haricinde anormal sonuç gözlenmedi. Solunum fonksiyon testlerinde küçük ve büyük havayolunda ileri derecede obstrüksiyon (obstruktif ve restriktif) mevcuttu. Göğüs hastalıkları açısından genel anestezi alması pulmoner komplikasyon riski yüksek olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan EKO sonda EF:%60, 1. derece Triküspit yetmezlik olduğu tespit edildi. EKG'de sinüs ritmi, sağ dal bloğu bulguları tespit edildi. Musküler distrofi ve ek komorbiditeleri nedeniyle hastaya kombine spinal epidural anestezi ve açık kolesistektomi önerildi, bu yöntemlerin riskleri hakkında hasta ve yakınları cerrahıyla birlikte ayrıntılı olarak bilgilendirilip yazılı onamları alındı.

Operasyon odasına alınan hastanın kalp atım hızı (KAH), EKG, noninvaziv arteriyel kan basıncı (AKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ve vücut ısısı monitörize edildi. Hastamızda anestezi uygulaması sırasında artmış Malign hipertermi riskinden kaçınılması amacıyla inhalasyon ajanlarından tamamen temizlenmiş anestezi cihazından 4 L.dk-1 maske ile oksijene başlandı. Operasyon odasında vital bulgular; TA: 138/84 mmHg, KAH:70 atım/dk, SPO2: %97 olarak ölçüldü. Ameliyat odasında sedasyon amacıyla 1 mg midazolam iv olarak uygulandı. Cilt gerekli sterilizasyon sağlandıktan sonra hastaya her aşamada bilgi verilerek L3-4 interspinöz aralığından 18 G Tuohy iğne (Espocan; B. Braun, Melsungen, Germany) ile epidural aralığa direnç kaybı yöntemiyle girildikten sonra iğne içinden iğne geçirme yöntemiyle 27 G Pencil point spinal aralığa girilerek ve 15 mg %0.5 hiperbarik bupivakain ve 20 mcg Fentanil uygulandı. Spinal iğne çıkarıldıktan sonra 20 G epidural kateter içeride 4 cm kalacak şekilde yerleştirildi.

Duyusal blok düzeyi T4 düzeyine ulaşınca cerrahiye başlanmasına izin verildi. 30. Dk da hipotansiyon gelişen hastaya efedrin 10 mg intravenöz uygulandı. Spinal bloktan 1 saat sonra derin dokulara ulaşılması sırasında ağrı ve kas kasilması yaşanan hastaya ek sedasyon amacıyla intravenöz toplam 40 mg propofol ve 20 mcg fentanil spontan solunum korunmaya çalışılarak, titre edilerek uygulandı. İntraoperatif dönemde ağrı VAS \geq 3 olduğunda duyusal blok seviyesi kontrol edilerek %0,5 izobarik bupivakain ilave edildi. Operasyon sorunsuz şekilde 110. dakikada sonlandırıldı.

Postoperatif derlenme odasına alınan sedasyon uyguladığımız hasta nazal kanülle 2 L/dk dan oksijen verilerek, rutin monitörizasyon eşliğinde takip edildi. Ek analjezik ihtiyacı olmayan ve vital bulguları stabil olarak iki saat süresince derlenme ünitesinde izlenen hasta tam uyanık ve motor blok kalkmış olarak modifiye aldret skoru 10 puan olduktan sonra servise gönderildi. Epidural PCA VAS>3 (0-10) olunca başlandı. Servis kontrollerinde de problem

SÖZEL BİLDİRİLER

yaşanmayan ve sorunsuz şekilde taburcu edilen hastanın bir hafta sonraki kontrolünde ek sorun ile karşılaşılmadı.

Tartışma ve Sonuç: Genel anestezinin yüksek riskli olduğu hastalarda rejyonel anestezi uygulamaları altın standart haline gelmektedir. Kolesistektomi gibi yüksek seviye nöroaksiyel blok gerektiren vakalarda tek başına spinal anestezi, lomber kombine spinal-epidural anestezi, torasik kombine spinal epidural anestezi yöntemleri, anestezi hekiminin tercihinin göre kullanılmaktadır. Literatürde çoğunlukla vaka sunumu şeklinde çalışmalar görülmekte, sınırlı sayıda araştırma makalesi bulunmaktadır. Bu vakamızda operasyon süresi göz önüne alınarak kombine spinal epidural yöntemi tercih edilmiştir. En uygun yöntemin belirlenmesinde yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynak

1. Şen A, Balık G, Erdivanlı B, Kantaroğlu S. Combined spinal and epidural anesthesia for ovarian cancer in a patient with muscular dystrophy. Abant Medical Journal. 2014; 3: 195-7.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-52

ARTERİOVENÖZ FİSTÜL YARASI OLAN BİR OLGUDA YARA BAKIMI

ERGÜN GÜNDÜZ

ÖZEL İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ MEDICINE HOSPITAL

Giriş-Amaç: Son zamanlarda, kronik yaraların iyileşmesini teşvik etmek için sentetik polipeptit büyüme faktörlerinin potansiyel kullanımı üzerine yoğun ilgi gösterilmektedir. Bir olgu ile arteriovenöz (AV) fistül sonrası gelişmiş doku defekti olan bir olguya yaklaşımı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem-Olgu: Özgeçmişinde sol hemiparezi (geçirilmiş pons ve sağ Bazal Ganglion enfarktları), dizde kontraktür, hipertansiyon, dekübitus yaraları ve kronik böbrek yetmezliği öyküleri olan 66 yaşındaki erkek hasta;

Sağ koldan yapılan AV fistül sonrası gelişmiş tromboz, enfeksiyon ve doku defekti sonrasında revizyon ameliyatına alınıp, sonrasında kanama meydana gelince tekrar ameliyata alınmak durumunda kalmıştır.

Aspirasyon pnömonisi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu, dekübitus yaraları ve enfekte AV fistül öntanıları ile kabul edildi.

Hasta geldiğinde genel durumu kötü. Hastada kalıcı hemodiyaliz kateteri mevcut. Sağ kolda müdahale edilmiş enfekte AV fistülü mevcut. Alt ekstremitelerde önemli patoloji yok, nabızlar alınmaktadır. GKS:12 , IR:+/+, koordinasyon ve orientasyon mevcut.

TA: 133/75 mm Hg, N: 88/dak., V.ısısı: 36,4, SpO2: 85-92

AKG:pH: 7,48, PCO2: 37,9, PO2: 58,9, BE: 4,7, HHb: 10,9

BULGU

Tedavi: Hastanın sağ koldaki açık AV fistül yarasının bakım ve tedavisi Recombinant Epidermal Growth Faktör ile topikal uygulama yapıldı.



Resim 1:

SÖZEL BİLDİRİLER



Resim 2:

6Ekim -12 Kasım 2017 (6 haftalık uygulama sonrası)

Sonuç: Epidermal Growth Faktör (EGF) ile yapılan topikal tedavinin, diğer yara bakım ürünleri ile kombine edildiğinin, kronik yaralanmalarının iyileşmesini desteklemede olumlu etkileri olabileceğini ileri sürmekteyiz. Bunun için çalışmalar yapılması gerektiğinin kanısındayız.

Kaynak:

1. Hong JP1, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. Ann Plast Surg. 2006 Apr;56(4):394-8; discussion 399-400.

S-53

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE FREQUENCY OF ENDOCRINOPATHY DUE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

CEM BALTA¹, FIRAT CAĞLAR ÇELİK²,
UTKU ERDEM SOYALTIN³, LÜTFİYE FÜSUN SAYGILI⁴

1. BANDIRMA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
2. ÖZEL BUCA TINAZTEPE HASTANESİ
3. BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ
4. EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

Background and Aim: Immune checkpoint inhibitors have become a novel and promising therapy in cancer treatment. They significantly prolonged survival in malignancies such as malignant melanoma, RCC, NSCLC, Non Hodgkin Lymphoma, head and neck cancer. Although cytotoxic side effects of immune checkpoint inhibitors are less than standard chemotherapeutic drugs; side effects that may develop during treatment and their emergence time can not be predicted. Immune checkpoint inhibitors show anti tumoral activity by activating immune system, particularly of the T cells. For this reason, side effects also occur with excessive activation of the immune system. In this context, many organs and systems are affected, including the endocrine organs. In a recent metaanalysis that includes 38 studies 7551 patients; it has been stated that the frequency of endocrinopathy due to immune checkpoint inhibitors is 10 %, and hypothyroidism is the most common endocrinopathy. In our study, we investigated the data of the patients having renal cell cancer, NSCLC and malignant melanoma that received one or more of the immune checkpoint inhibitors. In these patients, we examined the incidence of immune-related endocrinological side effects, the time of occurrence of side effects and the relationship between the type of treatment and the number of doses.

Material-Method: Between January 2016 and October 2019 in Ege University Medical Faculty Hospital Medical Oncology and Chest Diseases clinics, the files of 80 malignant melanoma, renal cell cancer and non-small cell lung cancer patients who received one or more of ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab medications, were evaluated. The patients' age, gender, immunotherapy agent, developed endocrinopathy type, dose frequency and time of endocrinopathy presentation and laboratory tests were retrospectively analyzed.

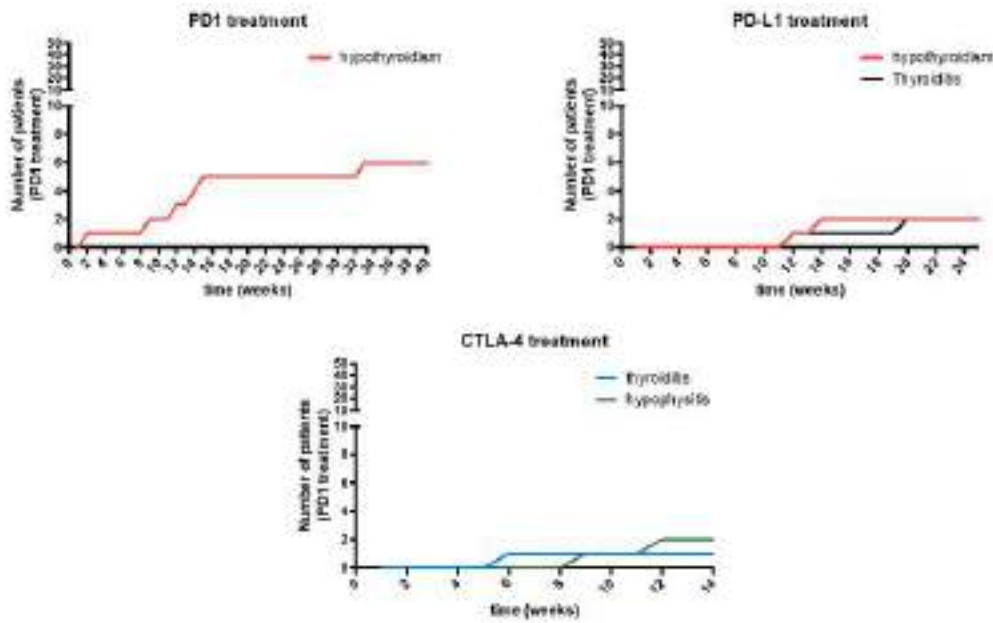
Statistical Analysis: IBM SPSS Statistics 25.0 Program was used. Numerical variables are given as mean and standard deviation or median (min-max). Categorical variables were given as numbers and percentages. Chi-square test was applied for categorical variables.

Results: Among the 80 patients included in our study, 31 were female (38.8%) and 49 were male (61.2%). The average age was 62 (31-80). 36 of the patients were diagnosed as malignant melanoma, 36 were NSCLC, 6 were RCC and 2 were RCC + NSCLC. There were 13 patients received ipilimumab, 30 patients received nivolumab, 12 patients received durvalumab, 19 patients received pembrolizumab, 1 patient received atezoluzumab, and 5 patients received ipilimumab and nivolumab therapy together. Eighteen of the 80 patients who received immune control point inhibitors developed endocrinopathy and the frequency of endocrinopathy was 22.5%. Hypothyroidism was the most common endocrine disorder due to treatment (11.25%). It was determined that two patients developed drug related hypophysitis (2.5%) and both received ipilimumab therapy. Both patients who developed diabetes received anti PD-1. In general, it was found that endocrinopathy was seen in the first 3 months of treatment (average 12.3 weeks), but in some patients it occurred after the first dose. In 49 patients who received PD-1 inhibitor, the rate of treatment-related endocrinopathy was 20.4%. While this rate was found to be 23% in 13 patients under Ipilimumab treatment, it was found to be 30% in 13 patients receiving anti-PD-L1. Dequervain thyroiditis was detected in one patient due to nivolumab treatment and Graves disease in one patient.

SÖZEL BİLDİRİLER

Table: ICI treatment group, type of endocrinopathy, number of patients

DRUG	HYPOTHYROIDY	THYROIDITIS	TYPE 1 DIABETES	HYPOPHYSITIS	GRAVES	DE QUERVAIN'S TROIDITIS
Anti CTLA4 (n:13)	-	1	-	2	-	-
Anti PD-1 (n:49)	6	-	2	-	1	1
Anti PD-L1 (n:13)	2	2	-	-	-	-
Combined (n:5)	1	-	-	-	-	-



Graphic : Type of endocrinopathy, time, ICI group

Conclusion: In patients received immune checkpoint inhibitor therapy; the endocrine disorder that may develop during the treatment process is very frequent and generally seen in the first 3 months of treatment. TSH, T4 should be examined every 4-6 weeks from the start of treatment, and in case of clinical suspicion, blood glucose, cortisol, ACTH should be examined and the opinion of the endocrinologist should be obtained.

Kaynaklar

1. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3(5): 541-547
2. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. 2001;291(5502): 319-322.
3. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30 (21):2691-2697.
4. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4): 195-207
5. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis

S-54

KLİNİĞİMİZİN TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ DENEYİMLERİ

ELİF BANU SÖKER, DERYA ÖZDOĞRU, MİRAY ERDEM

SBÜ. ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Giriş: Plazmaferez işlemi, kanın vücut dışına alınarak dört birleşeninden biri olan plazmanın kandan ayrıştırılıp geri kalan kısmının replasman sıvısı ile tekrar dolaşıma verilmesi temeline dayanan bir tedavi yöntemidir. Nörolojik hastalıklardan Guillain Barre Sendromu (GBS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), amyotrofik lateral skleroz (ALS), myastenia gravis (MG), multipl skleroz (MS), paraneoplastik nörolojik sendrom ve Rasmussen ensefaliti terapötik plazmaferez ile tedavi edilen hastalıklardır. Çalışmamızda plazmaferez ile tedavi edilen nörolojik hastalıkları vurgulamak, olası komplikasyonları değerlendirmek, hızlı ilerleyen, medikal tedaviye dirençli nörolojik hastalıklarda bu tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmamıza Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde 2019-2022 yılları arasında plazmaferez yapılan tüm hastalar (n=19 hasta) alındı. Kan parametreleri karşılaştırılmak üzere kontrol grubu olarak kliniğimize başağrısı, dizziness gibi şikayetlerle başvuran ve ek komorbiditesi olmayan 16 hasta alındı. Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek bulgular elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan plazmaferez yapılan hastaların yaş ortalaması 44,52±17,27; kontrol grubunun yaş ortalaması 43,62±15,28 olup plazmaferez grubunda kadın oranı %42,1 (n=8/19), kontrol grubunda kadın oranı %37,5 (n=6/16) oranı olarak saptandı ve gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (0,974, p=0,782). Plazmaferez uygulanan hastaların hiçbirinde sepsis, pnömotoraks gibi majör komplikasyonlar gelişmedi. Minör komplikasyon olarak %15,7 hastada hipotansiyon (n=3), %42,1 hastada ateş, ürtiker gibi alerjik reaksiyon (n=8), %10,5 hastada taşikardi (n=2), %52,6 hastada hipokalsemi (n=10) görülmüş ancak bu yakınmalar kısa süreli olup ek yakınmaya yol açmadı. Replasman sıvısı olarak hepsinde albümin ve taze donmuş plazma kullanıldı. Hasta grubunda plazmaferez sonrası %31,5 hastada (n=6) tam iyileşme, %57,8 hastada (n=11) kısmi iyileşme görüldü. Hasta grubu guillian barre sendromu (n=6 hasta) ve merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları (n=13 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Merkezi sinir sistemi(MSS) demiyelinizan hastalıkları grubunda multiple sklerozis (n=3), nöromyelitis optika (n=4), optik nevrit (n=2), transvers miyelit (n=4) tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Tam iyileşme MSS demiyelinizan hasta grubunda daha fazla görülüp istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,109). Kısmi iyileşme GBS tanılı hastaların tamamında görülüp MSS demiyelinizan hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,018). Biyokimya değerleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında lenfosit değerleri MSS demiyelinizan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,003).

Sonuç: Plazmaferez tedavisi medikal tedavilere yanıt vermeyen, hızlı ilerleyen otoimmün hastalıklarda hastalığın ilerleyişini durduran, majör komplikasyon oranı düşük bir tedavi yöntemidir. Nörolojik hastalıklardan özellikle yüksek doz steroid tedavisi ile düzelme görülmeyen multiple sklerozis, nöromyelitis optika, optik nevrit, transvers miyelit tanılı hastalarda erken dönemde uygulanması ile klinik olarak tam iyileşme görülebilmektedir. GBS tanılı hastaların tamamında kısmi iyileşme görülmesi ve majör komplikasyon oranının düşük olması bu yöntemin GBS akut dönem tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-55

İNSÜLİN KULLANAN DİYABETİK HASTALARDA TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZLEM İPAR¹, SEMA BASAT²

1. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GERİATRİ BD, İSTANBUL, TÜRKİYE
2. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÜMRANİYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Amaç: Diabetes Mellütus (DM) sık görülen bir hastalıktır ve DM'ye bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar bu hastalığın bir halk sağlığı sorununa yol açmasına sebep olmaktadır. DM'in kendisi kadar, tedavisi de komplikedir. Özellikle insülin kullanımı diyabet tedavisini daha komplike hale getirebilmektedir. Hipoglisemi korkusu, enjeksiyon ile ilgili güçlükler hastanın tedaviye uyumunu bozabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı ülkemizdeki diyabet hastalarının insülin tedavisine uyumluluk düzeyini ve bunu etkileyen risk faktörlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: İç hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran, diyabeti olan ve herhangi bir insülin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşam durumu), eğitim düzeyleri, sigara ve alkol kullanıp kullanmadığı, günlük yaşam aktiviteleri, insülin enjeksiyonu eğitimi ve insülin doz ayarı yapıp yapmadığı, doz atlayıp atlamama durumu, diyabet için ek ilaç kullanıp kullanmadığı, hipoglisemiyi tanıma durumu, hipoglisemi yaşama ve hipoglisemi durumunda yapılacaklar konusunda bilgi sahibi olup olmama durumu, diyabet açısından takip durumu hakkında bilgileri, diyet ve egzersiz durumu 34 soruluk anket uygulandı.

Bulgular: %61,1'i kadın olan, yaş ortalaması $57,76 \pm 12,89$ olan 226 hasta çalışmaya dahil edildi. İnsülin doz atlama durumuna göre hastaların %31'inin doz atlayarak insülin kullanımına uyum göstermeikleri tespit edildi. İnsülin tedavisine uyum gösterenlerle göstermeyenler arasında yaş, cinsiyet, yaşam durumu, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık durumu, egzersiz sıklığı, sigara kullanımı açısından fark yoktu ($p > 0,05$).

Uyumsuzluk gösterenlerde insülin eğitimi almış olanların sayısının daha az olduğu, ancak daha fazla hipoglisemiyeye girdiği, daha sık insülin yaptıkları, daha fazla hipoglisemik semptom yaşadığı tespit edildi. ($p < 0,05$).

Sonuç: Her 3 hastadan biri insülin kullanımına uyumsuzluk vardı. Verilen insülin kullanım eğitimiyle bu uyumsuzluk azaltılabilir. Ayrıca hastaların tedavisinin hipoglisemiyeye sebep olmayacak şekilde sadeleştirilmesi tedaviye uyumu artırabilir.

S-56

NADİR GÖRÜLEN KUTANÖZ NÖROENDOKRİN NEOPLAZİSİ: MERKEL HÜCRELİ KARSİNOM

EMRE HAFIZOĞLU, MURAT BARDAKÇI, ÖZNUR BAL

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Amaç: Merkel hücreli karsinom (MHK), nadir görülen bir kutanöz nöroendokrin neoplazidir. Buna rağmen melanom ile birlikte en agresif cilt kanserlerinden birisidir ve insidansı gün geçtikçe artmaktadır. MHK tipik olarak ağrısız, hızla büyüyen kutanöz nodül veya plak olarak ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde, özellikle baş-boyun ve ekstremitelerde ortaya çıkmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkekler için 74, kadınlar için 76'dır. Hastaların en az yarısında lenf nodu metastazı, yaklaşık üçte birinde de uzak organ metastazı görülmektedir. Metastazların en sık görüldüğü yerler uzak lenf düğümleri ve karın içi organlardır. Tedavi stratejisi, lokal MHK'lı hastalarda cerrahi [geniş lokal eksizyon (WLE) ya da Mohs mikroskopik cerrahisi (MMS)] ve ardından klinik olarak lenf nodu pozitif hastalarda tam lenf nodu diseksiyonunu içerir. Radyoterapi, cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak ve ayrıca opere edilemeyen vakalar için küratif veya palyatif tedavi olarak uygulanırken, kemoterapi (KT) genellikle metastatik hastalarda kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan kemoterapötikler; sisplatin, etoposid, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, metotreksat ve 5-florourasil kombinasyonlarıdır. Son yıllarda immünoterapi de tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır. Bu çalışma ile, kliniğimizde takip ettiğimiz vakaların sosyodemografik özelliklerini, uygulanan tedavileri ve tedavi sonuçlarını sunarak nadir görülen bu malignitenin farkındalığına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak-2010 ile Ağustos-2022 tarihleri arasında MHK tanısı alan 5 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anındaki ortalama yaş 71 (57-89) idi ve hastaların %40'ı erkekti. Olguların %60'ında tümör yerleşim yeri baş-boyun bölgesi iken %40'ında alt ekstremiteydi. Hastaların %60'ına sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapıldı ve %40'ında lenf nodu (LN) tutulumu saptandı (Tablo-1). Evre-I hastalığa sahip iki hasta cerrahi rezeksiyon sonrası ilaçsız izleme alındı. Tanıda evre-IIA olan bir hastaya ise cerrahi sonrası RT uygulandı. LN (+) olan evre-III iki hastaya ise cerrahi sonrası KT planlandı, fakat hastalardan biri KT'yi kabul etmediği için RT uygulandı. Diğer hasta ise altı kür sisplatin+etoposid rejimi ile tedavi edildi. 39 aylık medyan takipte nüks gelişen hasta olmadı. İzlemde 3 hasta MHK dışı nedenlerden dolayı yaşamını yitirdi, 2 hastanın ise izlemleri halen devam etmektedir.

Sonuç: MHK, nadir görülen bir kutanöz nöroendokrin neoplazidir. Bu çalışma ile kliniğimizde takipli hastaların demografik özellikleri ve tedavi tercihlerini retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık. Veriler retrospektif olarak toplandığı için tümör derinliği (Breslow), tümör büyüme paterni (nodüler veya infiltratif), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi histopatolojik özellikler ile yapılan cerrahi eksizyon türü (MMS ya da WLE) hakkında bilgi elde edilememiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. En sık tutulum yeri, tanı yaşı, tanıda SLN örnekleme, LN tutulumu sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların agresif seyretmemesi ve takiplerde nüks gelişmemesi erken aşamada metastatik olmayan dönemde tanı koyulmuş olmasına ve örneklem sayısının az olmasına bağlanmıştır. Nadir görülen bir hastalık olduğundan kliniğimiz verileri ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Tüm hastaların sosyodemografik, patolojik ve tedavi özellikleri

Vaka	Tanı Yaşı/ Cinsiyet	Tümör yeri	SLNB Yapıldı mı?	Tanı Anı Hastalık Yayılımı	LN Tutulumu	Evre	Ki 67 (%)	Tedavi	KT Protokolü	Nüks	Takip Süresi (ay)	Son Durum
1	84/K	Baş-Boyun	Hayır	Local	Yok	I	Bilinmiyor	Cerrahi → İzlem		Yok	3	Hayatta
2	89/E	Baş-Boyun	Evet	Regional	Var	III	95	Cerrahi → RT		Yok	10	Exitus
3	62/E	Alt extremite	Evet	Regional	Var	III	80	Cerrahi → KT	Sisplatin/ Etoposid	Yok	124	Exitus
4	63/K	Baş-Boyun	Hayır	Local	Yok	I	80	Cerrahi → İzlem		Yok	56	Exitus
5	57/K	Alt extremite	Evet	Local	Yok	IIA	90	Cerrahi → RT		Yok	39	Hayatta

S-57

CAN A SINGLE QUESTION DETECT MALNUTRITION?

HÜSEYİN ÇELİK, SİREN SEZER

ACIBADEM BURSA HASTANESİ

Malnutrition is a critical clinical condition in hemodialysis patients. The coexistence of malnutrition and inflammation is called protein-energy wasting (PEW). Early detection of PEW in CRF patients is essential because it is associated with increased cardiovascular disease and mortality.

Malnutrition inflammation score (MIS) is a scoring system used in detection of malnutrition. However, assessment of MIS scores in everyday practice may be time-consuming. Assessment of appetite by the dialysis doctor is routinely done on HD sessions. This study aimed to determine if a single question of appetite can show malnutrition in concordance with MIS.

Material Method: Total 73 Patients on HD treatment in Alanya Baskent University Hemodialysis Center for the last year during 2004 were included in the study. Average biochemical values of last 6 months were recorded. In the same session MIS is recorded and a single question about appetite is asked. Results of question is grouped as bad, good, and moderate.

Results: In the appetite questioning, 2.7% of the patients said it to be bad (n=2), 41.1% as moderate (n=30) and 56% (n=41) good. Relationship between appetite questioning and age ($p<0.008$), weight ($p<0.03$), IDWG ($P<0.03$), albumin ($p<0.001$), number of hospitalizations ($p<0.009$) and length of hospital stay ($p<0.006$) detected .A positive correlation was found between the appetite questioning ($p<0.0001$) when the MIS was examined

Conclusion: Malnutrition is common in end-stage renal disease and is associated with increased mortality risk. appetite questioning could provide parallel information with MIS, so can be considered as an early warning method in malnutrition.

S-58

NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUM BOZUKLUĞU HASTALARINDA YAŞIN TEDAVİ ETKİNLİĞİNDE ROLÜ

ESRA TAŞKIRAN

S.B.Ü ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Amaç: Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) optik nörit, area postrema sendromu (APS) ve uzun segment geniş myelit tutulumu ile karakterize nadir, gürültülü santral sinir sistemi inflamatuvar hastalığıdır (Su-Hyun Kim at all, Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder, Neurology, November 27, 2018; 91 (22)). Tanı yaşı ortalama 39 olup %15-20 hasta pediatrik yaş grubunda (16 yaş altı) veya ileri yaşta (65 yaş üstü) tanı alabilmektedir (Saif Huda at all, A Neuromyelitis optica spectrum disorders, Clinical Medicine 2019 Vol 19, No 2: 169-76.). Diğer demiyelinizan hastalıklarda kadın/erkek oranı 3/1 iken NMOSD de 9/1 dir (Edgar Carnero Contentti, Jorge Correale, Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies, J Neuroinflammation. 2021; 18: 208). İleri yaş hastalarda sıklıkla myelit atağı görülmekte olup daha şiddetli motor kayıplar eşlik etmektedir (Davood Kashipazha at all, A descriptive study of prevalence, clinical features and other findings of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Khuzestan Province, Iran, Iran J Neurol 2015; 14(4): 204-210.). NMOSD tanılı hastalarda ileri yaşın tedavi yanıtı üzerinde etkisinin relaps hızı, EDSS ve kranial MRG'leriyle değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2019-2022 yılları arasında demiyelinizan hastalıklar polikliniğinde takipli 40-70 yaş arasında NMOSD tanılı hastalar demografik, klinik ve radyolojik özellikleri açısından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: NMOSD tanılı hastalar demiyelinizan hastalıklar kohortumuzun %0,58'ini oluşturmaktadır. Takipli olan 13 hastamız 2015 revize nöromiyelitis optika tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Kadın hasta sayısı 9, erkek hasta sayısı 4'tü. Myelit semptomları en sık klinik prezentasyon tipiydi (%61.5). Ortalama yaş 58,3 olup hastalık başlangıç yaşı ortalama 47,2 idi. Ortalama hastalık süresi 6 yıldır. Aquaporin-4 (AQP4) antikoru pozitif olan hasta %76,3'dü. Tüm olguların Anti MOG antikoru negatifti. Olguların MRG incelemelerinde lezyonların, %30,7'si sadece torakalde, %23'ü sadece servikalde, %38,4'ü hem spinal hem torakalde ve %7,9'unda kranial bölgeyle beraber servikal ve torakal bölgede de lezyonu mevcuttu.

Yaş ortalaması en yüksek (yaş ort: 60.1) olan grubun hastalık başlangıç yaş ortalaması 55 idi ve hepsinin torakal MRG'de lezyonu vardı. Bu grupta bir hasta dışında hepsi seropozitifti. Atak tedavisi olarak pulse tedaviye ek olarak plazmaferez uygulanan hastaların hepsi bu gruptaydı. Tedavi yanıtı relaps sayısı ve EDSS bulgusuyla değerlendirildi ve yanıt %57.1'di. Yaş ortalaması en yüksek olan grup aynı zamanda EDSS ortalaması en yüksek olan gruptu (EDSS:5). Hastalık düzenleyici tedavi verilen hastaların %46.1'i azatioprin (ort doz:100mg/gün), %38.4'ü rituksimab (1gr /6 ay) ve %15.3'ü mikofenolat mofetil (ort.doz:1500mg/gün) kullanmaktaydı. Rituksimab'la takipli grup en düşük EDSS ortalaması (EDSS:2) ve en düşük relapsa sahipti.

Sonuç: Bizim çalışmamızda torakal lezyonu olan hastaların aynı zamanda ileri yaş hasta grubunda olduğu ve bu grup hastaların hastalık süreleri diğer gruplara kıyasla daha kısa olup tedavi yanıtının daha az olduğu görülmüştür. Kohortumuz ülkemizin NMO spektrum bozukluğu hastaları sağlık bakanlığı datasıyla benzer özellikler göstermekteydi. Bu veriye göre 2845 hasta NMOSD tanılı olup K/E oranı 0,68 bizim grubumuzla benzerdi, hastalık tanı yaşı ise bizim kohortumuzda daha yüksekti. NMO spektrum bozukluğu ile ilgili yaş ve tedavi yanıtına yönelik kısıtlı çalışmalar literatürde mevcut olup bulgularımızın tedavi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesinde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar:

1. Koon-Ho Chan and Chi-Yan Lee, Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 8638.
2. Edgar Carnero Contentti, Jorge Correale, Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies, J Neuroinflammation. 2021; 18: 208.
3. Su-Hyun Kim at all, Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder, Neurology, November 27, 2018; 91 (22).
4. Saif Huda at all , A Neuromyelitis optica spectrum disorders, Clinical Medicine 2019 Vol 19, No 2: 169-76.
5. Yeliz Pekcevik at all, Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging, Mult Scler. 2016 March ; 22(3): 302-311.
6. Davood Kashipazha at all, A descriptive study of prevalence, clinical features and other findings of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Khuzestan Province, Iran, Iran J Neurol 2015; 14(4): 204-210.

S-59

PALYATİF BAKIM SERVİSİNDE GERİATRİK HASTALARDA NSAİİ İLAÇ GRUBU İLE EN SIK ETKİLEŞEN ANTİBİYOTİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİNEM GÜRCÜ¹, YELDA ÖZTÜRK², ZEYNEP IRMAK KAYA³

1. ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, ECZANE BİRİMİ
2. ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, GERİATRİ BİRİMİ
3. ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, PALYATİF BİRİMİ

Giriş: Palyatif bakım klinikleri komorbiditesi yüksek, geriatrik hasta grubu başta olmak üzere terminal dönem hastalığı olan, başta yoğun bakım, onkoloji, nöroloji, cerrahi kliniklerden olmak üzere çeşitli klinikler ile evden hasta kabulünün yapıldığı servislerdir (1). Bu hasta grubunda polifarmasi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (2). 65 yaş üzeri hastalarda kullanılan ilaçlar kadar ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur. Çalışmada palyatif bakım kliniğinde hospitalize geriatrik hastalarda herhangi bir sebepten dolayı antibiyotik kullanımı olanların kullandıkları ilaçlar incelenerek, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile olan ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 1 Şubat - 30 Mart 2022 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Palyatif Bakım Servisinde 65 yaş üzerindeki hastaların orderları klinik eczacı tarafından incelenmiş, 4 ve üzerinde ilaç kullanımı olan hastalar polifarmasi olarak değerlendirilerek, çalışma kapsamına alınmıştır. Kullanılan ilaçlardan antibiyotikler ile NSAİİ kayıt edilmiştir. Etkileşim için, klinik karar destek programı olan RX Media Pharma kullanılmış ve bu programın "İlaç-İlaç Etkileşim" modülü kullanılan ilaçlara uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın %70,7'si (n=46) kadın cinsiyet olup, ortanca yaş 73 (65 -83) yıl, ortalama ilaç sayısı 5,2 (min 4 - max 7) olarak saptandı. Hastaların en az 2 komorbiditeye sahip olduğu belirlendi. Yatışının ilk günü değerlendirilen orderların 38'inde antibiyotik olduğu, bunların 19'unun (%50) sefalosporin, 15'inin (%39,5) kinolon, 4'ünün (%10,5) aminoglikozit türevi antibiyotik olduğu belirlendi. Tüm orderlar değerlendirildiğinde 12 adet yüksek (%19,4) ve 4 adet orta-düşük (%6,4) düzey etkileşim olduğu tespit edilmiştir. En yüksek etkileşim grubunun kinolon türevi antibiyotikler ile olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Antibiyotik ve NSAİİ Etkileşimleri ve Sınıflandırılması

Etkileşim	Sayı
Yüksek	
Kinolon x NSAİD	12
Orta	
NSAİD x Aminoglikozidler	4

Sonuç: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) 2014 yılı verilerine göre antibiyotik tüketimi verilerinde, Türkiye ilk sırada yer almaktadır (3). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerinde ise 2015 yılında, 2 milyar 46 milyon kutu ilaç tüketildiği belirtilmiştir. Bu verilerde ilk sırada analjezikler, ikinci sırada ise antibiyotikler bulunmaktadır (4). Geriatrik popülasyonda komorbidite ve dolayısıyla kullanılan ilaç miktarı artmaktadır. NSAİİ grubu ilaçlar sıklıkla bu grupta farklı endikasyonlar ile tüketilmektedir. Genel olarak, dört ve üzeri ilaç kullanımı olarak tanımlanan polifarmasi bu popülasyonda sıklıkla görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 1999-2004 yılları arasındaki ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan ölümlerin %68 oranında arttığı ve 57-85 yaş arası yaklaşık 2,2 milyon insanda riskli ilaç etkileşimi olduğu belirtilmiştir. Bu kapsamlı çalışma, polifarmasi ve ilaç etkileşimlerinin çok kritik olduğunu göstermektedir (5).

Antibiyotikler de diğer ilaçlarda olduğu gibi, tedavi başlangıcı, devamı ve sonlanımı süreçlerinde yakın takip gerektiren ilaçlardır. Antibiyotiklerin farklı ilaçlarla etkileşime girerek, hem kendi hem de beraberindeki ilaçların serum düzeyini

SÖZEL BİLDİRİLER

etkilediği veya toksisitesini değiştirdiği bilinmektedir. Bu durum genellikle sitokrom P450(CYP) enzimi ile etkileşen veya metabolize edilen ilaçlarla olmaktadır (6). İlaç etkileşimleri öngörülebilir olması nedeni ile önlenabilir. Bu nedenle, reçeteleme kapsamında ilaçların beraber kullanımında oluşacak etkileşimler sorgulanması uygun olacaktır.

Çalışmada az sayıda örneklem olmasına rağmen ilaç etkileşim oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir. İlaç etkileşimlerinin tanımlanmasının, morbidite ve mortalitenin önlenmesine önemli katkısı vardır (7). Özellikle geriatric hasta grubunda antibiyotik tedavisi uygulanırken ilaç etkileşimlerinin de göz önünde bulundurulması, ilaç- ilaç etkileşimleri ve yan etkilerin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle, geriatric hastalarda özellikle NSAİD grup ile kinolon türevi antibiyotikler yerine, etkileşimi daha az olan sefalosporinler tercih edilebilir. Ayrıca, sağlık hizmetleri farklı meslek grupları ile işbirliği uyum içerisinde yürütülmesi gereken bir disiplindir. Yan etkiler, ilaç etkileşimleri gibi farklı sağlık profesyonelleri iletişim içerisinde olmalıdır.

Kaynaklar

1. Seaman, Jennifer B., et al. "Interdisciplinary or interprofessional: why terminology in teamwork matters to hospice and palliative care." *Journal of palliative medicine* 23.9 (2020): 1157-1158.
2. Uchida, Mayako, et al. "A nationwide survey of hospital pharmacist interventions to improve polypharmacy for patients with cancer in palliative care in Japan." *Journal of pharmaceutical health care and sciences* 5.1 (2019): 1-13.
3. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf> Erişim Tarihi: 12/07/2022
4. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/announcement/TRKYELAPAZARIGZLEMRAPORU8_0c710e57-1bc1-42aa-a990-fe7be26bb37d.pdf Erişim Tarihi: 12/07/2022
5. Riechelmann, Rachel P., et al. "Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients." *Journal of the National Cancer Institute* 99.8 (2007): 592-600.
6. Tyers, Mike, and Gerard D. Wright. "Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century." *Nature Reviews Microbiology* 17.3 (2019): 141-155.
7. Day RO, Snowden L, McLachlan AJ. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. RACP. 2017

S-60

ROTATOR MANŞET YIRTIKLARINDA ORTA DÖNEM ARTROSKOPİK TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

CEM YILDIRIM¹, SAMED ORDU², AHMET KAMİL ERTÜRK³,
DOĞAN ATLIHAN³, MURAT YILMAZ³

1. SBÜ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

2. ESKİŞEHİR YUNUS EMRE DEVLET HASTANESİ

3. SBÜ SULTANGAZİ HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Amaç: Amacımız, rotator manşet yırtık tanısı ile artroskopik tamir uygulanan hastalardaki orta dönem sonuçları ve belirleyici faktörleri gözler önüne sermek, etkinliğini değerlendirmek, avantajları, zorlukları ve komplikasyonları konusunda literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015–Mart 2016 tarihleri arasında rotator manşet yırtığı tanısı konan, artroskopik manşet tamiri yapılan 37 hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası durumları değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, dominant ekstremitesi, ilk şikayet zamanı, uygulanan konservatif tedavi yöntemleri, eşlik eden servikal patoloji sorgulanıp kaydedildi. Hastalar, ameliyattan önce ve post op 6. Ay, 2. yıl ve 5.yılda fizik muayene, Oxford omuz skoru, University of California at Los Angeles (UCLA), Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) anketi, Constant skoru ile klinik ve fonksiyonel sonuçlar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 52.0±6.4 (dağılım 39-65) idi. Hastaların ameliyat olana kadar geçen ortalama süreleri 26.0±40.9 (1-180) ay idi. Hastaların operasyon sonrası takip süresi ortalama 70,9±4,0 (66-81) ay olarak saptandı. Çalışmaya katılan 37 hastanın 16'sı erkek (%43,2), 21'i (%56,8) kadın idi (Tablo 1). Artroskopi işlemi esnasında rotator manşet yırtıkları sınıflandırıldı, buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların 21'inde (%56,8) kresent (hilal) şeklinde, 9'unda (%24,3) transvers lineer, 5'inde (%13,5) 'L' şeklinde, 2'sinde (%5,4) de masif yırtık gözlendi. 23 hastada omuz ağrısına eşlik eden servikal patoloji bulunmaktaydı (Tablo 1).Değerlendirilen Oxford skoru, Constant skoru, Quickdash skoru ve UCLA skoru preop- postoperatif 5. yıl skorlamalarda istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (p<0.001) (Tablo 2). Yırtığın oluştuğu dönem ile operasyon zamanı arası geçen süre göz önüne alındığında kronik ve eski dönem grupların subakut gruba göre daha yüksek post operatif skorlamalara sahip olduğu gözlendi. Yaş grupları göz önüne alındığında genç hastalar yaşlı hastalara göre daha yüksek post operatif skorlamalara sahipti (Tablo 3).

Sonuçlar: Tam artroskopik teknik, güvenli bir yöntem olmasına rağmen ileri yaş, yırtık büyüklüğü ve yağlı dejenerasyon oranlarının fazla olması gibi faktörler cerrahi sonrası klinik sonuçları olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenle artroskopik rotator manşet tamiri için hasta seçimi yapılırken daha iyi klinik sonuçlar ve daha fazla hasta memnuniyeti elde edebilmek adına prognozu etkileyen bu faktörlerin akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

		Ort±SD (Min-Maks)	
Yaş		52,6±6,4 (39-65)	
Oltuzam süresi (ay)		26,6±40,9 (1-180)	
Preop FTR (min)		27,8±17,2 (5-90)	
Preop enjeksiyon sayısı		2,3±2,0 (1-10)	
Post op takip süresi (ay)		70,9±4,0 (66-81)	
		n	
Cinsiyet	Erkek	16	%43,2
	Kadın	21	%56,8
Operasyon taraf	Sol	9	%24,3
	Sağ	28	%75,7
Dominant el operasyon		25	%67,7
Oltuz mekanizması	Spontan	18	%48,6
	Düşme	9	%24,3
	Ağır Yük Tasama	5	%13,5
	Traumatik	3	%8,1
	AİTK	1	%2,7
Yurtak Şekli	Kresent	21	%56,8
	Transverser lineer	9	%24,3
	L geklinde	5	%13,5
Preop FTR tedavisi	Manif	2	%5,4
	Yük	12	%32,4
	Yar	23	%62,6
Preop enjeksiyon	Yük	14	%37,8
	Yar	23	%62,2
Servikal patoloji	Yük	14	%37,8
	Yar	23	%62,2

Tablo 2. Preop-postop 5. yıl skorlamalarda değişim.

		Ort± SD	Min-Maks
Oxford	Preop	40,7±10,0	18-59
	Postop 5.yıl	15,6±5,5	10-36
	P	<0,001	
Constant	Preop	25,5±9,9	2-44
	Postop 5.yıl	54,5±13,2	30-90
	P	<0,001	
QUICKDASH	Preop	67,3±13,7	29,3-93,2
	Postop 5.yıl	14,6±10,7	0-50
	P	<0,001	
UCLA	Preop	12,9±4,9	6-24
	Postop 5.yıl	29,3±4,1	20-35
	P	<0,001	

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 3. Yaş grupları ile skorlama sistemleri arasındaki ilişki.

Yaş	N		Preop.		Postop 5. yıl		p
			Ort	SD	Ort	SD	
30-49 yıl	15 (%40,5)	Oxford	37,1	6,8	15,5	5,9	<0,001
		Constant	30,1	7,6	56,5	15,3	<0,001
		QUICKDASH	63,8	16,2	15,5	13,1	<0,001
		UCLA	14,3	5,6	29,1	4,9	<0,001
50-59 yıl	17 (%45,9)	Oxford	43,6	11,7	15,5	5,9	<0,001
		Constant	21,1	10,5	53,4	13,3	<0,001
		QUICKDASH	69,4	11,5	14,5	9,9	<0,001
		UCLA	12,2	4,3	29,6	3,7	<0,001
60-65 yıl	5 (%13,5)	Oxford	41,6	9,7	15,8	3,9	0,005
		Constant	26,8	8,6	51,8	4,1	0,005
		QUICKDASH	70,9	12,8	12,7	5,0	0,001
		UCLA	11,4	4,5	28,8	2,9	0,001

SÖZEL BİLDİRİLER

S-61

NEKROTİZAN FASİİT TEDAVİ YAKLAŞIMLARI; 2 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

CEM YILDIRIM¹, SAMED ORDU²

1. SBÜ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
2. ESKİŞEHİR YUNUS EMRE DEVLET HASTANESİ.

Amaç: Çalışmamızda nekrotizan fasiitt tedavisinde erken dönem en uygun cerrahi yaklaşımı ve süresini ortaya koymak, gerekli görüldüğünde tekrarlayan cerrahi tedavilerin önemini göstermek ve hastaların prognozları hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2020 – Nisan 2022 tarihleri arasında nekrotizan fasiit tanısı konan 9 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, etiyojoloji, predispozan faktörler, laboratuvar bulguları, başvuru süresi, cerrahi yaklaşım ve süresi, cerrahi sayısı, enfeksiyonun yerleşim yeri, kültür sonuçları ve prognoz açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Nekrotizan fasiit tanısı ile tedavi edilen 9 hastanın 4'üne debridman uygulanırken 5 hastaya çeşitli seviyelerden amputasyon uygulandı. Debridman uygulanan hastaların yaş ortalaması 62 (52-73), Amputasyon uygulanan hastaların yaş ortalaması 73.4 (61-88) idi. En önemli etiyojolojik faktörler lokal yumuşak doku enfeksiyonu ve cerrahi girişim olarak saptandı. Diyabet en sık gözlenen predispozan faktördü. Hastaların tümünde nekrotizan fasiit için laboratuvar risk gösterge (LRINEC) skorları 7 ve üzerindedi. Ortalama LRINEC skoru 9.1 (7-13) olarak saptandı. 4 hasta buluların görülmesi üzerine ilk 24 saatte kliniğe başvurdu ve tedavisine başlandı. Yara kültürlerinde en sık Pseudomonas aeruginosa ve Escherichia coli üredi. 6 (%66.6) olguda birden fazla cerrahiye gerek duyuldu. Debridman sonrası açığa çıkan defekt greft ile onarıldı (Figür 1). Mortalite oranı %22.2 (2) olarak saptandı.

Sonuçlar: Nekrotizan fasiit, derhal tedavi edilmediği takdirde kötü prognozlu nadir bir durumdur. Lokal ağrı ve/veya inflamasyon ile başvuran olgularda (belirgin yatkınlığı olmayan hastalarda bile) ayırıcı tanıda Nekrotizan fasiit her zaman düşünülmelidir. Tedavi, antibiyoterapi ve hemodinamik stabilizasyon ile birlikte definitif cerrahi debridmanı içerir. Sonuçlar hızlı tanı, cerrahi tedavinin zamanlaması ve kapsamı ile postoperatif komplikasyonların yönetiminden etkilenir.



Figür 1; Nekrotizan fasiit tanısı almış olgunun 1a: Perop yumuşak dokudaki pürülan mayii, 1b: Cerrahi debrdmanı, 1c.Seri debridmanlar sonrası doku defektlerinin oluşması, 1d: Dokudefektlerinin cilt greftleri ile kapatılması.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-62

TRAVMATİK LATERAL PATELLAR DİSLOKASYON VAKALARINDA SAPTANAN PATELLA OSTEOKONDRAL KIRIKLARININ CERRAHİ TESPİT YÖNTEMİ İLE TEDAVİ EDİLMESİ

SAMED ORDU, CEM YILDIRIM

YUNUS EMRE DEVLET HASTANESİ

Amaç: Merkezimizde 2019-2021 yılları arasında patella-femoral eklemden osteokondral kırık lezyonu saptanan ve cerrahi olarak tespit edilen travmatik lateral patellar dislokasyon vakalarının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Travmatik lateral patellar dislokasyon (LPD) sıklıkla genç - fiziksel olarak aktif yaş grubunda görülmektedir(1-3). LPD tanısı fizik muayene ve Manyetik Rezonans (MR) bulgularına göre konulmaktadır. Medial patellar faset ve lateral femoral kondildeki kemik hasarı ve Medial Patella Femoral Ligament (MPFL) rüptürünün saptanması ile LPD tanısı konmaktadır(4,10).



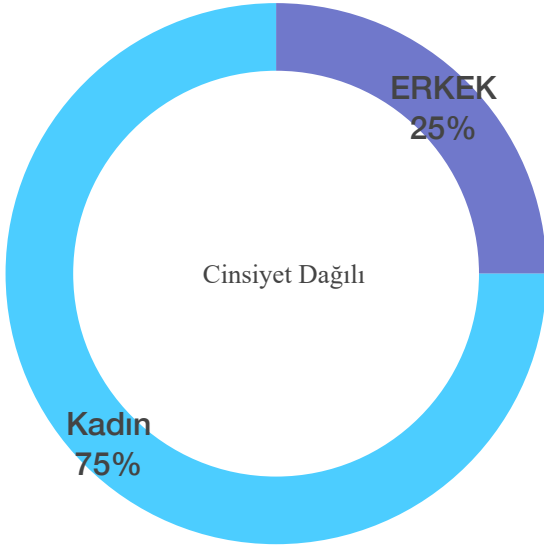
Travmatik LPD vakalarına patella femoral (PF) eklem kırık hasarının eşlik etmesi hastaların %71 ile %95 'inde görülmektedir (4,2,11). Patella femoral eklemden osteokondral kırık oluşumu travmatik LPD vakalarının %25 'inde görülmektedir (2).

Gereç ve Yöntem Retrospektif (2019-2020 yılları) ,8 hastanın patellar osteokondral kırığı, En az 1 yıllık takip, Pre op MRI, Pre op X- Ray, Post op X- Ray ve Lysholm diz skoru kullanılmıştır.

Bulgular: Ortalama yaş 19,62 (18-23 yaş),2 erkek 6 kadın, Ortalama takip 13,12 (12-15) ay

Sonuçlar: Son kontrol ortalama Lysholm skoru 90 (85-100) Vakalarımızda OCD lezyonu %38 (3) oranında patellar ridge yerleşimli %63 (5) oranında medial facet yerleşimli olarak tespit edildi. Başsız kompresyon vidaları ile yapılan tespit yöntemi ile vidalar kırık içine gömülerek komşu kırık hasar oluşumuna neden olmaz(6). Takip sırasında komşu kırık hasarı hiç bir hastada tespit edilmedi. Fiksasyon sonrası kaynama oranı %88 - %100 arasında değişmektedir(7,8). Takip sırasında vakalarımızda herhangi bir kaynamama saptanmadı.

SÖZEL BİLDİRİLER

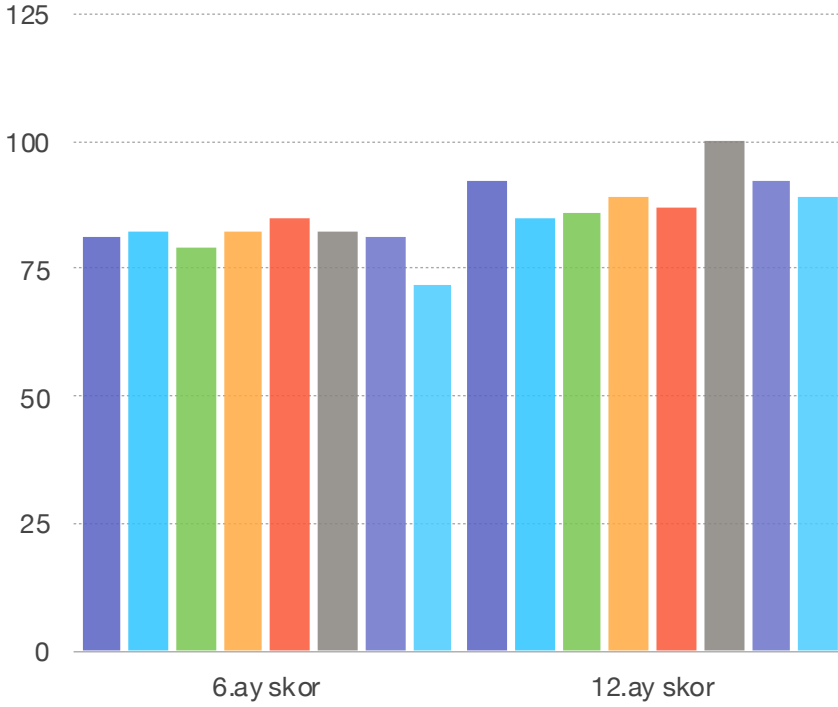


Veri Dağılımı

KATILIMCI	YAŞ	CİNSİYET	6.AY LYSHOLM	12.AY LYSHOLM
K1	18	Kadın	81	92
K2	18	Kadın	82	85
K3	20	Kadın	79	86
K4	21	Kadın	82	89
K5	23	Erkek	85	87
K6	19	Kadın	82	100
K7	18	Kadın	81	92
K8	20	Erkek	72	89

SÖZEL BİLDİRİLER

Skorlamamın Değişimi



Kaynaklar

1. Sillanpää a P, Mattila VM, Iivonen T, Visuri T, Pihlajamaa ki H. Incidence and risk factors of acute traumatic primary patellar dislocation. Med Sci Sports Exerc. 2008;40(4):606-611.
2. Stefancin JJ, Parker RD. First-time traumatic patellar dislocation: a systematic review. Clin Orthop Relat Res. 2007;455:93-101.
3. Visuri T, Maenpää a H. Patellar dislocation in army conscripts. Mil Med. 2002;167(7):537-540.
4. Elias DA, White LM, Fithian DC. Acute lateral patellar dislocation at MR imaging: injury patterns of medial patellar soft-tissue restraints and osteochondral injuries of the inferomedial patella. Radiology. 2002;225(3):736-743
5. Bauer KL: Osteochondral injuries of the knee in pediatric patients. J Knee Surg 2018;31:382-391.
6. Makino A, Muscolo DL, Puigdevall M, Costa-Paz M, Ayerza M: Arthroscopic fixation of osteochondritis dissecans of the knee: Clinical, magnetic resonance imaging, and arthroscopic follow-up. Am J Sports Med 2005;33:1499-1504.
7. Magnussen RA, Carey JL, Spindler KP: Does operative fixation of an osteochondritis dissecans loose body result in healing and long-term maintenance of knee function? Am J Sports Med 2009;37:754-759.
8. Virolainen H, Visuri T, Kuusela T. Acute dislocation of the patella: MR findings. Radiology. 1993;189(1):243-246
9. Vollnberg B, Koehlietz T, Jung T, et al. Prevalence of cartilage lesions and early osteoarthritis in patients with patellar dislocation. Eur Radiol. 2012;22(11):2347-23565.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-63

HEPATİT C VİRUS ENFEKSİYONUNA BAĞLI DEKOMPANSE SİROTİK VE KARACİĞER NAKİL HASTALARINDA SOFOSBUVİR/LEDİPASVİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE TOLERABİLİTESİ

CİHAN EROL¹, RAMAZAN İDİLMAN²

1. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA, TÜRKİYE
2. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE

Özet

Amaç: Kronik hepatit C'ye (KHC) bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C virüs (HCV) rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenli bir antiviral tedavi yaklaşımı sınırlı idi. Çalışmamızın amacı, KHC'ye bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda sofosbuvir ve ledipasvir tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, 12-24 hafta süreyle sofosbuvir (400 mg) ve ledipasvir (90 mg) tedavisi alan KHC'ye bağlı dekompanze sirotik ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar dahil edildi. Birincil sonlanım noktası tedavi bitiminden 12 hafta sonraki kalıcı viral yanıt (KVY) oranı olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktası ise KVY ile birlikte CTP ve MELD skorlarında başlangıca göre tedavi sonu ve KVY12'de iyileşme olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya 19 hasta (E/K: 11/8; ortalama yaş: 60 yıl) alındı. Bu hastaların 17'si (% 89) genotip 1b, bir hasta genotip 1a ve bir hasta genotip 4 idi. Bazal ortalama serum HCV RNA düzeyi $5.9 \pm 0.9 \log_{10}$ IU/mL idi. Hastaların 10'u (% 53) pre-transplantasyon, 9'u (% 47) karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalardı. KVY12'ye ulaşmış olan 16 hastanın %100'ünde KVY elde edilmiştir. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi tüm hastalarda iyi tolere edilmiştir. Hiç bir hastada ilacı sonlandırmayı gerektirecek önemli bir yan etki görülmemiştir. Tedavi süresince karaciğer nakil hastalarında immünsüpresif doz ayarlanması gerek duyulmamıştır. Bu hastaların hiç birinde rejeksiyon gözlenmemiştir.

Sonuç: Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi ileri evre sirotik hastalarında ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu ileri sürebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virüs enfeksiyonu, dekompanse siroz, karaciğer transplantasyonu, sofosbuvir ve ledipasvir, HCV tedavisi.

Giriş: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu batı toplumunda ve ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. Dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının 160 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada bu oranın %1 civarında olduğu bildirilmektedir (2). HCV akut, kronik hepatit, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açabilmektedir. HCV, Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahiptir. HCV'nin bilinen 6 major genotipi mevcut olup subtipleri ile birlikte 16 tipi bulunmaktadır. HCV genomu en az 11 proteini kodlamaktadır. Bunlar yapısal (core, E1, E2) ve yapısal olmayan (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) proteinler ile birlikte F proteinidir (3). NS5A, fosforile bir çinkometalloprotein olup viral replikasyonda önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. NS5B ise membran protein sınıfında yer almakta olan RNA polimeraz olup, HCV replikasyonunu düzenleyen önemli bir enzim görevi yapmaktadır (3).

SÖZEL BİLDİRİLER

Başarılı HCV tedavisi, tedavi altında ve tedavi sonrası en az 12 hafta süresince HCV RNA'nın ölçülemeyen değerlerde olduğu kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanmaktadır. KVY olan hastaların en az 5 yıl takibinde KVY'nin yaklaşık >%99 oranında devam ettiği görülmüştür (4). KVY, hastalık seyrini önemli ölçüde düzeltmekte, HSK gelişim riskini, karaciğer kaynaklı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltmaktadır (5).

Kronik hepatit C'de (KHC) ilk tedavi 1991'de standart alfa interferon (IFN) monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVY oranları yaklaşık %6 civarında idi. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında KVY oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nun yanına ribavirin tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavide %42'ye yükselmiştir (6). 2001'de IFN'nun yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları artırıldı ve enjeksiyon sıklığı azaltıldı. Peg-IFN+ribavirin 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükseldi (7). Zaman içerisinde HCV yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça virüsün direk kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu noktada umut vaadeden ilk direk etkili antiviral ajanlar (DAA) proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boseprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV RNA sentezini dramatik olarak düşürmüştür. Ancak monoterapide direnç mutasyonları hızla gelişmekte olduğu için proteaz inhibitörleri 2011'de Peg-IFN ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır. 2014 yılında genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere 3 yeni DAA lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü sofosbuvir ve NS5A inhibitörü daclatasvir'dir. 2015 yılında yeni farklı DAA'ların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmış olup KVY oranı yaklaşık %99'lara çıkmıştır (8). Sofosbuvir HCV NS5B polimeraz inhibitörü, ledipasvir ise NS5A inhibitörüdür. Tüm dünyada erişkinlerde HCV tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Sofosbuvir 400 mg ve ledipasvir 90 mg sabit doz kombinasyonu ile tek tablet halinde kullanılır. Günde bir sefer oral yolla kullanılmaktadır.

Mevcut Peg-IFN içeren rejimler dekompanze sirotik hastalarda karaciğer dekompanzasyonunu arttırabildiği ve ciddi yan etkilere neden olduğu için kullanılmamaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası erken dönemde Peg-IFN bazlı rejimler yan etki potansiyeli nedeniyle kullanılamamaktadır. İnterferonsuz tedavi rejimleri ile dekompanze sirotik hastalarda da tedaviden faydalanabilme olanağına kavuşarak hem KVY oranındaki artış nedeni ile karaciğer nakil ihtiyacı hem de interferonun yan etkilerinin azaltılması amaçlanmıştır (9). Günümüze kadar çok az sayıda çalışma dekompanze hastaları dahil etmiş ve ilk veriler dekompanze sirotik ve karaciğer nakli yapılan hastalarda bu kombinasyonun güvenle ve etkili bir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir (10).

Çalışmamızın amacı, dekompanze sirotik ve karaciğer transplantasyonu yapılan KHC'li hastalarda sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyonunun etkinliği ve tolerabilitesini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Çalışma Planı: Çalışmaya, 01/03/2015 ile 31/08/2016 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'ne başvurmuş ve Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hastalar alınmıştır. Çalışma başladıktan sonra polikliniğe yeni başvuran ve Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hastalar da çalışmaya prospektif olarak alınmıştır. Çalışmaya, KHC'ye bağlı siroz ve karaciğer nakli olan, düzenli poliklinik takibinde olan, 18-65 yaş arası, HCV RNA pozitif olup kreatinin klirensi >60 mg/ml olan 19 hasta alınmıştır. Akut HCV enfeksiyonu olan, diğer viral hepatitler ile ko-enfeksiyonu olan hastalar, diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan ve/veya diyalize giren hastalar ile ağır psikiyatrik bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastalar, son dönem karaciğer yetmezliği olan pre-transplant hastalar ve karaciğer nakli yapılmış ve HCV rekürrensi olan post-transplant hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu çalışmada 12 ve 24 hafta sofosbuvir (400 mg) ve ledipasvir (90 mg) tedavisi almış olan hastaların verileri değerlendirildi. 17 hasta 24 hafta, bir hasta 12 hafta ve bir hasta 4 hafta tedavi almıştır. 24 hafta tedavi alan hastaların üçü 24 hafta boyunca 600-1000 mg/gün arasında ribavirin tedavisi almıştır. Hastaların poliklinik takip sürelerine göre 0, 2, 4, 8, 12 ve 24. haftaları (tedavi sonu) ile tedavi sonrası 4, 8 ve 12. haftadaki tam kan sayımı, karaciğer hasar ve fonksiyon testleri (serum ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, PTZ), viral belirteçleri (serum HCV RNA düzeyi) ve böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin) ile fizik muayene bulguları değerlendirilmeye alındı. Karaciğer nakil hastaları için immünsüpresyon protokolünde yer alan ilaçların (kalsinörin inhibitörü, takrolimus) dozları ve ilaç düzeyleri kayıt altına alındı. Bununla birlikte tedavi ve takip sürecinde ortaya çıkan, ilaca bağlı olan ve olmayan yan etkiler ve ilaç tolerabilitesi değerlendirildi.

SÖZEL BİLDİRİLER

HCV RNA düzeyi HCV RNA Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0 yöntemi ile saptandı. HCV genotiplendirme ise HCV'nin NS5B bölgesinin ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, Bigdye Terminator Cycle Sequencing Kit ile dizi analizi yapıldı. Tüm bu serolojik analizler Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü'nde yapılmıştır. HCV RNA düzeyi 15 IU/mL'nin altı negatif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu doğrultusunda yapılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 21/03/2016 tarihli toplantısının onayı ile yürütülmüştür. Çalışmanın verilerinin toplandığı dönemde Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödemede olmadığı için çalışmaya alınan hastaların büyük bir kısmı (n=17) tedavilerini, ilaç firması (Gilead Sciences) tarafından "İnsani Amaçla İlaça Erken Erişim Programı" kapsamında elde etmişlerdir. Bu hastaların antiviral tedavi altında iken Karaciğer İzlem Polikliniği'nde rutin olarak yapılan anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına, AÜTF Hastane Veri Sistemi (Avicenna) üzerinden ulaşılarak sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Sonlanım Noktaları ve İstatistiksel Analiz: Birincil etkinlik sonlanım noktası, HCV'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda Sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin KVY oranı olarak belirlendi. KVY, en az bir tablet Sofosbuvir/ledipasvir kombinasyonu almış olan hastaların tedavi bitiminden 12 hafta sonraki serumlarında ölçülemeyecek düzeyde HCV RNA (<15 IU/mL) olması olarak tanımlanmıştır.

İkincil sonlanım noktaları ise KVY ile birlikte CTP (Child-Turcotte-Pugh) ve MELD (Model for end-stage liver disease) skorlarında başlangıca göre tedavi sonu ve KVY12'de iyileşme olarak tanımlandı. Ayrıca Sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin tolerabilitesi ve tedaviye bağlı yan etkiler ikincil etkinlik olarak tanımlandı.

Bütün istatistiksel yöntemler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 15,0 Chicago, IC, USA)" istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum-maksimum) değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için de frekans (%) olarak verilmiştir. KVY12 oranı belirlenerek nominal değişkenler Ki-kare kullanılarak hesaplanmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney testleri ile değerlendirilmiştir. p<0.05 olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Demografik Veriler: Bu tez çalışmasına Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi almış, 19 (E/K: 11/8; ortanca yaş: 60 yıl [23 – 70 yıl]) KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli olup HCV rekürrensi olan hasta alınmıştır. Hastaların 10'u (% 53) son dönem karaciğer yetmezliği (pre-transplant), 9'u (% 47) karaciğer nakli yapılmış (post-transplant) olan hastalar idi. Hastaların başlangıç ortalama HCV RNA düzeyleri 5.9 ± 0.9 log₁₀ IU/mL idi, 9 hastanın HCV RNA düzeyleri 800.000 IU/mL üzerindeydi. HCV genotip dağılımına bakıldığında, 17 hasta (% 89) genotip 1b, 1 hasta (% 5) genotip 1a ve diğer 1 hasta ise (% 5) genotip 4 idi. Hastaların %21'i (n=4) HBV'ye aşı ile bağışıklık kazanmış, %32'si (n=6) HBV'ye karşı doğal immünite geliştirmiş olup, geri kalan %47'si (n=9) ise HBV ile hiç karşılaşmamıştı. Çalışmaya alınan hastaların 6'sı tedavi naiv iken, 11 hasta daha önce interferon/peginterferon + ribavirin, 2 hasta da peginterferon + ribavirin + telaprevir ya da boceprevir kombinasyon tedavisi almış idi. Daha önce tedavi almış hastaların 10'u tedaviye yanıtız iken 3 hastada tedavi sonrası relaps idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 11 hastanın bazal serum ALT değerleri normalin üstünde (>34 U/L) saptandı. Hastaların ortanca serum ALT, AST düzeyleri sırasıyla, 39 U/L ve 45 U/L saptandı. Pre-transplantasyon döneminde olan 10 hastanın ortanca CTP skoru ve MELD skoru sırasıyla 7.5 ve 15.5 saptandı. Bu hastalardan 7'si CTP skor A grubunda, 3'ü CTP B grubundaydı. Post-transplantasyon döneminde yer alan 9 hastanın 4'ü sirotik evrede olup 2'si CTP skor A grubunda, 1 hasta CTP B ve 1 hasta da CTP C grubundaydı. Karaciğer nakli olan 9 hastanın nakilden antiviral tedaviye kadar geçen ortanca süre 98 ay idi. Karaciğer nakli olan hastalar immünsüpresif tedavi olarak takrolimus, mikofenolat mofetil almaktaydı.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Demografik özellikler

	Tüm hastalar (n=19)	Pre-transplantasyon (n=10)	Post-transplantasyon (n=9)
Median yaş, yıl	60 [23-70]	60 [56-66]	58 [23-70]
Erkek, n (%)	11 [58]	3 [30]	8 [89]
HCV genotipi			
*1b	17 [89]	8 [80]	9 [100]
*1a	1 [5]	1 [10]	0
*4	1 [5]	1 [10]	0
HCV RNA log10 IU/mL±SD	5.9 ± 0.9	6.0 ± 1.1	5.8 ± 0.6
HCV RNA ≥800.000 IU/mL, n (%)	9 (47)	5 (50)	4 (44)
Tedavi geçmişi			
* Naiv	6 (32)	4 (40)	2 (22)
* IFN+Ribavirin	3 (16)	1 (10)	2 (22)
* Peg-IFN+ Ribavirin	8 (42)	3 (30)	5 (56)
* Peg-IFN+ Ribavirin+Telaprevir ya da Boceprevir	2 (10)	2 (20)	0
Tedavi yanıtı			
*Yanıtsız	10 (77)	4 (67)	6 (86)
*Relaps	3 (23)	2 (33)	1 (14)
Ortanca nakil süresi, ay	-	-	98 [3-144]
Ortanca kreatinin, mg/dL	0,77 [0,41-1,1]	0,78 [0,53-1,1]	0,77 [0,41-0,98]
Ortanca trombosit sayısı, x10 ⁹ /L	87 [41-320]	66 [41-217]	141 [65-320]
Ortanca ALT, U/L	39 [15-97]	33,5 [15-51]	53 [25-97]
Ortanca AST, U/L	45 [26-132]	45 [26-103]	45 [27-132]
Ortanca Albumin, gr/dL	3,5 [2,6-4,5]	3,2 [2,6-4,2]	3,9 [2,7-4,5]
CTP grubu			
*Grup A (5-6)	5 (36)	3 (30)	2 (50)
*Grup B (7-9)	8 (57)	7 (70)	1 (25)
*Grup C (10-12)	1 (7)	0	1 (25)
MELD skoru			
*<10	4 (29)	2 (20)	2 (50)
*10-15	5 (36)	3 (30)	2 (50)
*16-20	5 (36)	5 (50)	0
*21-25	0	0	0
MELD-Na skoru			
*<10	4 (29)	2 (20)	2 (50)
*10-15	4 (29)	2 (20)	2 (50)
*16-20	6 (43)	6 (60)	0
*21-25	0	0	0

Etkinlik

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan 19 hastanın 18'i antiviral tedaviyi tamamlamış, 1 hasta tedavinin 4. haftasında kardiopomoner arrest sonucu kaybedilmiştir. Bu 18 hastanın içinde 2 karaciğer nakli hastası tedavi sonrası 1. ve 6. haftada, karaciğer nakli sonrası devam eden biliyer komplikasyonlar ve buna bağlı gelişen biliyer sepsis sonrası eksitus olmuşlar. Toplam 16 hasta ise KVV12'ye ulaşmış.

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin 4. haftasında 19 hastanın 16'sında (%84) HCV RNA saptanamaz düzeye gelirken geriye kalan 3 hastada ise HCV RNA düzeyinde anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi. Sofosbuvir/ledipasvir

SÖZEL BİLDİRİLER

tedavisini tamamlayan KVV12'ye ulaşan 16 hastada KVV oranı %100 olarak saptandı.

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisini alan ve pre-taransplant dönemde yer alan 10 hastanın 9'u antiviral tedaviyi tamamlamıştır. Bu 9 hastada KVV oranı %100 saptandı (Tablo 2). Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan, post-transplant dönemde yer alan 9 hastanın tamamı antiviral tedavi tamamlamış, 7 hasta KVV12'ye ulaşmıştır. Bu 7 hastada KVV oranı %100 saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi sırasında ve sonrasında tedavi cevabı (HCV RNA düzeyi ölçülebilir düzeyin altında olanlar ve yüzdeleri)

	Tüm Hastalar	Pre-transplantasyon	Post-transplantasyon
2. hafta	7/12 (58)	6/9 (67)	1/3 (33)
4. hafta	16/19 (84)	9/10 (90)	7/9 (78)
8. hafta	18/18* (100)	9/9* (100)	9/9 (100)
12. hafta	18/18 (100)	9/9 (100)	9/9 (100)
Tedavi sonu (24. hafta)	17/17* (100)	9/9 (100)	8/8* (100)
Tedavi sonrası 4. hafta (KVV4)	17/17* (100)	9/9 (100)	8/8* (100)
Tedavi sonrası 8. hafta (KVV8)	16/16* (100)	9/9 (100)	7/7* (100)
Tedavi sonrası 12. hafta (KVV12)	16/16 (100)	9/9 (100)	7/7 (100)
Virolojik yanıtızsızlık	0	0	0

*Ex olan ve 12 hafta tedavi alan hastaların kan sonuçları olmaması nedeni ile eksik görünmektedir.

Sirotik hastaların (n=14, 10 pre-transplantasyon, 4 post-transplantasyon dönemi) tedavi öncesi bazal CTP ve MELD/MELD-Na skorları, sofosbuvir/ledipasvir tedavisi bitimi ve KVV12'deki skorlar ile karşılaştırıldı. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi tamamlandığında ortalama CTP skorunun bazale göre 7.5'den 7.0'ye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerilediği görüldü (p=0,007). MELD/MELD-Na skorlarında ise tedavi bitiminde bazal skorlara göre sırasıyla ortalama 0,5 ve 1 puanlık düzelme gözlemlendi (p>0,05). KVV12 ortalama CTP skorunun bazal ortalama CTP skoruna göre 7.5'dan 7'ye, ortalama MELD-Na skorunun ise 14'den 13'e düştüğü gözlemlendi (p>0,05), ortalama MELD skorunun ise 12,5'den 13'e yükseldiği saptandı (p>0,05).

Sirotik hastaların tedavi öncesinde %36'sında (n=5) asit mevcut iken, sofosbuvir/ledipasvir tedavisi sonrası 12. haftada tüm hastalarda asit kaybolmuştur. Tedavi öncesinde %7 (n=1) hastada varis kanama öyküsü mevcutken tedavi sırasında ve tedavi sonrası 12. haftaya kadar hiç bir hastada varis kanaması gözlenmemiştir.

Biyokimyasal sonuçlar: Hastaların serum kreatinin, albumin değeri, INR ile ALT ve AST değerlerinin bazal ve KVV12'deki düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Ortalama serum ALT, AST ve albumin KVV12 düzeylerinde bazal ortalama düzeylerine göre anlamlı değişiklik saptanmıştır. Serum ALT ve AST düzeylerinde anlamlı derecede düzelme, serum albumin değerinde ise anlamlı derecede yükselme saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Bazal ve KVV12'deki biyokimyasal değerler

	Tüm hastalar (n=19)		P değeri*
	Bazal	KVV12	
Ortnaca ALT, U/L	39 (15-97)	25 (10-41)	0,003
Ortnaca AST, U/L	45 (26-132)	26 (14-54)	0,005
Ortnaca Albumin, gr/dL	3,5 (2,6-4,5)	3,95 (2,6-5,2)	0,020
Ortnaca INR	1,14 (0,93-3,29)	1,14 (0,91-2,07)	0,877
Ortnaca kreatinin, mg/dL	0,77 (0,41-1,1)	0,73 (0,25-1,18)	0,670

SÖZEL BİLDİRİLER

Karaciğer transplant hastalarının tümü immünsüpressif olarak takrolimus kullanmakta idi. Hastaların %77,8'i (n=7) 2. immünsüpressif olarak mikofenolat mofetil kullanırken, bir hasta da everolimus kullanmakta idi. Tedavi boyunca immünsüpressif ilaç değişimini ve doz ayarlamayı gerektiren ilaç etkileşimi görülmemiş.

Güvenlik: Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi KHC'ye bağlı siroz hastaları ve karaciğer nakli hastalarında iyi tolere edildi. Çalışma süresince 19 hastanın hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek herhangi bir yan etki görülmemiş. Hiçbir hasta antiviral tedaviye bağlı eksitus olmamış. Hastalarda en sık görülen yan etki halsizlik ve baş ağrısıdır. Ribavirine bağlı anemi ribavirin kullanan 3 hastanın hiçbirisinde gelişmemiştir. Yan etkiler Tablo 4' te özetlenmiştir. 59 yaşında Tip 2 DM ve hipotiroidi tanıları olan bir sirotik kadın hastada, tedavinin 6. haftasında akut böbrek hasarı gelişmiş ve 4 hafta içinde akut böbrek hasarı düzelmiş. Bu hastada antiviral tedaviye ara verilme ihtiyacı duyulmamış. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi alan hiç bir karaciğer nakli hastasında rejeksiyon gözlenmemiş. İki karaciğer nakil hastası (58 ve 55 yaş erkek hasta) antiviral tedavi sonrası 1. ve 6. haftada biliyer sepsis nedeni eks olmuşlar.

Tablo 4. Yan etkiler

	Pre-transplant (n=10)		Post-transplant (n=9)	
	Tedavi sırasında	KVY12	Tedavi sırasında	KVY12
Herhangi bir yan etki, n (%)	7 (70)	0	6 (67)	4 (44)
Tedaviyi bırakma, n (%)	0	0	0	0
Ciddi yan etki, n (%)				
Sepsis	0	0	0	2 (22)
Akut böbrek hasarı	1 (10)	0	0	0
Hepatik ensefalopati	1 (10)	0	0	0
Şok	0	0	0	2 (22)
Ölüm	0	0	0	2

Tartışma: Bu çalışmaya sofosbuvir/ledipasvir tedavisi almış, KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli olup HCV rekürrensi olan 19 hasta alınmıştır. Bu çalışma, ülkemizde KHC'ye bağlı ileri evre sirotik ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda sofosbuvir/ledipasvir tedavisi etkinliği ve tolerabilitesini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle özgündür. Çalışmaya alınan hastaların % 53'ü son dönem karaciğer yetmezliği (pre-transplant), % 47'si karaciğer nakli yapılmış (post-transplant) olan hastalar idi. KHC'li hastaların büyük kısmı (%89) genotip 1b idi. Hastaların %68'i tedavi deneyimli olup, bunların %77'ü ise daha önceki tedaviye yanıtız idi. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisini tamamlayan 18 hastanın tamamında (%100) HCV RNA negatif saptandı. KVY12'ye ulaşan 16 hastada KVY oranı %100 olarak saptandı. Bu çalışmanın sonuçları, daha önce KHC'ye bağlı son dönem karaciğer yetmezliği ya da karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (10, 11). SOLAR-1 çalışmasında, araştırmacılar KHC'ye bağlı ileri evre karaciğer sirozu olan ya da karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda 12-24 haftalık sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin tedavisinin etkinliğini araştırmışlar. KVY12 oranları karaciğer nakli olmayan sirotik hastalarda %86-89, karaciğer nakli olan hastalarda ise %96-98 olduğu saptanmıştır (10). Araştırmacılar, KVY'ın sirotik olmayan ya da kompanse sirotik hastalarda daha yüksek olduğu, orta ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise KVY %60-75 oranına düştüğünü belirtmişlerdir (10). SOLAR-2 çalışmasında, dekompanze sirotik hastalar ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalara sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin tedavisi 12 ya da 24 hafta verilmiş. KVY12 oranları dekompanze siroz hastalarında, nonsirotik ve kompanse siroz olan karaciğer nakil hastalarında göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (11). Bu verilere bağlı olarak, sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin, ribavirin ya da ribavirinsiz ileri evre sirotik KHC'li ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin olduğunu ileri sürebiliriz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Sofosbuvir/ledipasvir ve ribavirin kombinasyon tedavisi sonrası relaps oranının karaciğer nakli olan hastalarda %1'in altında olduğu ve relapsın sıklıkla karaciğer nakli olmayan dekompanse sirotik hastalarda (%2) olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (11). Relaps ile antiviral tedavi süresi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (11). Bu çalışmada, antiviral tedavi bitiminde 18 hastanın tamamında HCV RNA negatif iken, KVV12'ye ulaşan 16 hastanın hiç birinde relaps saptanmamıştır.

KHC hastalık seyrinde antiviral tedavi ile virüs eradikasyonunun hastalık seyrine olan etkisi araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Kronik hepatit B'ye bağlı sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda, antiviral tedavi ile viral supresyon sonrası hastalık seyrinde anlamlı derecede düzelme olduğu ve dekompanse sirotik hastaların bazılarının karaciğer nakli bekleme listesinden çıktığı gözlenmiştir. KHC'ye bağlı dekompanse sirotik hastalarda da KVV ile birlikte hastaların MELD ve CTP skorları düzeldiği araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (10, 11). Bu çalışmada, sofosbuvir/ledipasvir tedavisi tamamlandığında, viral klerensle birlikte ileri evre sirotik hastalarda ortanca CTP skorunun bazale göre 7.5'den 7.0'ye anlamlı derecede gerilediği görüldü ($p=0,007$). MELD ve MELD-Na skorlarında ise ortanca 0.5 ve 1 puanlık düzelme olduğu saptandı ($p>0,05$). Bu düzelmeler KVV12'de de gözlemlendi ($p>0,05$). KVV ile birlikte hastaların serum aminotransferaz düzeylerinin düzeldiği, albümin düzeylerinin yükseldiği saptandı. Assit mayisi olan hastalarda antiviral tedavi bitiminde assit mayilerinin kaybolduğu gözlemlendi. Hiç bir hastada tedavi sırasında ve tedavi sonrası 12. haftaya kadar assit gelişimi, varis kanaması gibi dekompanse bulguları gelişmedi. Bu veriler eşliğinde, KHC'ye bağlı dekompanse sirotik hastalarda başarılı antiviral tedavi ile morbidite ve mortalitenin azalabileceğini ileri sürebiliriz.

Direkt etkili antivirallerin günümüzde KHC tedavisine girmesi ile birlikte ilaç-ilaç etkileşimi önemlilik kazandı. KHC'li hastalar genel olarak ileri yaş grubunda yer almaktadır. Ayrıca bu hastalarda birlikte ko-morbid hastalıklar ve bu hastalıklara yönelik ek ilaç kullanımı sık görülmektedir. Sofosbuvir/ledipasvir ilaç-ilaç etkileşimi zayıf olması nedeniyle KHC tedavisinde kullanımı açısından oldukça avantajlıdır. Sofosbuvir/ledipasvirin kalsinörin inhibitörleri ile etkileşimin olmaması, karaciğer nakil hastalarında kullanım kolaylığı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, karaciğer nakil hastalarında antiviral tedavi kullanımı sırasında takrolimus doz ayarlanmasına gerek duyulmamıştır. HCV enfeksiyonunun kalsinörin inhibitörlerinin dozunu direkt etkilemesi nedeniyle (12), sofosbuvir/ledipasvir tedavisi sırasında ve sonrasında immünsüpresif ilaçların doz monitorizasyonu yapılmalıdır.

Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi KHC'ye bağlı ileri evre siroz hastaları ve karaciğer nakli hastalarında iyi tolere edildi. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etki ve mortalite görülmedi. Hiç bir karaciğer nakli hastasında tedavi sırasında ve takipte rejeksiyon gözlenmedi. Bir dekompanse sirotik hastada tedavi sırasında reversibl akut böbrek hasarı gelişti. Bir dekompanse sirotik hasta tedavinin 4. haftasında kardiopulmoner arrest sonucu eksitus oldu. İki karaciğer nakil hastası antiviral tedavi sonrası gelişen biliyer sepsis nedeni eksitus oldu.

Bu çalışmada hasta sayısının az olması, çalışmanın kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır. Bu durum KVV12 ile birlikte hepatik fonksiyonlarda düzelmeyi anlamlı şekilde ortaya konulamamıştır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlama ise ribavirinin hematolojik yan etkisi nedeniyle sadece üç hasta ribavirin kullanabilmiştir. Bu nedenle ribavirinli kombinasyon tedavisinin etkisi net olarak değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler eşliğinde sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin ileri evre sirotik hastalarda ve karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi olduğunu ileri sürebiliriz. Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi ile viral eradikasyon sonucunda, bu hastalarda dekompanse bulgularında düzelme olmaktadır.

Referanslar

1. European Association for Study of L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.
3. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK)2006.
4. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is

SÖZEL BİLDİRİLER

- durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
5. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
 6. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):279-90.
 7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
 8. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver * April 22-26, 2015 * Vienna, Austria Special Reporting on: * Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS C022 HEPATHER* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(6 Suppl 3):1-23.
 9. Harrison's principles of internal medicine. 2015;19th Edition(Liver and biliary tract disease).
 10. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
 11. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-97.
 12. Trotter JF, Osborne JC, Heller M, Christians U. Effect of hepatitis C infection on tacrolimus doses and blood levels in liver transplantation recipients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(1):37-44.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-64

NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA KOROID KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ CİHAZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

MELEK TÜFEK, NİHAT AYDIN

AMASYA ÜNİVERSİTESİ SABUNCUOĞLU ŞEREFEDDİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GÖZ KLİNİĞİ, AMASYA

Amaç: Nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDR) olan diyabet hastalarındaki koroid kalınlığının (KK) diyabeti olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya NPDR evresinde olan 40 diyabetik hastanın 40 gözü (Grup 1) ile diyabeti olmayan 31 hastanın 31 gözü (Grup 2) dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara ayrıntılı biyomikroskopik ve fundoskopik muayene ile birlikte spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) cihazının Enhanced Depth İmaging (EDI) modu kullanılarak subfoveal, nazal ve temporal 500µm, 1000µm ve 1500µm mesafeden KK ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.171, p=0.639 sırasıyla). Ayrıca gruplar arasında göz içi basıncı (GİB), santral korneal kalınlık (SKK) ve aksiyel uzunluk (AU) açısından da anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.420, p=0.908, p=0.885, sırasıyla). KK ölçümleri tüm ölçüm noktalarında NPDR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince bulundu (p< 0.001).

Sonuç: NPDR hastalarında koroid kalınlığı, diyabeti olmayan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet, NPDR döneminde bile vasküler yapılardan zengin koroidi etkileyerek koroidal kalınlıkta azalmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak diyabetin erken döneminde bile organ tutulumları açısından dikkatli olunmalıdır.

Tablo 1: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=31)	P değeri
Yaş (yıl±SD)	53.4±7.1	50.7±9.1	0.171
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	23/17	16/15	0.639
GİB (mm Hg)	15.4±2.9	15.9±2.6	0.420
SKK (µm)	536±21.3	536±23.6	0.908
AU (mm)	21.9±1.1	21.9±1.2	0.885
EİDGK	0.45±0.2	1.0	<0.001

GİB:Göz içi basıncı,SKK:Santral korneal kalınlık, AU:Aksiyel uzunluk,EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2: Nonproliferatif diyabetik retinopatili hastalarla kontrol grubu arasında koroid kalınlığının karşılaştırılması

	NPDR Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Koroid kalınlığı (μm)			
F	321.6 \pm 17.8	361.4 \pm 21	<0.001
N1	310.9 \pm 18.6	350.8 \pm 20.8	<0.001
N2	302.9 \pm 16.3	343.2 \pm 19	<0.001
N3	295.6 \pm 15.8	333.3 \pm 20.2	<0.001
T1	313.7 \pm 17.1	354.3 \pm 19	<0.001
T2	305.4 \pm 15.3	348.4 \pm 20	<0.001
T3	298 \pm 15.6	340.7 \pm 21.2	<0.001

NPDR:nonproliferatif diyabetik retinopati , F: subfoveal koroid kalınlığı, N1:nazal 500 μm koroid kalınlığı, N2:nazal 1000 μm koroid kalınlığı N3:nazal 1500 μm koroid kalınlığı, T1:temporal 500 μm koroid kalınlığı T2: temporal 1000 μm koroid kalınlığı, T3: temporal 1500 μm koroid kalınlığı

SÖZEL BİLDİRİLER

S-65

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ MAKÜLER VE KOROIDAL KALINLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

NİHAT AYDIN

AMASYA ÜNİVERSİTESİ SABUNCUOĞLU ŞEREFEDDİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Amaç: Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (ÜK) inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) olup, amacımız bu hastalarda spectral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) cihazı kullanarak santral maküler kalınlığın (SMK) ve koroid kalınlığının (KK) ölçülmesi ve ölçümlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem : Çalışmamıza 19 Crohn hastasının 38 gözü, 6 ülseratif kolit hastasının 12 gözü ile 23 sağlıklı bireyin 46 gözü dahil edildi. İBH hastalarının kanında C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hemoglobin (HGB) ve beyaz kan hücresi (WBC) düzeyleri ölçüldü. Bu çalışmaya remisyondaki İBH hastaları dahil edildi. Tüm katılımcılara ayrıntılı oftalmolojik muayene ile birlikte SD-OKT cihazı kullanılarak SMK ve KK ölçümleri yapıldı. KK, SD-OKT cihazının Enhanced Depth Imaging (EDI) modu kullanılarak subfoveal, nazal ve temporal 500µm, 1000µm ve 1500µm mesafeden olacak şekilde 7 farklı noktadan ölçüldü.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve göz içi basıncı (GİB) açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.809$, $p=0.454$, $p=0.484$, $p=0.902$, sırasıyla). SMK ölçümleri, İBH grubunda 211.3 ± 15.3 , kontrol grubunda 224.8 ± 14.2 olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.001$). KK, İBH grubunda subfoveal, nazal ve temporal 500µm'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi ($p=0.018$, $p=0.018$, $p=0.042$, sırasıyla).

Sonuç: İBH hastalarında SMK ve KK ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Remisyondaki hastalarda bile bu değerlerin düşük bulunması nedeniyle hastalığın aktivasyon döneminde İBH hastaları oküler tutulum açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo 1: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	İBH Grubu (n=25)	Kontrol Grubu (n=23)	P değeri
Yaş (yıl±SD)	45.4±12.5	46±11.9	0.809
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/16	10/13	0.454
GİB (mm Hg)	15.9±2	15.9±1.9	0.902
EİDGK	0.98±0.04	0.99±0.04	0.484
WBC	6.2±1		
ESR (mm/hr)	19.2±4.5		
CRP (mg/L)	5.1±1.6		
HGB (gr/dl)	13.8±1.7		

GİB:Göz içi basıncı, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, WBC:Beyaz kan hücresi, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein, HGB:Hemoglobin

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 2: İBH hastaları ile kontrol grubu arasındaki santral maküler kalınlık ve koroid kalınlığının karşılaştırılması

	İBH Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
SMK	211.3±15.3 224.8±14.2		<0.001
Koroid kalınlığı (µm)			
Subfoveal	356.1±30.6	368.9±19.6	0.018
N500	345±29.8	357.4±18.6	0.018
N1000	344.5±29.5	349 ±18.9	0.378
N1500	341.7±29	341.5±18.1	0.968
T500	353±30	364±20.9	0.042
T1000	352.4±29.9	355.1±19.5	0.601
T1500	350.1±30.3	351.6±18.6	0.775

İBH:İnflamatuvar barsak hastalığı, SMK:Santral maküler kalınlık

S-66

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ SONRASI ONKOLOJİK SONUÇLAR; YEŞİLYURT DENEYİMİ

OĞUZ ERGİN

ÖZEL ASV YAŞAM HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Summary

Purpose: It was planned to evaluate our data in terms of oncological results of open retropubic radical prostatectomy.

Materials and Methods: Patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for localized prostate cancer in Izmir Atatürk Training and Research Hospital I. Urology Clinic between 2001 and 2009 were included in the study.

Age, preoperative serum prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE), biopsy and operation Gleason scores, percentage of biopsy positive cores, operation specimen Gleason score, neural invasion, surgical margin positivity, seminal vesicle and capsule involvement, high grade prostatic interepithelial neoplasia (HGPIN), PSA follow-ups and recurrence in patients: The time to PSA recurrence after the operation was determined as 'month'. And the use of additional therapy was evaluated. Preoperative and postoperative factors affecting recurrence were determined.

Findings: While postoperative PSA was found to be below 0.4 ng/ml in 52 (67%) of the patients included in the study, the mean PSA value at the time of relapse was 0,83 (0,47-6,65) ng/ml in patients with recurrence. Preoperative DRE was found to be abnormal in 33 (42.9%) of the patients. In the examination performed, no statistically significant difference was found between the PSA recurrence-free survival rate in pT2 and pT3 cases ($p=0.234$). In the estimation of PSA recurrence, operative specimen Gleason score, margin positivity, HGPIN monitoring, capsule involvement and pathological T stage were found to be statistically significant parameters. The preoperative clinical parameters for PSA recurrence were only the biopsy Gleason score statistically significant. While there was no statistical correlation between total PSA recurrence and neural invasion, a correlation was found between pathological stage and neural invasion, and it was observed that neural invasion increased in advanced stages. In the operated patient population, 20.77% were found to have understaging.

Conclusion: Radical retropubic prostatectomy is still an effective treatment modality for localized prostate cancer in terms of oncologic results.

Keywords: Radical Prostate, Gleason Score, PSA, HGPIN, Neural invasion, Margin

Özet

Amaç: Açık Retropubik Radikal Prostatektominin onkolojik sonuçları açısından verilerimizin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji kliniğinde 2001 ve 2009 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri nedeni ile radikal retropubik prostatektomi (RRP) uygulanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastaların yaş, preoperatif serum prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal muayene (PRM) ve biyopsi ve operasyon Gleason skorları, biyopsi pozitif kor sayısı yüzdesi, operasyon spesmeni Gleason skoru, nöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül ve kapsül tutulumu, High grade prostatik interepitelyal neoplazi (HGPIN), PSA takipleri ve Nüks izlenmiş olan hastalarda operasyon sonrası PSA nüksüne kadar geçen süre ay

SÖZEL BİLDİRİLER

olarak belirlendi ve ek tedavi kullanımı değerlendirildi değerlendirildi. Nüksü etkileyen preoperatif ve postoperatif etkenler belirlendi.

Bulgular: Araştırmaya alınan hastaların 52'sinde (%67) postoperatif PSA 0,4 ng/ml'nin altında saptanırken, nüks saptanan hastalarda nüks sırasındaki ortalama PSA değeri 0,83 (0,47-6,65) ng/ml bulundu. Hastaların 33'ünde (%42,9) unda preop PRM anormal olarak bulundu. Yapılan incelemede pT2 ile pT3 olgularda PSA nüksüz sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,234). PSA nüksü tahmininde patolojik parametrelerden operasyon spesmeni Gleason skoru, margin pozitifliği, HGPN izlenmesi, kapsül tutulumu ve patolojik T evresi istatistiksel anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. PSA nüksü için preoperatif klinik parametreler ise sadece biyopsi Gleason skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Total PSA nüksü ile nöral invazyon arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunmazken, patolojik evre ile nöral invazyon arasında ilişki saptandı ve ileri evrelerde nöral invazyonun artmış olduğu izlendi. Opere hasta popülasyonunda, %20.77'ünde düşük evreleme olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Radikal retropubik prostatektomi onkolojik sonuçlar açısından lokalize prostat kanseri için halen etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Radikal Prostat, Gleason Skoru, PSA, HGPN, Nöral invazyon, Marjin.

Giriş ve Amaç: Toplumun önemli sağlık sorunlarından biri olan prostat kanseri, gerek gelişen tanısal yöntemler nedeniyle artan görülme sıklığı, gerekse ilerlemiş hastalığın tedavisinde karşılaşılan zorluklar açısından ürolojik kanserler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Tarihsel gelişmelere bakıldığında prostat kanserine 1950'lerde ancak semptomlara neden olup palpe edilebilir duruma geldiğinde tanı konulabilmekteyken, PSA dönemi sonrası çok daha erken evrelerde yakalanabilmektedir.

Günümüzde prostat kanserinin seçkin tedavi yöntemi, genel yaşam beklentisi uygun hastalar için, radikal prostatektomi operasyonudur. Bugün için karşılaşılan en önemli problemler hastaların operasyon öncesi klinik evrelendirmesinin yeterli güvenilirlikte yapılamaması ve takip süresinde belli bir hasta grubunda nükslerin önüne geçilememesi olup tedavi seçimlerimizi etkilemektedir. Evrelendirmede ekstraprostatik yayılım (EPY) saptanan ve cerrahi sınırdaki tümör (CST) pozitifliği bulunan hastalarda, operasyon sonrası dönemde daha yüksek rekürrens oranları ve daha kısa yaşam beklenmektedir. Radikal prostatektomi sonrası patolojik değerlendirmede seminal vezikül invazyon varlığı, tümörün tam eradikasyonu için düşük, uzak nüks için ise yüksek olasılığı göstermektedir. Ayrıca cerrahi sınırdaki tümör (CST) pozitifliğini önleyebilmek amacıyla geniş rezeksiyon yapılmasına olanak verebilir. Çalışmamızda açık radikal prostatektominin onkolojik sonuçları açısından verilerimizin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji kliniğinde 2001 ve 2009 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri nedeni ile radikal retropubik prostatektomi (RRP) uygulanan 77 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastaların yaş, preoperatif serum prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal muayene (PRM) ve biyopsi Gleason skorları değerlendirildi.

Prostat biyopsileri Logiq 200 Marka ve 6,5 MHz transrektal proplu ultrasonografi, transrektal prostat biyopsi tabancası ve 20 cm. 18G biyopsi iğnesi ile yapıldı. Biyopside alınan parçalar formolde bekletilerek parafinize edildikten ve mikrotom ile 2-3 mikron kalınlığında kesildikten sonra hemotoksilen-eozin boyası ile boyanarak incelendi. Prostat kanserinin primer ile sekonder Gleason paterni, biyopsi pozitif kor sayısı ve biyopsi pozitif kor yüzdesi belirlendi. Hastaların klinik ve patolojik evre; PRM, serum PSA değeri, biyopsi ve operasyon patoloji bulguları değerlendirildi. Hastalar 3 aylık aralıklarla PSA kontrolüne alındı.

Operasyon sonrası cerrahi spesimenin histopatolojik incelemesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde yapıldı. Cerrahi spesimen en az 24 saat %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Materyalin distal 5 mm.lik kısmı apikal bölge olarak takibe alındı. Bazis ayrılıp, sağ ve sol yarım bölgeler aynı şekilde tümüyle takip edildi.

SÖZEL BİLDİRİLER

Geriye kalan prostat dokusu apikal kesiyeye paralel olarak 3 mm.lik kalınlıkta transvers dilimlere ayrıldı. Dilimler apekten bazise doğru sıralanarak her bir dilimde periferal zonun tamamı takibe alındı. Morfolojik inceleme yapılırken "Gleason Grade" (D.Gleason 1966) sistemi kullanıldı.

Postoperatif dönemde; Operasyon spesmeni Gleason skoru, nöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül ve kapsül tutulumu, High grade prostatik interepitelyal neoplazi (HGPN), PSA takipleri ve nüks izlenmiş olan hastalarda operasyon sonrası PSA nüksüne kadar geçen süre ay olarak belirlendi ve ek tedavi kullanımı değerlendirildi. Postoperatif takiplerde; PSA> 0,4 ng/ml nüks olarak kabul edildi. Nüksü etkileyen preoperatif ve postoperatif etkenler belirlendi.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel hata payı (p) 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam RRP uygulanan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya alınan hastaların 52'sinde (%67) postoperatif PSA 0,4 ng/ml'nin altında saptanırken, nüks saptanan hastalarda nüks sırasındaki ortalama PSA değeri 0,83 (0,47-6,65)ng/ml bulundu. Hastaların 33'ünde (%42,9) unda preop PRM anormal olarak bulundu. Preoperatif PSA düzeyleri, biyopsi Gleason skorları ve yaşları ile postoperatif PSA düzeyleri, Gleason skorları, PSA nüksü zamanı, nüks tarihindeki PSA yüzdeleri ve takip süreleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif ve postoperatif total Gleason skorlarının çoğunlukla 6 olduğu izlenmektedir. Biyopsi Gleason skoru ve operasyon spesmeni Gleason skoru yüzdeleri tablo 4-2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Araştırmaya alınan hastaların preoperatif ve postoperatif klinik değerleri

Parametre	Değer
Yaş (yıl)	64,9 ± 5.5
Biyopsi öncesi PSA (ng/ml)	10.2 ± 6.7
Biyopsi Gleason skoru (ortanca)	6 (5-8; 0.08)*
Operasyon örneği Gleason skoru (ortanca)	6 (5-9; 0.08)*
Post operatif ilk PSA (ng/ml)	0,03 (0,001-6,65; 0,1)*
Nüks sırasındaki PSA(ng/ml)	0,83 (0,47-6,65)
Nüks süresi (ay)	16,9 ± 14,6
Takip süresi (ay)	18,33 ± 16,1

*: (En düşük- En yüksek; Standart hata)

Hastaların preoperatif ve postoperatif total Gleason skorları ortancalarının 6 olduğu görülmüştür. Biyopsi Gleason skoru ve operasyon spesmeni Gleason skoru özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Patolojik Gleason skoru ile PSA nüksüz sağkalım

Patolojik Gleason Skoru (%)	PSA nüksü olmayan hasta sayısı n (%)	PSA nüksüz sağkalım (%)
GS<7 (66,2)	36 (70,6)	83,7
GS=7 (24,7)	14 (73,7)	71
GS>7 (9,1)	2 (28,6)	50
Toplam (N) (100,0)	52 (67,5)	

Yapılan incelemede pT2 olgularda PSA nüksüz sağkalım oranı %79 ± 8 olarak izlenirken, pT3 olgularda PSA nüksüz sağkalım oranı %70 ± 8 olarak izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,234). RRP yapılan 77 olguda; PSA nüksüz 4 yıllık sağkalım oranı %75,7 ± 7,1 olarak izlenmiştir. Nüks izlenen olgular için PSA nüksüne kadar geçen süre ortalama 12,08 ± 16,3 aydır. PSA nüksü tahmininde patolojik parametrelerden operasyon spesmeni Gleason skoru, margin pozitifliği, HGPN izlenmesi, kapsül tutulumu ve patolojik T evresi istatistiksel anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. PSA nüksü için preoperatif klinik parametreler ise sadece biyopsi Gleason skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Veriler tablo 3 dedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 3. PSA nüksünü etkileyen parametrelerin değerlendirilmesi

PSA nüksü tahminindeki parametreler		
Rektal Tuşe	0,274	-
Biyopsi PSA	0,106	-
Biyopsi Gleason	0,005*	-
Klinik T evresi	0,480	-
Operasyon Gleason	-	0,008*
Margin (+)	-	0,016*
HGPIN	-	0,014*
Kapsüler Tutulum	-	0,041*
SV tutulumu	-	0,094
Patolojik T evresi	-	0,032*

*= p<0.05; HPIGN: High grade prostatik interepitelyal neoplazi PSA: Prostat Spesifik Antijen

RRP yapılan tüm hasta popülasyonumuzda; HGPIN ile PSA nüksü arasında istatistiksel ilişki izlenmiştir (p=0,017). Ayrıca margin negatif olan hastalarımızda yapılan değerlendirmede; PSA nüksü ile HGPIN izlenmesi arasında yine istatistiksel ilişki izlenmiştir (p=0,037). HGPIN bulunanlarda nüks oranı %10 dur. Bununla beraber, PSA nüksü olan hastalarımızda; HGPIN izlenmesi ile nöral invazyon arasında istatistiksel korelasyon bulunmamıştır (p> 0,05).

Kapsül tutulumu negatif olan 63 hastada; 4 yıllık takiplerde PSA nüksü olmadan sağkalım %79,8 iken, kapsül tutulumu olanlarda 15,33 ± 15,00 aylık takiplerde PSA nüksü olmadan sağkalım oranı %56'dır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,037). Benzer şekilde PSA nüksü ile kapsüler tutulum arasında istatistiksel ilişki izlenmektedir (p=0,025). Kapsül tutulumu olanlarda nüks oranı %35'dir.

Seminal vezikül tutulumu olan hastalarda rektal tuşe bulgusu oranı %50 olarak izlenmiştir. İki hastada biyopsi Gleason skoru 8 iken operasyon Gleason skoru 7 olarak gelmiş, bir hastada ise tam tersi olduğu izlenmiştir. Seminal vezikül tutulumu olmayan 69 hastada PSA nüksü oranı %78,1 ± 7,2 iken, Seminal vezikül tutulumu olan 8 hastada PSA nüksü oranı %60 ± 21,9 olarak izlenmiştir (p=0,087). Seminal vezikül tutulumu olanlarda nüks oranı %25'dir.

Total PSA nüksü ile nöral invazyon arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunmazken (p=0,389), patolojik evre ile nöral invazyon arasında ilişki saptandı (p=0,05) ve ileri evrelerde nöral invazyonun artmış olduğu izlendi. Nöral invazyonu olan hastalarda nüks %21'dir.

Postoperatif dönemde 77 hastanın 24'ünde (%31,17) cerrahi sınır pozitif olarak izlendi. Margin negatif olan hastalarda 19,20 ± 14,17 aylık takiplerde PSA nüksü sağkalım %85,7 iken, margin pozitif olan hastalarda 17,00 ± 15,06 aylık takipte PSA nüksü sağkalım %44,4 izlenmiş (p=0,014). Gruplar arasında HGPIN, nöral invazyon, biyopsi PSA, biyopsi Gleason skorları, operasyon spesmeni Gleason skorları, postoperatif ilk PSA değerleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Veriler tablo 4 de özetlenmiştir.

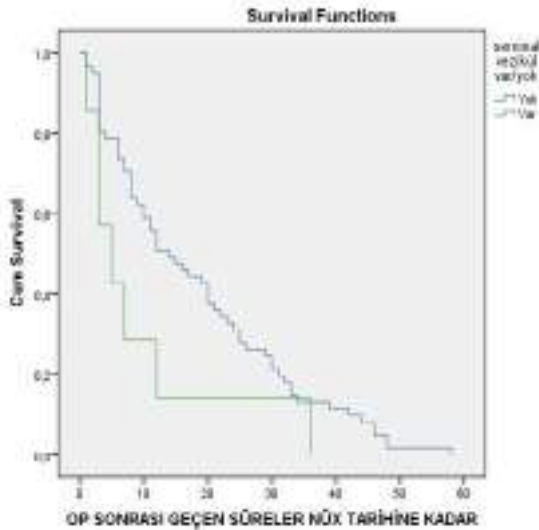
SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 4 Prostat kanseri cerrahi sonrası progresyona etkili bazı parametrelerin değerlendirilmesi

Bulgular	Margin (-)	Margin (+)	Nöral invazyon(-)	Nöral invazyon(+)	Seminal Vezikül tutulumu (-)	Seminal Vezikül tutulumu (+)
Sayı (N)	53	24	48	29	69	8
Yaş (yıl)	65,0 ± 5,7	64,4 ± 5,2	64,6 ± 5,0	65,2 ± 6,4	65,0 ± 5,6	63,6 ± 5,0
Biyopsi PSA ortalaması (ng/ml)	9,0 ± 6,0	12,8 ± 8,3	9,0 ± 5,5	12,1 ± 8,6	9,4 ± 5,8	17,1 ± 11,7
Biyopsi Gleason skoru*	6 (5-8) 0,08	6 (5-8) 0,18	6 (5-8) 0,10	6 (6-8) 0,13	7 (5-8) 0,07	7 (6-8) 0,30
Operasyon spesmeni Gleason skoru*	1 (1-3) 0,08	2 (1-3) 0,16	1 (1-3) 0,09	2 (1-3) 0,14	2 (1-3) 0,08	2 (1-3) 0,27
Margin (n)	53	24	11	13	16	8
Nöral invazyon (n)	16	13	48	29	24	5
Kapsül tutulumu (n)	5	9	6	8	8	6
Seminal Vezikül tutulumu (n)	0	8	3	5	69	8
HGPIN (n)	44	13	38	19	53	4

* Ortanca (en düşük-en yüksek) - standart hata

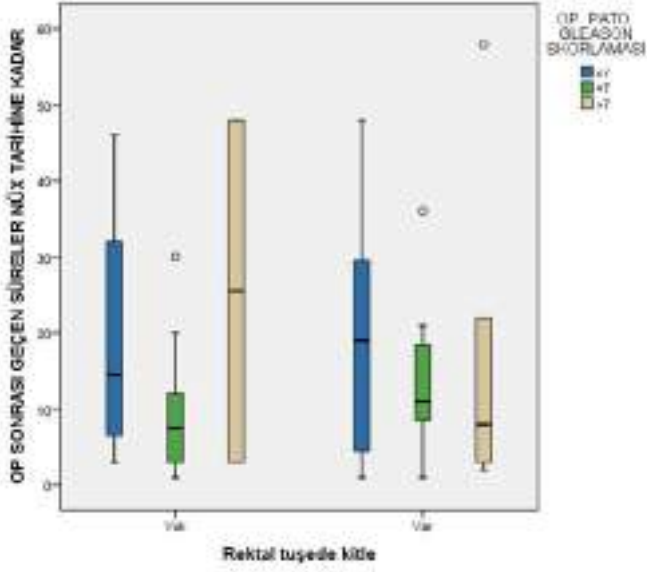
SV tutulumu olmayan hastaların PSA nüksünün daha geç olduğu izlenmiştir. (Grafik1)



Grafik 1

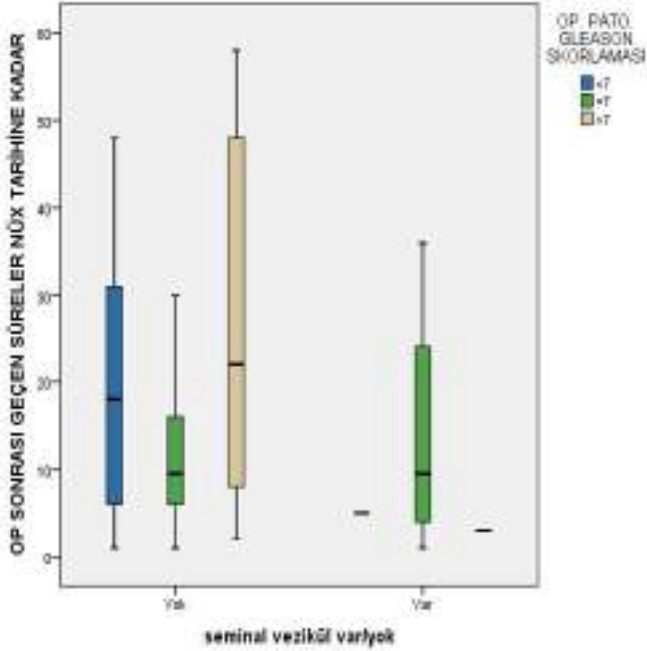
SÖZEL BİLDİRİLER

GS>7 olan hastalarda; preop PRM de kitle palpe edilmeyenlerde, kitle palpe edilenlere göre daha geç PSA nüksü olmaktadır (p<0.005). (Grafik 2)



Grafik 2

GS>7 bulunan hastaların SV tutulumu olanlarında PSA nüksü, SV tutulumu olmayanlardan daha kısa sürede meydana gelmektedir. (Grafik3)



Grafik 3

Hastaların preoperatif klinik ve patolojik evreleri değerlendirilmeye alındığında; klinik T1 olan 45 (%58,44) hastanın, 36'sının (%80) patolojik T2, 9'unun (%20) patolojik T3 olduğu izlenmektedir. Klinik T2 olan 32 (%41,55) hastanın %18,75'ninse patolojik T3 olduğu görülmüştür. Opere hasta popülasyonunda, %20.77'ünde düşük evreleme olduğu saptanmıştır. Tablo 5 evre ilerlemesinin dağılımı izlenmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 5: Evre ilerlemesi

Klinik Evre		Patolojik Evre		
Evre N%		T2 n(%)	T3 n(%)	T4 n(%)
T1 n(%)	45 (58.4)	36 (80,0)	9 (20,0)	-
T2 n(%)	32 (41.6)	25 (78,1)	6 (18,8)	1 (3,1)
Toplam	77	61	15	1
Düşük Evreleme n(%)		16 (20,8)		

Tartışma: Günümüzde prostat kanserinde en sık önerilen tedavi seçenekleri cerrahi tedavi, radyoterapi, hormonal tedavi ve yakın izlemdir. Uygulanacak ideal tedavi yöntemi maksimum uzun dönem hastalısız survey oranına ve tedaviye bağlı minimum morbidite oranına sahip olmalıdır. Radikal prostatektomi operasyonu oldukça düşük morbidite oranları ile etkin kanser eradikasyonunu mümkün kılmaktadır (1).

Radikal prostatektominin uygun hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak tedavinin bu yönde hastaya göre belirlenmesi, hastalısız sağkalım, morbidite ve mortaliteyi etkileyecektir. Hastaları preoperatif PSA düzeyi, Gleason skoru ve klinik evresine göre risk gruplarına ayırarak inceleme yapıldığında; Preoperatif olarak düşük risk izlenen hastaların, preoperatif yüksek hastalara göre hastalısız sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu izlenmektedir. Klinik lokalize prostat Ca da açık radikal prostatektominin mükemmel yakın uzun vadeli onkolojik sonuçlar vermekte olduğu bilinmektedir. (2). Düşük risk grubu ile orta risk grubunda ve düşük risk grubu ile yüksek risk grubu arasında istatistiksel korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,001$) (3). Bizim çalışmamızda patolojik T2 ile T3 evreleri arasında PSA nüüsü olmadan sağkalım açısından istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p=0,234$). Açık cerrahi için, PSA nüüsü olmadan hastalısız sağ kalımın %82 olarak bildirildiği çalışmalarda, özellikle onkolojik kontrolde intraoperatif palpasyon ve görseleliğe önem veren cerrahlar açısından açık cerrahinin tercih edilirdiğinden bahsedilmektedir. Lepor un 500 hastalık açık vaka serisinde Margin (+) %8 olarak oldukça düşük bir değerde sunulmuştur. (4). Genel sağ kalımda; iyi seçilmiş olmak kaydı ile progresyonsuz survi, yüksek riskli cT2b'li hastalarda aynı özellikteki cT3 hastalara göre anlamlı şekilde daha iyidir.

Kanser spesifik survi ve overall survi için de değerler benzerdir (5). Çalışmalar, PSA nüüsü olmadan 10 yıllık sağkalım oranlarının $> \%60$ olması yanında, 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının $> \%94$ olduğunu göstermiştir. Yüksek riskli hastalarda bile cerrahinin yeri olmakla beraber bu hastaların bir kısmının adjuvan tedavi almak durumunda kalacağı da bilinmektedir (2). Çalışmamızda total hasta grubunda hastalığa özgü 4 yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %89,6 bulundu.

Prognozu etkileyen etmenlerin başında pozitif cerrahi sınır gelmektedir. Pozitif cerrahi sınır oranının da %20 -40'lara kadar çıktığını belirten çalışmalar aynı zamanda cerrahi tekniklerdeki farklılıkların sınır pozitifliği üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını belirtmektedir. Pozitif cerrahi sınır için risk faktörleri olarak; preoperatif PSA düzeyi, Gleason skoru ve pelvik lenf nod metastazı önemlidir. En sık pozitifliğin açık cerrahi ve laparoskopide apikalde olduğu belirtilirken Robotik cerrahide margin(+) liği mesane boynunda olduğu bildirilmiştir (6,7). Yazarlara göre farklı cerrahi sınır pozitifliği oranları bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar yayınlarında genel olarak robotik cerrahide düşük oran farkı olduğunu belirtse de (2,7), açık RRP için %11.8 ve robotik cerrahi için %12.5 margin(+) oranlarından bahseden yayınlarda bulunmaktadır (8).

Cerrahi teknikler için Robotik cerrahi ile açık RRP karşılaştırmasında; PSA rekürrensiz sağkalım ve margin pozitifliği için sonuçların benzer olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir. (4,9,10). Bizim çalışmamızda margin negatif olan hastalarda PSA nüüsü 4 yıllık sağkalım %85,7 iken, margin pozitif olan hastalarda PSA nüüsü 4 yıllık sağkalım %44,4 izlenmiş ve margin (+) ve (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,014$). Bu durum literatür ile uyumludur ve hastalığın progresyon göstermesinde öngörülen sebepler arasındadır. Aynı değer tüm RRP olgularımızda nüüsü sağkalım oranı için %75,7 + 7,1 olarak izlenmiştir. Ayrıca cerrahi sınır pozitif olan tüm hastalara ek tedavi başlamak yerine, beklemenin ve PSA nüüsü olduğu zaman ek tedavi başlamanın daha uygun olacağı görüşündeyiz.

SÖZEL BİLDİRİLER

Preoperatif olarak PSA, biyopsi Gleason skoru ve PRM'ye dayandırılarak yapılan klinik evrelemelerde; çalışmamızda klinik evre T1 hastaların aslında %20'sinin T3, klinik evre T2'lerin %18,7'sinin de aslında T3 olduğu, totalde ise %20,77 oranında düşük evreleme olduğu görülmüştür. PSA nüksü olmadan sağkalım oranları pT2 için %84,1, pT3a için %69,9 ve pT3b için %37,3 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$). Patolojik tümör derecesi ve nodal durum, biyokimyasal ilerleme, klinik ilerlemesiz sağkalım ve kanser spesifik sağ kalımın önemli belirleyicileridir (2). Multivariate analizlerine göre evre, PSA ve Gleason skoru, PSA nüksü olmadan sağkalım için anlamlı bağımsız belirleyici olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. (11). Bizim çalışmamızda ise pT2 olgularda 4 yıllık nüksüz sağkalım oranı $\%79 \pm 8$ olarak izlenirken pT3 olgularda $\%70 \pm 8$ olarak izlenmiş ve istatistiksel olarak ilişki izlenmemiştir ($p=0,234$). Hasta sayısının göreceli olarak daha az olmasından dolayı bazı verilerimizde tezatlık varmış gibi görülebilir.

Margin durumunun ayrıca preoperatif PSA, klinik evre ve pozitif kor oranı ile orantılı olduğu izlenmiştir. Margin pozitif olan hastaların negatif olanlardan daha fazla PSA rekürrensi için risk taşıdığı belirtilmektedir. Multivariate analizlerinde margin pozitifliğinin PSA rekürrensinde bağımsız değişken olduğu gösterilmiştir. Eğer hastaların preoperatif PSA'sı 20 ng/dl üstünde ve/veya patolojik evresi T3a/T3b ise bu riskin yüksek olduğu belirtilmiştir. Biyokimyasal nüksüz sağkalım oranları, 8 yıllık olarak %81 ve kansere özgü sağkalım %99,1 olarak belirten çalışmalarda bulunmaktadır (2).

xGleason skorunun progresyon ve mortalitenin en güçlü belirleyicisi olduğunu belirten çalışmalar; Biyopsi Gleason skoru 7 ve başlangıç PSA >20 ng/mL olduğu durumda 10 yıllık prostat kanseri spesifik mortalite %5 belirtmişken, biyopsi Gleason skoru 8 olduğunda mortalitesi %35 olarak bildirilmiştir (2,12,13). Bizim çalışmamızda da, PSA nüksünü tahminde patolojik parametrelerden operasyon Gleason skoru, margin pozitifliği, HGPIN izlenmesi, kapsül tutulumu ve patolojik T evresi anlamlı bulundu. Nüks için preoperatif klinik parametrelerden ise sadece biyopsi Gleason skoru önemli bulundu ($p=0,005$). Ek olarak MR eşliğinde ultrason ile ablasyon(MRI-guided transurethral ultrasound ablation (TULSA)) gibi yeni model tedavilerin başarısızlığı durumunda açık cerrahi başarılı olmaktadır. Özellikle bu tip tedaviler sonrası oluşan PSA rekürrensi ile yapılan açık cerrahilerde evre ilerlemesi saptanması yanında, tedavi dışında güvenlik bölgesi olarak tutulmak zorunda kalınan periferik zonun kanser odağı olduğu tespit edilmişti. Bu tip kurtarma cerrahilerinde halen açık cerrahi yararlı ve güvenli gözükmektedir (14). Ayrıca TUR-P operasyonu sonrası yapılması gereken bir radikal prostatektomide farklı teknik zorluklar oluşabileceğinden dolayı açık cerrahi bu tip hasta gruplarında da kullanılabilir (8,15).

Patoloji spesmeninde HGPIN olmamasının, tümör multifokalitesi, nöral invazyon ve PSA nüksü için düşük risk olmasından bahsedilebilir (16). Biyopsi patolojisinde HGPIN olması klinik önemsiz Prostat kanserini yakalamamıza sebep olabilecek uyarılarda bulunabilmektedir. Tek başına HGPIN bulunması prostat kanseri gelişimini öngöremez ve kanser gelişimi HGPIN bulunmasından bağımsızdır (17). Farklı çalışmalarda HGPIN ve ASAP izlenen olgularda standart biyopsi alanları dışında gelişebilecek yeni kanser olguları için uyanık olunması yanında ASAP ve HGPIN ile prostat kanseri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadığı belirtilmektedir (18). Bizim çalışmamızda ise HGPIN varlığı ile PSA nüksü arasında korelasyon saptanmıştır ($p=0,017$). Bununla beraber margin negatif olan hastalarda PSA nüksü için HGPIN bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,037$).

Sonuç: Çalışmamızda PSA nüksünü etkileyen preoperatif klinik parametre sadece biyopsi Gleason skorudur. Nitekim postoperatif parametrelerden; operasyon spesmeni Gleason skoru, margin pozitifliği, HGPIN bulunması, kapsül tutulumu ve patolojik T evresi PSA nüksünü öngörmeye etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi sınırdaki tümör saptanan tüm hastalara ek tedavi başlamak yerine, beklemenin ve PSA nüksü olduğu zaman ek tedavi başlamanın daha uygun olacağı görüşündeyiz. Bunun nedeni serimizde margin pozitifliği saptanan olguların sadece %25'inde PSA nüksü ve progresyon gözlenmiş olmasıdır. Margin negatif olan hastalarda HGPIN izlenmesi durumunda, PSA nüksü için daha dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

Radikal retropubik prostatektomi onkolojik sonuçlar açısından lokalize prostat kanseri için halen etkili bir tedavi yöntemidir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar

1. Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Wein M, editor. Campbell's Urology. Volume 3. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. pp. 2565–88.
2. van Poppel H, Everaerts W, Tosco L, Joniau S. Open and robotic radical prostatectomy. *Asian J Urol.* 2019 Apr;6(2):125–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.12.002> PMID:31061797
3. Pierorazio PM, Spencer BA, McCann TR, McKiernan JM, Benson MC. Preoperative risk stratification predicts likelihood of concurrent PSA-free survival, continence, and potency (the trifecta analysis) after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007 Oct;70(4):717–22. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.06.639> PMID:17991543
4. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Farr A, Apolikhin O, et al. Oncologic, functional, and cost analysis of open, laparoscopic, and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl.* 2010;9(3):371–8. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2010.02.009>.
5. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1170–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.054> PMID:17572209
6. Yang Y. Treatment of the positive surgical margin following radical prostatectomy. *Chin Med J (Engl).* 2008 Feb;121(4):375–9. <https://doi.org/10.1097/00029330-200802020-00017> PMID:18304473
7. Koizumi A, Narita S, Nara T, Takayama K, Kanda S, Numakura K, et al. Incidence and location of positive surgical margin among open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: a single institutional analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Aug;48(8):765–70. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy092> PMID:29931077
8. Mustafa M, Davis JW, Gorgel SN, Pisters L. Robotic or Open Radical Prostatectomy in Men with Previous Transurethral Resection of Prostate. *Urol J.* 2017 Jan;14(1):2955–60. PMID:28116739
9. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int.* 2009 Feb;103(4):448–53. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08012.x> PMID:18778350
10. Alemozaffar M, Sanda M, Yecies D, Mucci LA, Stampfer MJ, Kenfield SA. Benchmarks for operative outcomes of robotic and open radical prostatectomy: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol.* 2015 Mar;67(3):432–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.039> PMID:24582327
11. Carini M, Masieri L, Minervini A, Lapini A, Serni S. Oncological and functional results of antegrade radical retropubic prostatectomy for the treatment of clinically localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):554–61. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.07.004> PMID:17683854
12. Hashimoto K, Masumori N, Takei F, Fukuta F, Takahashi A, Itoh N, et al. Prognostic value of surgical margin status for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Jan;38(1):31–5. <https://doi.org/10.1093/jjco/hym135> PMID:18203710
13. Saether T, Sørlien LT, Viset T, Lydersen S, Angelsen A. Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(6):514–21. <https://doi.org/10.1080/00365590802299585> PMID:18752153
14. Nair SM, Stern N, Dewar M, Siddiqui K, Smith E, Gomez JA, et al. Salvage open radical prostatectomy for recurrent prostate cancer following MRI-guided transurethral ultrasound ablation (TULSA) of the prostate: feasibility and efficacy. *Scand J Urol.* 2020 Jun;54(3):215–9. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1752795> PMID:32308085
15. Fragkoulis C, Pappas A, Theocharis G, Papadopoulos G, Stathouros G, Ntoumas K. Open radical prostatectomy after transurethral resection: perioperative, functional, oncologic outcomes. *Can J Urol.* 2018 Apr;25(2):9262–7. PMID:29680004
16. Pierorazio PM, Lambert SM, Matsukhani M, Sprenkle PC, McCann TR, Katz AE, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia is an independent predictor of outcome after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1066–70. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07115.x> PMID:17784880
17. Morote J, Schwartzmann I, Celma A, Roche S, de Torres IM, Mast R, et al. The current recommendation for the

SÖZEL BİLDİRİLER

management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. BJU Int. 2021 Aug;bju.15568. <https://doi.org/10.1111/bju.15568>; Epub ahead of print. PMID:34375498

18. Andras I, Telecan T, Crisan D, Cata E, Kadula P, Andras D, et al. Different clinical significance of ASAP/HGPIN pattern in systematic vs. MRI-US fusion guided prostate biopsy. Exp Ther Med. 2020 Dec;20(6):195. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9325> PMID:33123225

S-68

MONOTERAPİ VEYA POLİTERAPİ ALAN EPİLEPSİ HASTALARINDA HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ARASINDA FARK VAR MI?

İLKNUR GÜÇLÜ ALTUN

KARTAL DR LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

Giriş: Anti nöbet ilaçlar (ANİ'ler) uzun yıllardır epilepsi tedavisinde kullanılan, genel olarak yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri iyi bilinen ilaçlardır. ANİ'lerin uzun süreli kullanımı bazı olumsuz metabolik ve endokrin etkilere neden olabilir, vitamin ve minerallerin seviyelerini etkileyebilir. Klinik pratikte hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid hormon düzeyleri ve vitamin değerleri ile takibi önerilir.

Epilepsi hastalarının %70'sinde tek ilaçla nöbet kontrolü sağlanabilir. Tedavinin ana hedefi mümkün olan en az yan etki ile en iyi nöbet kontrolünü sağlamaktır. İlaç sayısı arttıkça ilaç etkileşimleri ve yan etki potansiyeli artmaktadır. Fenobarbital, Karbamazepin, Fenitoin ve Valproik asit (VPA) eski nesil antinöbet ilaçlar arasında olup çok sayıda ilaç etkileşimi ve yan etkilere sahiptir. Gabapentin, Lamotrijin (LTG), Levetirasetam (LEV), Okskarbazepin ve Zonisamid yeni nesil antinöbet ilaçlardır; daha iyi tolere edilebilir ve daha az yan etki özelliklerine sahiptir.

B12 vitamini (vit B12) homosistein metabolizmasında önemli rol oynar ve eksikliğinde serum homosistein düzeyinin yükselmesine yol açarak hiperlipidemiye ve ateroskleroza neden olabilir. ANİ'ler karaciğerde p450 enzim sistemini indükleyerek karaciğerde B12 vitamininin depolanmasını azaltabilmektedir. ANİ tedavisi gören epilepsili erişkin hastalarda D vitamini (Vit D) eksikliği yaygın olarak bildirilmektedir. Yeni kuşak antinöbet ilaçlara göre (Levetirasetam, Lamotrijin gibi) hepatik metabolizmayı indükleyen ilaçların (Karbamazepin gibi) vit D düzeylerini etkileme potansiyelleri daha yüksektir. Valproik asitin ise vit D katabolizmasında yer alan CYP3A4 ve CYP24A1'i indüklemesi nedeniyle D vitamini düzeyini etkileyebileceği gösterilmiştir.

ANİ 'ler biyosentezini, salgılanmasını, taşınmasını, metabolizmasını ve/veya atılımını değiştirerek tiroid hormonu homeostazında çeşitli derecelerde bozulmaya neden olabilir. Literatüre göre, ANİ'lerin hepatik mikrozomal enzim sistemlerini etkilemesi ve tiroid hormonlarının metabolizmasını hızlandırması muhtemeldir. ANİ'lerin kullanımı tiroid hormon düzeylerinde değişikliğe (T4 ve sT4'ün azalması ve TSH düzeylerinin artması) neden olabilir.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Nöroloji Kliniği Epilepsi polikliniğimizden takipli olan 75 hastanın demografik verileri, nöbet tipleri, hastalık başlangıç yaşları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Valproik asit, Lamotrijin veya Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda karaciğer enzim düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid hormon düzeyleri ve vitamin değerleri (B12 ve D vitamini) retrospektif olarak incelendi. Hastalar kullanılan anti nöbet ilaca göre 4 gruba (politerapi, VPA monoterapisi, LEV monoterapisi, LTG monoterapisi) ayrılarak laboratuvar test sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 42'si kadın 33'ü erkek toplam 75 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 29.36±11.74 yıldı. 64 hasta jeneralize epilepsi, 11 hasta fokal epilepsi tanısı ile takipliydi. 21 hasta politerapi, 54 hasta monoterapi ile tedavi edilmekteydi. Monoterapi alan hastaların 15'i Valproik asit, 29'u Levetirasetam ve 10'u Lamotrijin kullanmaktaydı. Hastaların demografik verileri Tablo 1 'de sunulmuştur. Monoterapi ve politerapi alan hastalar arasında beyaz kan hücresi (WBC), trombosit (PLT), Aspartat aminotransferaz (AST), Tiroid stimulan hormon (TSH), Triiyodotironin (T3), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), vitamin B12 ve D vitamini değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Valproik asit ve Lamotrijin monoterapi grupları karşılaştırıldığında Hemogloblin (Hb) ve Hematokrit (Hct) değerleri Valproik asit kullanan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı. (p=0.011, p=0.023). Politerapi alan hastalara göre Alaninaminotransferaz (ALT) ve üre değerleri Lamotrijin alan hastalarda daha düşük saptandı. (p=0.051, p=0.004) Politerapi alan hastalar Levetirasetam ve Lamotrijin kullanan hastalarla karşılaştırıldığında

SÖZEL BİLDİRİLER

Gama glutamiltransferaz (GGT) değerleri daha yüksek saptandı. ($p=0.028$, $p=0.025$) Gruplar arasında TSH ve T3 değerlerinde fark bulunmadı ancak Tiroksin (T4) değerleri politerapi ve Valproik asit kullananlar arasında karşılaştırıldığında, politerapi alanlarda daha yüksek saptandı. ($p=0.023$)

Sonuç: Çalışmamızda monoterapi ve politerapi alan hastalar arasında sadece ALT, GGT ve Üre değerlerinin politerapi alan hastalarda daha yüksek olduğunu saptadık. Anti nöbet ilaçların deri döküntüsü, kilo artışı, böbrek taşı oluşumu, glokom, hepatotoksisite, anemi, trombositopeni, lenfositoz ve lökopeni gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır. Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda anti nöbet ilaç sayısını arttırdıkça ilaç etkileşimleri ve yan etki potansiyelleri artacaktır. Özellikle karaciğerde enzim indüksiyonu ve inhibisyonu yapan eski nesil anti nöbet ilaçlarda karaciğer enzimlerinin takibinin önemli olduğunu tekrar vurgulamak istedik. Birçok çalışmada anti nöbet ilaç kullanan hastalarda vitamin B12 ve vitamin D düzeylerinin düşük olduğu gösterilse de bizim çalışmamız bunu desteklemedi. Ancak koruyucu sağlık hizmetlerinin artmasıyla rutin yapılan kontroller sonrası hastalarda vitamin düzeylerinin bakılması ve replase edilmesinin bu sonucu etkilemiş olabileceği kanısındayız. Literatürde anti nöbet ilaçların tiroid hormon düzeylerini etkilediği, T3 ve T4 değerleri normal sınırdan olsa bile subklinik hipotiroidi gelişebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada tiroid hormon değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ancak anti nöbet ilaç kullanan hastalarda hipotiroidi açısından dikkatli olunması gerekir. Çalışmanın kısıtlılıkları hasta sayısının azlığı, farklı anti nöbet ilaçların ilişkisinin gösterilememesi, lenfosit alkalen fosfataz gibi bazı parametrelerin değerlendirilememiş olmasıdır.

Tablo 1: Demografik veriler

		N(ort.± S)	%
Yaş		29.36±11.74	
Cinsiyet	Kadın	42	56
	Erkek	33	44
Nöbet tipi	Fokal	11	14.6
	Jeneralize	64	85.4
Anti nöbet ilaç sayısı	Monoterapi	54	72
	Politerapi	21	28

Tablo 2: Anti nöbet ilaçlar ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

	Politerapi	Valproik asit	Levetirasetam	Lamotrijin	p
HB	13,28±1,60	14,56±1,46	13,43±2,03	12,25±1,54	0,017
HCT	40,71±4,85	44,08±3,90	41,68±5,77	37,99±4,05	0,029
WBC	7,52±2,47	7,47±1,28	7,31±2,61	7,74±3,03	0,968
PLT	267,23±55,09	264,93±54,00	277,44±69,01	293,70±84,93	0,679
AST	24,00±10,79	17,86±3,87	21,65±10,24	16,10±3,34	0,067
ALT	24,33±17,69	19,53±10,54	17,55±7,07	12,60±5,44	0,054
GGT	27,47±16,49	17,33±7,25	17,03±12,75	13,30±5,53	0,008
ÜRE	31,95±11,29	25,06±7,07	27,62±9,83	19,00±5,67	0,005
CRE	0,71±0,15	0,64±0,13	0,64±0,18	0,58±0,11	0,150
TSH	2,48±1,19	2,56±1,43	1,75±0,94	2,41±1,26	0,076
T3	3,70±1,53	3,04±1,01	3,23±1,88	3,87±1,19	0,429
T4	6,67±5,54	2,22±2,17	4,18±4,48	4,02±3,84	0,031
VİT B12	375,33±230,02	420,93±219,78	349,58±135,82	360,80±150,59	0,683
VİT D	15,74±7,25	17,27±7,48	15,95±5,67	15,36±6,39	0,980
Ca	9,19±0,63	9,30±0,63	8,96±0,87	9,21±0,74	0,502
K	4,53±0,51	4,70±0,41	4,48±0,33	4,32±0,35	0,147
Na	139,71±2,66	139,80±2,42	139,41±2,36	138,10±4,28	0,433

S-69

KRONİK RENAL YETERSİZLİKTE KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ (DEXA), KEMİK PARAMETRELERİ, ELEKTROLİT VE TİROİD FONKSİYONLARININ MART 2003-2004 SÜRESİ İÇİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

AYNUR METİN TERZİBASIOĞLU¹, ÜLKÜ AKARIRMAK²

1. SBÜ GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ İSTANBUL
2. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Özet:

Giriş-Amaç: Renal osteodistrofi kronik böbrek yetersizliği olan olgularda iyi bilinen bir kemik metabolizma bozukluğudur. Bu gruptaki hastalarda tanı koymada altın standart tetrasiklinle işaretli kemik iliği biyopsisidir. Non-invazif olarak değerlendirilmede kan intakt-PTH, Ca, P, ALP seviyeleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yardımcıdır. Çalışmanın amacı kronik renal yetersizliği olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kemik parametreleri, elektrolit ve tiroid fonksiyon testlerini, ve hafif-orta derecede böbrek yetersizliği olan olgularda renal osteodistrofinin erken tanısında yardımcı olacak çeşitli parametreleri noninvazif yöntemlerle değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Nefroloji Anabilim Dallarının 2003-2004 yıllarında izlediği osteoporoz ve kronik böbrek yetersizliği tanısı almış hastaların 39'u çalışmaya alındı. Osteoporoz tanısı almış kronik böbrek yetersizliği olmayan 22 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 40-70 yaş arasında kadın veya erkek hasta olmak, kreatin klirensi vaka grubunda 30-70 ml/dk arasında, kontrol grubunda >70 ml/dk olmak, herhangi bir nedenle nefroloji polikliniğinde veya osteoporoz polikliniğinde takip edilmekte. Kreatin klirensi <30 ml/dk olan ve kreatin klirensi >30 ml/dk olduğu halde kemik yoğunluğu ölçümü normal veya osteopenisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olgu ve kontrol grubuna özgeçmiş, soygeçmiş, yaşam tarzı sorgulaması bölümlerinden oluşan, çalışma için hazırlanan özel bir form dolduruldu. Boy, kilo, vücut kitle indeksi, ağrı, omurgada lokal hassasiyet, paravertebral kas spazmı, postür, kuadriseps kas kuvvetinin değerlendirildiği fizik muayeneleri yapıldı.

Bulgular: Olgu grubunda toplam 39 hasta (36 K, 3 E) olup yaşları ortalama 59.54±8.28 (45-70), kontrol grubunda toplam 22 hasta (17 K, 5 E) olup yaşları ortalama 59.91±9.01(38-70) arasında idi. Olgu grubunda ortalama vücut ağırlığı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hemogramda, albüminde ve kreatininde anlamlı bir fark görülmezken, inorganik fosfor ve üre düzeyinde anlamlı derecede yükseklik görülmüştür. Olgu grubunda i-PTH ve ALP seviyelerinde bir yükseklik, Ca'da bir düşüklük görülmesine rağmen sonuç anlamlı değildi. Olgu grubunda sekonder hiperparatiroidiye bağlı renal osteodistrofi saptanmadı. Olgu ve kontrol grubunun sT3, sT4 ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Olgu grubunda femur boyun kemik mineral yoğunluğu, t ve z skor ortalaması anlamlı derecede düşüktü (p<0.05). Hipertansiyonu olan hastaların femur boyun-z skoru ortalaması, olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Olgu grubumuzda adinamik kemik hastalığı görülmedi.

Sonuç: Renal osteodistrofinin erken tanısında ve izleminde, i-PTH, Ca, P, ALP, kemik mineral yoğunluğu (DEXA) ölçümlerinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Tanı koymada transiliak kemik biyopsisi altın standart olmasına rağmen, uygulama zorluğu nedeniyle serum i-PTH, Ca, P ve ALP seviyeleri yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Renal Yetersizlik, Renal Osteodistrofi, Sekonder Hiperparatiroidizm, Adinamik Kemik Hastalığı, Osteoporoz

SÖZEL BİLDİRİLER

Giriş ve Amaç: Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY) ortalama yaşam ömrünün uzaması ile birlikte dünyada sık karşılaşılan problemler arasındadır. KBY olan hastaların, tanı araçlarının ve diyaliz yöntemlerinin geliştirilmesi ile ortalama yaşam süreleri uzamakta, bu da çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Hastalıklar ile ilgili komplikasyonların önlenmesi, tedavisinden daha kolay olduğu için komplikasyon oluşmadan önce önlemleri alınmalıdır. KBY tanısı almış olgularda, yaşamı zorlaştıran çeşitli komplikasyonlardan biri de iskelet sistemi ile ilgili olan renal osteodistrofidir. Renal osteodistrofi gelişim sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedeni sayılan vertebra çökme ve/veya femur boynu kırığı ile sonlanabilir (1).

Kronik böbrek yetersizliği olan olgularda Renal Osteodistrofi iyi bilinen bir komplikasyondur. Bu gruptaki hastalarda tam koymada altın standart tetrasiklinle işaretli kemik iliği biyopsisidir (2). Non-invazif olarak değerlendirilmede kan i-PTH, Ca, P, ALP seviyeleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (DEXA) yardımcıdır.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz polikliniği ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğine başvuran kronik renal yetersizliği olan hastalarda kemik yoğunluğu ölçümü(DEXA), kemik parametreleri, elektrolit ve tiroid fonksiyon testlerini ve hafif-orta derecede böbrek yetersizliği olan olgularda renal osteodistrofinin erken tanısında yardımcı olacak çeşitli parametreleri non- invazif yöntemlerle değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Nefroloji Anabilim Dallarının 2003-2004 yıllarında izlediği osteoporoz ve kronik böbrek yetersizliği tanısı almış hastaların toplam 39'u çalışmaya alındı. Osteoporoz tanısı almış kronik böbrek yetersizliği olmayan 22 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen olguların alınma kriterleri ;40-70 yaş arasında kadın veya erkek hasta olmak, kreatinin klirensi vaka grubunda 30-70ml/dk arasında, kontrol grubunda >70ml/dk olmak, herhangi bir nedenle nefroloji polikliniğinde veya osteoporoz polikliniğinde takip edilmektir. Kreatinin klirensi <30ml/dk olan ve kreatinin klirensi >30 ml/dk olduğu halde kemik yoğunluğu ölçümü normal veya osteopenisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olgu ve kontrol grubuna özgeçmiş, soygeçmiş, yaşam tarzı sorgulaması bölümlerinden oluşan, çalışma için hazırlanan özel bir form dolduruldu. Boy, kilo, VKI, ağrı, omurgada lokal hassasiyet, paravertebral kas spazmı, postür, kuadriseps kas kuvvetinin değerlendirildiği fizik muayeneleri yapıldı.

Osteoporoz risk faktörleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Yaşam tarzı sorgulaması bölümünde kahve, alkol, çay, süt, peynir-yoğurt tüketimi, sigara içip içmediği, giyim şekli, güneşlenme, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı araştırıldı.

Her iki grubun kan sayımları, sedimentasyon hızı, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, sodyum, potasyum, albümin, üre, kreatinin, ürik asit, i-PTH, sT3, sT4, TSH, kreatinin klirensi değeri ölçümü gerçekleştirildi.

Olgu ve kontrol grubunun dorsal ve lomber lateral vertebra grafileri çekilerek omurgada kırık varlığı araştırıldı. Değerlendirmede omurgada %20 yükseklik azalması kırık olarak kabul edilerek kompresyon veya kama şeklinde kırığı olan hastalar kaydedildi. Olgu ve kontrol grubunun Hologic-QDR 4500 cihazı kullanılarak DEXA yöntemi ile lomber omurgaların L1-L4 ve femur boynunun neck, trochanter, ward, total kemik yoğunluğu ölçümleri yapıldı. Kemik kütlelerinin genç erişkin, referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlanan T skoru ile, hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanan Z skoru değerleri saptandı.

Olgu ve kontrol gruplarının değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t test, Mann Whitney U, ki-kare ve Fisher exact test kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Olgu grubunda toplam 39 hasta (36 K, 3 E) olup yaşları ortalama 59.54±8.28 (45-70), kontrol grubunda toplam 22 hasta (17 K, 5 E) olup yaşları ortalama 59.91±9.01(38-70) arasında idi. Gruplar arasında yaş, boy ve BMI ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Glomerüler filtrasyon oranı 70 ml/dk üstü olan **grubun kilo**

SÖZEL BİLDİRİLER

ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Olgu grubunda ortalama vücut ağırlığı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hemogramda, albüminde ve kreatininde anlamlı bir fark görülmezken, inorganik fosfor ve üre düzeyinde anlamlı derecede yükseklik görülmüştür. Olgu grubunda i-PTH ve ALP seviyelerinde bir yükseklik, Ca'da bir düşüklük görülmesine rağmen sonuç anlamlı değildi. Olgu grubunda sekonder hiperparatiroidiye bağlı renal osteodistrofi saptanmadı. Olgu ve kontrol grubunun sT3, sT4 ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Olgu grubunda femur boyun kemik mineral yoğunluğu, t ve z skor ortalaması anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Hipertansiyonu olan hastaların femur boyun-z skoru ortalaması, olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Olgu grubumuzda dinamik kemik hastalığı görülmedi.

Sonuçlar: Olgu grubunda ortalama vücut ağırlığı ve standart sapmasının anlamlı olarak daha düşük bulunmasını kontrol grubunun daha iyi beslenmiş durumda olması ile açıklayabiliriz. Renal yetersizlik seviyesi henüz eritropoetin ve D vitamini metabolizmasını bozacak düzeyde olmadığından hemogramda, iPTH seviyesinde, albuminde ve kreatininde anlamlı bir fark görülmedi. Tek inorganik fosfor ve üre değerinde anlamlı fark görülmüştür. Olgu grubunda sekonder hiperparatiroidiye bağlı Renal Osteodistrofi saptanmadı. Olgu ve kontrol grubunun sT3, sT4 ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında sT3, sT4 ve TSH ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Olgu grubunun femur neck BMD, t ve z skor ortalaması ve standart sapması anlamlı derecede daha düşüktü. Hipertansiyonu olan olguların Neck-z ortalaması, olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Olgu grubumuzda Dinamik kemik hastalığına rastlamadık.

Renal osteodistrofinin erken tanısında ve izleminde, i-PTH, Ca, P, ALP, kemik mineral yoğunluğu (DEXA) ölçümlerinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Tanı koymada transiliak kemik biyopsisi altın standart olmasına rağmen, uygulama zorluğu nedeniyle serum i-PTH, Ca, P ve ALP seviyeleri ve DEXA yol gösterici olmakla birlikte ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Elder G. (2002). Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 17(12), 2094–2105. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.12.2094>
2. Hutchison, A. J., Whitehouse, R. W., Boulton, H. F., Adams, J. E., Mawer, E. B., Freemont, T. J., & Gokal, R. (1993). Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney international, 44(5), 1071–1077. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.350>

SÖZEL BİLDİRİLER

S-70

HİPOTİROİDİ TANILI 60 YAŞ VE ÜZERİ HASTALARDA TEDAVİ UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

BAŞAK ÖZGEN SAYDAM¹, YASEMİN ÜNSAL AYDOĞAN¹,
AYŞE DİKMEER², BARIŞ AKINCI³

1. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, YENİMAHALLE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BÖLÜMÜ
2. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRI BÖLÜMÜ
3. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BÖLÜMÜ,

Özet

Amaç: Bu çalışmada, hipotiroidi tanılı 60 yaş üzeri bireylerin levotiroksin replasmanı ile tedavisinde yaşa göre hedef TSH değerlerine ulaşma durumlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne Aralık 2021- Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran hipotiroidi tanılı 60 yaş ve üzeri hastalar değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastalar arasında poliklinikte takipli olan ve kontrol için başvuran hastalara ek olarak, polikliniğe ilk kez başvuran, diğer polikliniklerden yönlendirilen ve evde bakım hizmetleri birimince danışılan hastalar yer almakta olup, tiroid kanseri nedeni ile tiroid cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, tiroid fonksiyon testleri, altta yatan tiroid hastalıkları, tiroid cerrahisi geçirme durumları ve tiroid ultrasonografi bulgularına ait veriler kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmada toplam 345 hastaya ait 367 tiroid fonksiyon testi sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada kadın/erkek oranı 4.23 olarak saptanmış olup, ortalama yaş 68.46 (60-93) ve ortalama vücut kitle indeksi 29.34 kg/m² (18.19-46.88) olarak belirlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan hastalar, yaş aralıkları açısından incelendiğinde; hastaların %33.6'sının 60-65, %50.1'inin 65-74, %11.6'sının 75-84 ve %4.6'sının 85 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. Tiroid cerrahisi geçiren hasta sayısı 80 olup, hastaların %23.2'sini oluşturmaktadır. Hastaların %33.8'inde tiroid nodülü saptanmıştır. Hastaların ortalama TSH değerleri 3.68 mIU/L (0-88), serbest T4 (sT4) değerleri ise 1.05 ng/dL (0.51-2.33) olarak belirlenmiştir. Hastaların %48'inin TSH değerinin <2 mIU/L olduğu ve %34.6'sının sT4 değerlerinin referans aralığının üst %25'lik bölümünde yer aldığı belirlenmiştir. Hastaların ortalama TSH değerleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise, bu değerlerin 60-64 yaş grubunda 2.2 mIU/L (0.02-15.3), 65-74 yaş grubunda 1.70 mIU/L (0-88), 75-84 yaş grubunda 2.31 mIU/L (0-38) ve >85 yaş grubunda 5.99 mIU/L (0.09-32.6) olduğu saptanmıştır. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Kılavuzu'na göre 65-84 yaş arası hastalar için hedef TSH değeri 3-6 mIU/L olarak belirlendiğinde ise, hastaların sadece %20.6'sının TSH değerlerinin hedef aralıkta olduğu, %67.5'inin fazla tedavi edildiği, %11.8'inin ise eksik tedavi edildiği izlenmiştir. Araştırmada ortalama levotiroksin ile günlük tedavi dozu 78.57 mcg (25-250), kiloya göre tedavi dozu ise 1.08 mcg/kg (0.27-3.05) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Hipotiroidi nedeni ile levotiroksin tedavisi alan yaşlı bireylerde, fazla ya da eksik tedavilerden kaçınılarak yaşa ve hastanın özelliklerine göre en uygun TSH değerlerine ulaşılması hedeflenmelidir. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada yaşlı bireylerin kırılabilirlikleri değerlendirilememiş olup, TSH hedef değerleri sadece yaşa göre belirlenmiştir. Hastaların kırılabilirlik durumlarına, eşlik eden diğer hastalıklarına ve yaş gruplarına göre hedef TSH değerlerine ulaşma oranlarının değerlendirildiği, daha geniş hasta popülasyonu ve daha uzun takip süreleri ile yapılacak prospektif çalışmalar planlanmalıdır.

S-71

DİZ OSTEOARTRİTİNDE DİZ AÇILARIYLA PEDOBAROGRAFİK BULGULARIN KORELASYONU

FİLİZ YILDIZ AYDIN¹, HALİL KOYUNCU²

1. S.B.Ü. BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ, İSTANBUL
2. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Giriş-Amaç: Frontal plandaki eklem dizilim bozuklukları, diz osteoartrit(OA)'inde sıklıkla saptanır(1). Alt ekstremitede dizilimi kabaca femur ve tibianın koronal plandaki birbirine göre konumudur. Femur ve tibianın birbirine göre açılanmalarında, anatomik aks(AA) ve mekanik aks(MA) olmak üzere iki parametre ortaya konmuştur(2-4). Pedobarografi(PBG) yürüme esnasında yer tepki kuvvetinin hassas bir şekilde ve noktasal olarak ölçülmesine olanak sağlar. Bu uygulama yere temas eden ayakta, dinamik olarak oluşan basınç değerlerini gösterir ve karşılaştırır. Alt ekstremitenin aksiyel dizilimini etkileyen hastalıkların tanı, tedavi ve takiplerinde yürüme analizi ve bunun bir parçası olan plantar basınç analizinin de yeri vardır(5).

Bu çalışmadaki amacımız; diz OA'lı hastalarda görülebilen MA açısı değişimlerinin, ayakta durma ve yürüyüş esnasında değerlendirilen ayak ölçüm parametrelerine etkisini saptamaktır.

Gereç-Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Temmuz 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında her iki diz ağrısı yakınması ile başvuran ve ACR ölçütlerine göre her iki dizinde OA saptanan 50 kadın hastanın toplam 100 dizi değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların; klinik, radyolojik, PBG ve fonksiyonel değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastalara, hasta değerlendirme formu dolduruldu.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $58\pm 7,9$ yılıdır. Hastaların meslek durumuna göre dağılımlarına bakıldığında %86'sı ev hanımı, %8'i emekli, %2'si memurdu. Hastaların ağrı şiddeti visual analog skalasına(VAS) göre ortalaması 6,9 idi. Ağrı süresi ortalaması 47,92 aydır. Vücut kitle indeksi(VKİ) ortalaması 28 kg/m^2 olup, VKİ derecelenmesine göre kilolu grubundaydı. Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde; varus ve valgus deformitesi varlığı benzer oranlarda bulundu. Sol dizde, sıvı artışı ve presyonla eklem aralığı ağrısının varlığı, sağ dize göre daha sıklıkla, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların eklem hareket açıklıkları her iki dizde de benzer değerlerdeydi. Hastaların sağ ve sol dizlerine ait özel testlerinin pozitifliğine göre dağılımları benzer özellik göstermekteydi. Hastaların radyolojik evrelerine bakıldığında, evre 2'de %30 ve evre 3'te %56 olgu bulunmaktaydı. Hastalara ait MA açısı değerleri ortalamaları benzerdi. Hastaların, sağ ve sol alt ekstremitede dizilim bozukluğu varlığına göre dağılımları benzerdi. Varus dizilim bozukluğu olanların ortalama açısı değerleri; sağ alt ekstremitede 175,94 ve sol alt ekstremitede ise 176,5 idi. Hastaların Lequesne indeksi ve WOMAC skor ortalamaları değerlerine göre, fonksiyonel açıdan kötü durumdaydı. Hastaların radyolojik ölçümlerine göre MA açıları ile PBG ölçüm değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Sadece sağ MA açısı ile sağ dinamik temas alanı arasında pozitif hafif dereceli korelasyon saptandı. Sol diz ve aynı taraf ayağa ait ölçümler arasında korelasyon saptanmadı. Hastaların sağ ve sol MA açıları OA evresi arasında negatif düşük derecede korelasyon saptandı. Hastaların yaşları ile sağ statik temas alanı arasında düşük dereceli pozitif korelasyon, VKİ'leri ile sağ statik maksimum kuvvet arasında da orta dereceli pozitif korelasyon saptandı. Hastaların yaşları ile sağ ve sol dinamik temas zamanı arasında düşük dereceli pozitif korelasyon bulundu. Hastaların VKİ'leri ile sağ ve sol dinamik maksimum kuvvetleri arasında, orta dereceli pozitif korelasyon vardı.

Tartışma: Çalışmadaki amacımız, her iki diz ağrısı ile kliniğimize başvuran ve primer diz OA tanısı alan kadın hastalarda, her diz eklemi MA açılarının aynı taraf ayağın statik ve dinamik PBG'ye olan etkilerini değerlendirmektir. Çalışma sonucunda; sadece sağ diz MA açısı ile sağ dinamik temas alanı arasında pozitif düşük dereceli korelas-

SÖZEL BİLDİRİLER

yon saptandı. Hastaların sağ ve sol alt ekstremitte MA açıları ile, OA evresi arasında negatif düşük dereceli korelasyon bulundu. Hastaların yaşları ile, sağ statik temas alanı arasında düşük dereceli pozitif korelasyon; VKİ'leri ile sağ statik maksimum kuvvet arasında da orta dereceli pozitif korelasyon bulundu. Hastaların yaşları ile sağ ve sol dinamik temas zamanı arasında pozitif düşük dereceli korelasyon saptandı. Hastaların VKİ'leri ile sağ ve sol dinamik maksimum kuvvetleri arasında, orta dereceli pozitif korelasyon saptandı.

OA, eklem kıkırdağının kaybı ve periartiküler kemiğin yeniden şekillenmesi ile karakterize yavaş ilerleyen kronik dejeneratif bir hastalıktır. Diz OA'sı, 55 yaş üzeri popülasyonun %10'unu etkilemekte; 75 yaş üzerinde ise bu oran %50'yi geçmektedir(6). Bizim hastalarımızın %50'si 5. ve % 28'i 6. dekatta bulunmaktaydı; yaş ortalaması 58 idi, bu da literatür ile uyumluymdu.

Diz OA'sı kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir, kadın-erkek oranları bazı çalışmalarda 1,5:1 ile 4:1 arasında değişmektedir(7). Çalışmamızda, grup için homojeniteyi sağlamak amacıyla tüm hastalar kadın cinsiyetinde seçildi.

OA semptomları, patolojik değişikliklerin süre ve şiddetinde, hastanın tolerans düzeyine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ağrı, OA'da görülen en sık semptomdur ve genellikle sinsî başlangıçlıdır. Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı, yaş ortalaması 56,15 olan 109 kadın hastada ağrı süreleri 7,19 yıl olarak hesaplanmış. Bu çalışmada, ağrı süresi hesaplamasında yakınması yeni başlayan 13 olgu hesap edilmemişti(8). Atamaz ve ark, her iki cinsten toplam 141 hastayı değerlendirmiş, bu hastaların yaş ortalaması 59,6 ve ağrı süreleri 6,5 yıl olarak saptanmıştır(9). Çalışmamızdaki hastaların ağrı süresi ortalaması, 47,92 aydı. Yaş ortalaması benzer olmasına rağmen, ağrı süresinin daha düşük bulunması; 6 hastanın ağrı başlama süresinin 6 ay olması ile ilişkilendirilebilir.

OA'da ağrı tipik olarak, eklem yük binme ve aktivite ile kötüleşir. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat ağrısı ve gece ağrısı ilave olur. Biz çalışmamızda gece ağrısı ve istirahat ağrısını sorgulamadık. Hastalarımızda hareketle ortaya çıkan ağrı şiddetini, VAS'a göre ortalama 6,9 olarak saptadık. Atamaz ve ark, benzer yaş dağılımındaki OA'lı hastalarda VAS 6,5; ve Soran ve arkadaşlarının yaş ortalaması 62 olan 40 hastada yürümekle ortaya çıkan VAS 7,5 olarak saptamışlardır(9,10). Hastalarımızdaki ağrı şiddeti ortalamaları, çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Diz OA'sında, vücut ağırlığının fazla olması, diz OA'sı için en belirgin risk faktörlerinden biridir(11,12). Soran ve arkadaşları, yaş ortalaması 62 olan diz OA'lı hastalarda VKİ ortalamasını 29, Atamaz ve arkadaşları da VKİ ortalamalarını 30 olarak belirtmişlerdir(9,10). Bizim çalışmadaki hastalarımız obezite sınırı altında; fakat VKİ derecelendirmesine göre kilolu grubundaydılar. Diz OA'lı hastalarda yaş ortalamasına göre VKİ'lerine bakıldığında literatür ile benzer özellikteydi.

Hastalarımızın fizik muayene bulguları değerlendirmeleri, her iki dizde benzer özellikteydi. Her iki dizde inspeksiyonla varus deformitesi sıklı. İnspeksiyonda sağ dizde varus deformitesi %34, sol dizde %36 olarak bulundu. Alt ekstremitte deformitelerinin inspeksiyonla değerlendirilmesi, ancak ileri derecede dizilim bozuklukları tespitinde mümkündür. Literatürde, dizilim bozukluklarının değerlendirilmesinde; inspeksiyon ve alt ekstremitte tam boy grafilerindeki ölçüm yöntemlerine alternatif olabilecek metodlar tarif edilmiştir(1).

Diz OA'sında, çeşitli patolojilere bağlı olarak eklem hareket kısıtlılıkları saptanmaktadır. Eklem hareket açıklıklarından diz fleksiyon kısıtlılığını, ileri dönemde ekstansiyon kısıtlılığı izler. Bizim olgularımız da fleksiyon ve ekstansiyon kısıtlılığı belirgin değildi. Her iki dizde fleksiyon açısı yaklaşık 8, ekstansiyon açısı da yaklaşık olarak 3 derece kısıtlıydı. Hastalarımızda, yaşın ortalamasının 58 olması ve %86 hastanın evre 2-3 derecesinde olması, kısıtlılığın ileri derecede olmamasını açıklayabilir.

Hastalarımızın radyolojik evre dağılımları değerlendirildiğinde, evre 2 ve evre 3'teki hasta sayısı yoğunlukta. Evre 2'de 15(%30) ve evre 3'te 28(%56) hasta bulunmaktaydı. Atamaz ve arkadaşlarının çalışmasında benzer yaştaki diz OA hastalarında evre 2 ve evre 3 hastalar, diğer evrelere göre daha çok bulunmuştur(9).

Fonksiyonel açıdan değerlendirdiğimizde, Lequesne indekine göre %32 hasta şiddetli(8-10 puan) ve %32 hasta

SÖZEL BİLDİRİLER

aşırı şiddetli(14 ve üzeri) olarak bulundu. WOMAC indeksi ortalamalarına bakıldığında; WOMAC ağrı indeksi 13,2; WOMAC katılık indeksi 5,2; WOMAC fiziksel fonksiyonel indeksi 41,9 idi.

Diz OA'sında, hastalığın ileri radyolojik evrelerinde alt ekstremitte dizilim bozuklukları sıklıkla saptanmaktadır. Alt ekstremitte dizilim bozuklukları değerlendirilmesinde AA ve MA'lar kullanılmaktadır. Bu akslar sıklıkla diz cerrahisi öncesi değerlendirilmekte ve cerrahinin sonuçlarını etkilemektedir. Pratikte MA'nın diz merkezinden geçmesi gerektiği varsayılarak sapmalar varus ve valgusa sapma açısı şeklinde değerlendirilir (13,14).

Literatürde, sağlıklı popülasyonlarda yapılan MA ölçümlerinde de çeşitli dizilim varyasyonları vardır. Moreland ve arkadaşları 25 gönüllü erkekte yaptıkları araştırmada; MA'yı sağda 1,5 derece, solda ise 1,1 derece varusta bulmuşlardır(4). Her iki cinsiyetten 120 normal olguyu değerlendiren Hsu ve arkadaşları ise MA'yı 1,2 derece varus olarak saptamışlardır(15). Chao sağlıklı popülasyonda MA'yı yine 1,2 varusta bulmuştur(3). Tang genç Çinliler üzerinde yaptığı taramada MA'yı 2,2 derece varusta bulmuştur(16).

Yapılan çalışmalarda MA ölçümleri, varus-valgusa sapma olarak ifade edilse de, aynı zamanda bu akslar arasındaki açı total olarak da ölçülebilmektedir(17). Bu ölçüme göre 180 derecenin altını varus, 180 derecenin üstünü valgus dizilimi olarak değerlendirdik. Hastalarımızın sağ ve sol dizlerinde varus dizilim sıklığı, valgusa göre anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$), her iki diz arasında dizilim sıklığı açısından anlamlı fark yoktu($p>0,05$). Literatürde diz OA'lı hasta popülasyonunda varus dizilimi sık bulunmuş ve varus dizilim oranını %50'den daha fazla olarak saptanmıştır(18,19). Bizim hastalarımızın varus dizilimi, sağ dizde %76, sol dizde ise %84 idi, bu da literatür ile uyumluydu. Hastaların MA açısı, sağ diz ortalaması 177,28(3 derece varusta) ve sol diz ortalaması ise 177,54(3 derece varusta) idi.

Mekanik aks açısı ile yaş, ağrı şiddeti, VKİ, WOMAC global indeksi, Lequesne indeksi ve osteoartrit evresi korelasyonu irdelendi. Hastalarımızda mekanik aks açısı ile fonksiyonel kapasite arasında ilişki saptanmadı. Evcik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OA'lı hastalarda diz eklemının aksları ve dizilimleri değerlendirilmiş, diz MA'sı ile WOMAC global ve fonksiyonel indeksi arasında ilişki saptanamamışlardı(20). Bu da bizim çalışmamız ile uyumluydu.

Radyolojik olarak, ileri evrelerdeki diz OA'sında deformiteler siktir(21). Bu deformiteler, MA ve AA ile tespit edilir. Hastalarımızın MA açı ölçümlerinin ortalamalarına bakıldığında, sağda %76, solda %84 oranında varus deformitesi vardı. MA açısı ile OA derecesi arasında düşük derecede negatif korelasyon bu şekilde açıklanabilir.

PBG, ayak hastalıklarına tanı koymak, uygulanan tedavileri takip etmek ve ayak biyomekaniğini araştırmak için kullanılan bir yöntemidir. Bunun yanı sıra, ayak basıncını etkileyebilecek spinal omurga, alt ekstremitte eklem patolojilerinin ayakta meydana getirebilecekleri basınç değişikliklerini araştırmak için kullanılmaktadır(22,23).

Literatürdeki PBG çalışmalarının çoğunda ayak tabanını bölgelere ayırarak değerlendirme yapılmış ve her bir bölgede ilgili parametrelerin dağılımını vermişlerdir, bu kullanılan cihazların yazılımları ile ilgili bir özelliktir(24). Kliniğimizde kullandığımız cihazın ayağı bölgelere ayırma özelliği olmadığından dolayı ayağın total değerlerini kullandık, bu da çalışmamızın eksik yönlerinden biridir. Literatürde ayak basıncını total olarak değerlendiren yayınlar olmadığından sonuçlar literatür ile karşılaştırılamadı.

Çalışmamızda hastalarımızın statik ve dinamik PBG sonuçlarını total olarak değerlendirdik, her iki ayaktaki ortalamalar benzer değerlerdeydi. Literatürde statik ve dinamik PBG sonuçlarının ortalama değerlerini veren bir çalışma saptanmadı. Ayağı, bölgelere ayırarak yapılan değerlendirmelerde; alanlara bölünmüş ortalama basınç değerleri ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır(25,26).

Alt ekstremitte MA açıları ile statik ve dinamik PBG korelasyonlarına bakıldığında, sadece sağ MA açı ortalamaları ile sağ dinamik temas alanı arasında pozitif hafif derecede korelasyon vardı. Her iki dizin anamnez, fizik muayene ve MA açı ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığından dolayı; sağ diz MA açısı ile sağ ayaktaki temas alanının korelasyonu açıklanamadı. Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır.

SÖZEL BİLDİRİLER

Plantar basınç değerleri ayağın anatomik yapısı, VKİ, eklem hareket açıklığı, cinsiyet, yaş gibi birçok faktörden etkilenmektedir(27,28).

Çalışmamızda tüm olgular, olası kadın-erkek PBG sonuç farkları nedeniyle kadın cinsiyetinde seçildi. Kadın ve erkekler arasında anatomik ve fizyolojik olarak birçok farklılık mevcuttur. Literatürde, kadın erkek ayak basınç farklılıklarının incelendiği bir çalışmada, temas alanı ayağın tüm bölgelerinde klinik ve istatistiksel olarak erkeklerde önemli ölçüde daha geniş bulunmuştur. Tepe 65 basıncı ve basınç zaman integrali arasında cinsler arasında fark saptanmamıştır. Maksimum kuvvet topuk, 1. ve 3. metatars başında yüksek bulunmuştur(29).

Yaş ile statik ve dinamik PBG sonuçlarını korelasyonunu araştırdık. Yaşla, statik PBG'de sağ ayakta temas alanında; dinamik PBG'de sağ ve sol ayakta temas zamanında pozitif korelasyon saptandı. Yaşın ilerlemesi ile birlikte yürüme kinematiği değişmektedir. Yaşlı insanlarda yürüme hızı azalmış, adım uzunluğu kısalmış ve adım genişliği artmıştır. Yaşlı insanlarda yürümenin salınım fazının kısalması, yaş ile temas alanındaki pozitif korelasyonu açıklayabilir(30).

Çalışmamızda VKİ ile statik ve dinamik PBG parametrelerinin ortalamalarının korelasyonunda; VKİ ile her iki ayak maksimum kuvvetleri arasında pozitif orta dereceli korelasyon saptadık. Bizim hastalarımız obezite sınırının altındaydı. Literatürde, VKİ'nin PBG ile olan korelasyonu araştırılmamıştır. Çalışmalarda hastalar obez ve obez olmayan gruplara ayrılıp bunlar arasındaki farklar araştırılmıştır ve tüm bu çalışmalarda ayak bölgelere ayrılıp bölgeler arası farklılıklara irdelenmiştir. Birtane ve arkadaşları, 25 normal kilolu ve 25 1. derece obezitesi olan, toplam 50 deneye çalışmaya dahil etmişlerdir. Ayak plantar basınç değerlendirmesi için ayak tabanını bölgelere ayırıp, iki grup arasında değişiklikleri araştırmışlardır. Sadece obezite olan grupta, statik değerlendirmede ön ayak basınç değerleri, toplam ayak basıncı ve alanı dinamik PBG'de sadece ön ayak basınç değerleri yüksek olarak saptanmış. Bununla birlikte VKİ ile statik parametrelerden total plantar kuvvet ve total temas alanı, dinamikte ise sadece orta ayak basınç değerleri arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir(31). Hills ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 35 kadın ve 35 erkek toplam 70 hastayı, VKİ'lerine göre alt gruplara ayırmışlardır. Ayak tabanı, bölgelere ayrılmıştır. Yürüme sırasında obez grupta ayağın tüm bölgelerinde tepe basıncını artmış olarak saptamışlardır(32). Obezite ve pedobarografi ile ilgili çalışmalarda ayağın farklı bölgelerinde tepe basıncının artmış olması, gruplardaki VKİ oranlarının farklılığına bağlanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonucu olarak; sağ diz MA açısı ile dinamik değerlendirmede sağ ayak temas alanı arasında hafif pozitif korelasyon saptandı. Ayağın statik ve dinamik diğer PBG parametreleri ile MA açısı arasında korelasyon saptanmadı. Her iki dizin anamnez, fizik muayene, MA ve PBG değerlendirmeleri arasında anlamlı hiçbir fark olmadığından bu korelasyon açıklanamadı.

Bu çalışmanın diğer sonuçları aşağıdaki gibiydi:

- Alt ekstremité inspeksiyonunda; dizde varus deformitesi, valgus deformitesine göre daha sık görüldü.
- Radyolojik evrelemeye göre dağılımlarına bakıldığında, %30 hasta 2. evrede ve %56 hasta 3. evrede bulunmaktaydı.
- Alt ekstremité grafilerinde hesaplanan MA açılarının ortalamaları; sağda 177,28 ve solda 177,54 olarak hesaplandı. Sağ dizde %76 oranında ve sol dizde %86 oranında varusa açı sapması vardı. MA açı sapmaları düşük derecelerdeydi.
- Hastaların fonksiyonel bozuklukları, WOMAC ve Lequesne indekslerine göre ileri düzeydeydi.
- Sağ ve sol diz MA açıları ile, OA evresi arasında negatif düşük derecede korelasyon saptandı.
- VKİ ile sağ statik maksimum kuvvet; sağ ve sol ayak dinamik maksimum kuvvetleri arasında pozitif orta dereceli korelasyon bulundu.
- Yaşla, statik PBG'de sağ ayakta temas alanında düşük derecede pozitif; dinamik PBG'de sağ ve sol ayakta temas zamanında düşük derecede pozitif korelasyon saptandı.

Diz MA açısı değişimlerinin statik ve dinamik PBG parametrelerine olan etkisini değerlendirmek için, ayak tabanını bölgelere ayırabilen daha üst bir yazılım paketi kullanılan ve daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar:

1. Hinman RS, May RL, Crossley KM. Is There an alternative to the full-leg radiograph for determining knee joint alignment in osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2006; 55(2): 306-313.
2. Bauer GC, Insall J, Koshino T. Tibial osteotomy in gonarthrosis. *J Bone Joint Surg* 1969;51-A(8): 1545-63.
3. Chao EY, Neluheni EV, Hsu RW, Paley D. Biomechanics of malalignment. *Orthop Clin North Am* 1994; 25(3): 379-86.
4. Moreland JR, Bassett LW, Hanker GJ. Radiographic analysis of the axial alignment of the lower extremity. *J Bone Joint Surg* 1987; 69-A(5): 745-9.
5. Hurkmans HL, Bussman JB, Benda E, Verhaar JA et al. Techniques for measuring weight bearing during standing and walking. *Clin Biomech* 2003; 18(7): 576-89.
6. Kara M, Gokce Y. Diz osteoartriti. Sarıdoğan M(ed). *Osteoartrit*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2005: 149-61.
7. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology* 2000; 39(suppl 2):3-12.
8. Unlu Z, Tarhan S. Kadınlarda dizde ve elde osteoartrit birlikteliği ve predispozanfaktorlerin etkisi. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg* 1998; 1(3): 47-54.
9. Atamaz F, Hegguler S, Oncu J. Diz osteoartrisinde ağrı ve ozurlulukle ilişkili faktörler. *Turk Fiz Tıp ve Rehab Derg* 2006; 52: 119-22.
10. Soran N, Altındağ O, Demirkol A, Tabur H. *Turk Fiz Tıp ve Rehab Derg*. 2008; 54: 59-62.
11. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M et al. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Relat Metab Disord*. 2001;25(5):622-7.
12. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2009; 61(3): 329-35.
13. Tetsworth K, Paley D. Malalignment and degenerative arthropathy. *Orthop Clin North Am* 1994; 25(3): 367-377.
14. Chao EY, Neluheni EV, Hsu RW, Paley D. Biomechanics of alignment of the lower extremity and load bearing distribution at the knee. *Clin Orthop* 1990; 225: 215-27.
15. Hsu RW, Himeno S, Coventry MB, Chao EY. Normal axial alignment of the lower extremity and load-bearing distribution at the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 1990; 255: 215-27.
16. Tang WM, Zhu YH, Chin KY. Axial alignment of the lower extremity in Chinese adults. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82(11): 1603-8.
17. Cooke TD, Sled EA, Scudamore RA. Frontal plane knee alignment: a call for standardized measurement. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1796-1801.
18. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y et al. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3904-9.
19. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA*. 2001; 286: 188-195.
20. Evcik D, Kuru I, Maralcan G, Evcik E. Relationship between the mechanical and anatomic axis and orientation of the knee joint and functional capacity of patient osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006; 40(1): 38-43.
21. Karaslan Y. Diz osteoartriti, Karaaslan Y (ed), *Osteoartrit*, Fersa Matbaası, Ankara, 2000, 36-43.
22. Cichy B, Wilk M. Gait analysis in osteoarthritis of the hip. *Med Sci Monit* 2006; 12(12):507-513.
23. Szulc P, Bartkowiak P, Lewandowski J, Markuszewski J. The influence of idiopathic scoliosis on load distribution in the foot. *Chir Narzadow Ruchu Ortop* 2008; 73(3): 187-91.
24. Hughes J. The clinical use of pedobarography. *Acta Orthop Belg* 1993; 59(1): 10-16.
25. Tuna H, Yildiz M, Celtik C, Kokino S. Static and dynamic plantar pressure measurement in adolescents. *Acta Ortop Traumatol Turc*. 2004; 38(3): 200-5.
26. Hennig EM, Staats A, Rosenbaum D. Plantar pressure distribution patterns of young school children in comparison to adults. *Foot Ankle Int* 1994; 15(1): 35-40.
27. Bennett PJ, Dunlock LR. Pressure distribution beneath the human foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993; 83(12): 674-8.

SÖZEL BİLDİRİLER

28. Kellis E. Plantar pressure distribution during barefoot standing, walking and landing in preschool boys. *Gait posture* 2001; 14: 92-7.
29. Putti AB, Arnold GP, Abboud RJ. Foot pressure differences in men and women, foot and Ankle surgery 2010; 16: 21-24.
30. Erdoğmus B, Tuzun S. Yaslılarda yurume kinematığı- derleme. *Geriatrici* 2001; 4(1): 33-39.
31. Birtane M, Tuna H. The evaluation of plantar pressure distribution in obese and non obese adults. *Clin Bio-mech.* 2004; 19(10): 1055-9.
32. Hills AP, Hennig EM, McDonald M, Bar-Or O. Plantar pressure differences between obese and non obese adult: a biomechanical analysis. *Int J obese Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1674- 1679.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti, Pedobarografi, Mekanik aks

SÖZEL BİLDİRİLER

S-72

HEMİFASİYAL SPAZM VE BLEFAROSPAZM HASTALARINDA BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONU TEDAVİSİ SONRASI DEPRESYON VE ANKSİYETE DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

CANER BAYDAR

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ NÖROLOJİ ABD

Giriş: Hemifasial spazm (HS), ipsilateral fasiyal sinir tarafından innerve edilen kasların irregüler, tonik-klonik kasılmaları ile ortaya çıkan bir hareket bozukluğudur (1). Bu klinik durumların en sık sebebi beyin sapında vasküler yapı anormallikleri ile fasiyal sinirin baskıya uğramasıdır (2). Travma ve periferik fasiyal paralizi (PFP) sonrası da HS gelişebilmektedir(2). Blefarospazm (BS), göz çevresi kaslarının istem dışı kontraksiyonları ile şekillenen bazal gangliyonlardaki bir bozukluktan kaynaklanan bir fokal distoni tipidir (3). Patofizyolojileri farklı olmakla birlikte, her iki klinik tablo da orbikularis okuli kasının kontraksiyonuna ve göz kapağının istemsiz kapanmasına neden olur. Bu iki fokal distoni tipi hastanın yüz kaslarında istemsiz kasılmalara yol açtığı için direkt olarak hastada sosyal kaygı bozukluğu, içe kapanma ve bunlara sekonder anksiyete ve depresif duygu duruma yol açmaktadır (3). Bu fokal distoni olgularında medikal tedavide 3-4 aylık periyodlar ile botulinum toksin enjeksiyonu tedavisi (Botoks) rutin olarak uygulanmaktadır (4). Bu tip klinik durumlarda uygulanan Botulinum toksin enjeksiyonu tedavisi sonrası yüz kaslarında 3-4 ay kadar düzelme olması hastaların tedavi sonunda kaygılarını bir nebze azaltmaktadır. Biz çalışmamızda, HS/BS tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda ortaya çıkacak anksiyete ve depresif duygu durumunun tespiti ve aynı zamanda bu durumun hastalık süresi ve hastaların yaşları ile olan ilişkilerini ve tedavi sonrası anksiyete depresyon skorlarındaki değişimi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz etik kurulu onayı alındıktan sonra, kliniğimiz distoni polikliğine her 3-4 aylık tedavi döneminde uygulanan botulinum toksin tedavisi için başvuran, fokal distoni (klonik hemifasial spazm ve blefarospazm hastalarından) tanılı hastalardan 18-65 yaş aralığındaki erişkin bireyler içinden 97 olgu alındı. Çalışmaya dahil edilecek hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu ve mesleki bilgiler gibi demografik verileri kayıtlıdır. Bunlara ek olarak hastalık süresi, ek hastalık varlığı ve tedavi süresi gibi hasta bilgileri alındıktan sonra Botulinum toksin enjeksiyonu tedavi öncesinde hastalara Beck anksiyete skoru (BAS) ve Beck depresyon skoru (BDS) anketleri doldurulup, hastalar tedavinin 1.ay klinik kontrolüne geldiklerinde nörolojik muayeneleri kontrol edilerek tedavi sonrası bu anketler tekrarlandı. Malignite, distoniye sebep olacak ilaç kullanım öyküsü olanlar, öncesinde depresyon ya da anksiyete tanısı ile psikiyatri takibi ve tedavisi olan hastalar, 18 altı, 65 üstü yaşta olanlar, dışlama kriteri olarak belirlendi.

Botulinum toksin tip A'nın iki farklı preparatı (Dysport, Speywood Pharmaceuticals Ltd., UK ve 100 Ü Botox, Allergan, Inc, Irvine, CA) piyasada flakon şeklinde bulunur. Pratik olarak Botox'un 1 ünitesi Dysport'un 4 ünitesine eşdeğerdir (4). Toksin 4 saat içinde kullanılır. Dondurularak kurutulmuş 500 Ü Dysport toksinin bir küçük şişesi, 0.1 ml başına 20 Ü konsantrasyonda toksine koruyucu serbest %0.9 salin solüsyonunun 2.5 ml'si ile benzer şekilde 100 Ü serbest kurutulmuş Botulinum toksini, 0.1 ml başına 2.5 Ü konsantrasyonda toksine koruyucu serbest %0.9 salin solüsyonunun 4 ml'si ile oluşturulmuştur. Biz çalışmamızda toksinin Botox preparatını kullandık

Verilerin analizi SPS 24.0 ile yapılmıştır. Çalışmada normallik sınaması için basıklık (bir frekans dağılım eğrisinin tepe noktasının keskinliği) ve çarpıklık (bir reel-değerli rassal değişkenin olasılık dağılımının simetrik olamayışının ölçülmesi) katsayısı hesaplanmıştır. Bunun sonucunda çalışmada karşılaştırma testlerinde ve ilişki testinde parametrik testler kullanılmıştır. Çalışmada kategorik değişkenler ile grupların ilişkisi için ki kare testi, grupların karşılaştırılması için bağımsız gruplar t testi ve ilişki için pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

SÖZEL BİLDİRİLER

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 44'ü (%46,8) erkek, 50'si (%53,2) kadındı. Kontrol grubunda ise 18 erkek (%36), 32 kadın (%64) bulunuyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.11'di. Botoks tedavisi uygulanan hasta grubunun yaş ortalaması [54.54], kontrol grubuna [38.90] göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Hastalık süresi, hastaların yaşları, uygulanan tedavi süresi ve botoks tedavisi öncesi ve sonrası BAS ve BDS skorları tablo -1 de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo-1

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Skewness	Kurtosis		
Hastalık süresi (yıl)	94	1,0	20,0	8,65	4,08	0,301	0,249	0,342	0,493
Yaş	144	18,0	78,0	49,11	12,95	-0,461	0,202	-0,338	0,401
BASÖ	144	0,0	55,0	12,61	11,16	1,256	0,202	1,440	0,401
BDSÖ	144	0,0	52,0	11,13	10,85	1,246	0,202	1,584	0,401
Tedavi süresi (yıl)	94	1,0	8,0	4,49	2,25	-0,111	0,249	-1,063	0,493
BASS	94	2,0	25,0	10,17	5,08	1,038	0,249	0,712	0,493
BDSS	94	0,0	29,0	9,53	5,63	0,944	0,249	1,207	0,493

Botoks tedavisi uygulanan hasta grubundakilerin, tedavi öncesi Beck Anksiyete Skoru (BASÖ) ve Beck depresyon skorları (BDSÖ) ortalaması kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p<0,05$). (Tablo-2).

Tablo-2

	Grup			
	Btx		Kontrol	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
BASÖ	17,49	10,83	3,44	3,10
BDSÖ	15,99	10,45	2,00	2,40

Hastalık tipi HS olanların tedavi sonrası Beck Anksiyete Skoru (BASS) skorları ortalaması hastalık tipi BS olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,05$). (Tablo-3) Diğer değişkenler açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-3

	Hastalık tipi			
	Khfs		Bfrs	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
BASÖ	17,21	11,09	21,00	6,27
BDSÖ	15,98	10,70	16,14	7,22
BASS	9,85	5,00	14,14	4,60
BDSS	9,47	5,75	10,29	4,03

BAS skorunun birinci ölçümü ile ikinci ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ve BAS skoru ikinci ölçümde azalmıştır. BDS skorunun birinci ölçümü ile ikinci ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ve BDS skoru ikinci ölçümde azalmıştır. Tedavi sonrası hastaların anksiyete ve depresyon skor puanlarında gerileme saptanmıştır.

Botoks tedavisi alan hasta grubundakilerin değişkenleri arasındaki korelasyon testi sonuçlarında grupta hastalık süresi arttıkça yaş, tedavi süreci, BASÖ ve BDSÖ skorları da artış göstermektedir. Yaş arttıkça tedavi süresi artarken BASÖ skoru azalmaktadır. Tedavi süresi arttıkça BASÖ ve BDSÖ skorları da artış göstermektedir.

Tartışma: Blefarospazm, orbikularis okuli kasında istemsiz kasılmalarla karakterize ve sürekli ve aralıklı göz ka-pağı kapanmaları ile prezente olan bir hastalıktır. Bu hastalık bazal ganglionlardaki bir bozukluktan kaynaklanan fokal distoninin bir tipi olarak adlandırılır (5). Hemifasiyal spazm orbikularis okuli ve diğer fasiyal uyarımlı yüz kas-larında yarım yüzü tutacak şekilde tonik klonik kasılmalarla karakterizedir. İki hastalıkta semptomlar ve subjektif bozukluk açısından klinik olarak benzer olsa da, hemifasiyal spazm bazal ganglion disfonksiyonu ile ilgili değildir periferik fasiyal sinir irritasyonundan kaynaklanır(5). Distoninin medikal tedavisi güçtür. Günümüzde Botulinum

SÖZEL BİLDİRİLER

toksin tip A uygulamaları, HS ve BS içeren hiperkinetik hareket bozukluklarının birçok formları için kabul gören bir tedavidir. Günümüzde bahsedilen her iki durum için de medikal tedavilere oranla Botulinum toksin tip A uygulamalarında daha iyi sonuçlar alınmaktadır (4).

Kohortumuzun çoğunluğu HS spazm hastalarından oluşmakta idi. HS genellikle orta yaşlı kadınlarda ve 5. dekada görülür. Literatür verilerine benzer şekilde hastalarımızın %53.2'si kadın ve ortalama yaş 49.11'di. (6,7). HFS'nin en sık nedeni, beyin sapında kök giriş bölgesinde fasiyal sinir ile bu bölgedeki patolojik vasküler yapılar arasındaki ilişkidir (6). Hastalarımızda olası ek hastalık ya da iskemik vasküler bozukluk açısından yapılan sorguda %55,3 oranda ek hastalık olduğu ve bu hastalıkların %62'ı Diyabetes Mellitus, %38'i hipertansiyondu. Hastaların yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde beyin sapı ve fasiyal sinirin çıkış bölgesinde olası iskemik-vasküler ya da tümöral bir oluşum vs saptanmadı.

Hastaların Botoks tedavisi öncesinde BAS ve BDS skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hastalık tipi HS olanların tedavi sonrası BAS skorları ortalaması hastalık tipi BS olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. HS hastalarında botoks tedavisi sonrası anksiyete görülme sıklığının BS grubuna göre tedaviyle daha da azaldığı görüldü. Blefarospazmın Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) başta olmak üzere bazı psikiyatrik hastalıklarda daha fazla görüldüğü ifade edilmekle beraber hastalığın etiolojisinin ve semptomatolojisinin direk psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu kesin değildir (8). BS ve HS'da yüz kaslarında istemsiz hareketler ortaya çıkması, dolaylı olarak hastaların kişiler arası iletişimini negatif etkileyebilir ve hastada depresif duygu durum ve damgalanma düşüncesine yol açabilir (9,10). Kendini damgalama; benlik saygısında azalma ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir (10). Bir çalışmada incelenen HS hastalarında görme semptomları ve yüzde istemsiz hareketler nedeniyle sosyal inhibisyon %41 hastada gözlemlenmiş (11). Kırsal alanlarda ve geleneksel toplumlarda bazen yüzdeki bu istemsiz hareketler yanlış yorumlanacağı için hastalarda bu da bir anksiyete ve depresyon sebebi olarak ifade edilmektedir (9). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kaushik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal popülasyona göre HFS hastalarının %15-30'unda anksiyete ve depresyon skorları daha yüksek saptanmıştır (12).

Daha önce yapılan benzer çalışmalarda blefarospazm ve servikal distoni hastalarında OKB ve depresif belirtilerin daha fazla olduğundan bahsedilmiş (8,13). Ayrıca bu hastalıklarla ilgili sosyal ve fiziksel engeller altında yatan psikiyopatolojinin diğer bir sebebidir. Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm hastalarında yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş (14). Blefarospazm gurubunda psikiyatrik bulguların anlamlı olarak daha fazla gözlemlendiği görülmüş.

Çalışmamızda BAS skorunu ve BDS skorunun birinci ölçümü (tedavi öncesi) ile ikinci ölçümü (tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ve BAS ve BDS skoru ikinci ölçümde azalmıştır. Tedavi sonrası hastaların anksiyete ve depresyon skor puanlarında gerileme saptanmıştır. Ayrıca Botoks tedavisi alan hasta grubundakilerin değişkenleri arasındaki korelasyon analizlerinde hastalık süresi arttıkça yaş, tedavi süresi, BASÖ ve BDSÖ skorlarının da arttığı görülmüş olup mevcut süreç kronikleştikçe hastaneye gelme süresi uzun dönem tedavi endişesi gibi faktörlerin de anksiyete ve depresif duygu durum üzerine negatif etkisi olduğu düşünüldü. Hastalık süresinin artmasına paralel bir şekilde tedavi süresi de artıkça BASÖ ve BDSÖ skorlarında da artış görülmesi hastalığın kronikleştiği dönemde hastaların mevcut tedavide uzun süre devam etmesi ve hastalık kaygısı ile yaşamalarının bir sebep olabileceği düşünüldü. Çalışmanın negatif yönüne bakılacak olursa, hastalarda HS ve BS hastalık şiddetini kayıtlayabilmek ve tedavi yanıtını daha ayrıntılı aktarabilmek çalışmayı daha anlaşılır ve bilgilendirici hale getirebilirdi.

Sonuç: Sonuç olarak HS ve BS hastalarında anksiyete ve depresyon normal popülasyona göre daha fazla görülebilir. Bu tip hastalıklar göz ve çevresi ve yüz kaslarında istemsiz kasılmalarla ortaya çıkan hastalıklar olduğu için, hastaları hem sağlık açısından hem de sosyal kaygı açısından uzun dönemde negatif yönde etkileyip anksiyete ve depresif duygu durumu tetikleyebilir. Uzun dönemde takibi ve tedavisi iyi yapılan hastaların tedavi ile birlikte fiziksel bir iyilik hali sağlanması yanında ruhsal açıdan da hastalığa bağlı olası kaygı, endişe, anksiyete ve depresif duygu durumdan da korunmalarına imkân vermektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Kaynaklar:

1. Gülbün YÜKSEL, Figen VARLIBAŞ, Mehmet GENCER, İsmail DELİPOYRAZ, Yılmaz ÇETİNKAYA, Hülya TİRELİ Research Article Clinical and Demographic Evaluation in Hemifacial Spasm and Blepharospasm Patients Haydarpasa Numune Education and Research Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Türkiye, J.Neurol. Sci.[Turk] 300 Journal of Neurological Sciences [Turkish] 28:(3)
2. Eng-King Tan, M.D. Joseph Jankovic, M.D. Psychogenic Hemifacial Spasm The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2001; 13:380-384)
3. Sayan P.K, Topçuoğlu V, Gımsal A, Göktepe E.A. Blefarospazm, Tourette Sendromu ve Obsesif Kompulsif Bozukluk: İki Olgu Sunumu, Klinik Psikiyatri 2004;7:57-60)
4. M3 Yılsen M. Meral H. Aydemir T. Çetin S., Tiras R. Feriha Özer** HEMİFASİYAL SPAZM ve BLEFAROSPAZM OLGULARINDA BOTULİNUM TOKSİN A UYGULAMALARI (Application of Botulinum Toxin A in the Patients Hemifacial Spasm and Blepharospasm) Haseki Tıp Bülteni, 2005
5. Thiel A. Angerstein D. Dressler D. Higher Prevalence of Obsessive-Compulsive Symptoms in Patients With Blepharospasm Than in Patients With Hemifacial Spasm Andreas Broocks, Am J Psychiatry 155:4, April 1998
6. ŞanaL B, Gökalp G. Kaçar E. Parlak M. Vertebrobaziler Dolikoektaziye Bağlı Hemifasiyal Spazm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 30 (2) 137-140, 2004 137
7. Zappia JJ, Wiet RJ, Chouhan A, Zhao JC. Pitfalls in the diagnosis of hemifacial spasm. Laryngoscope 1997;107:461-5
8. Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL: Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. J Nerv Ment Dis 1992; 180:130- 132
9. Değirmenci T. Hemifasiyal spazm ve psikiyatrik komorbiditeler. Pam Tıp Derg 2022;15:375-378
10. Holubova M, Prasko J, Ociskova M, Marackova M, Grambal A, Slepecky M. Self-stigma and quality of life in patients with depressive disorder: a cross-sectional study. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:2677-2687
11. Rudzińska M, Wójcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. J Neural Transm (Vienna) 2010;117:765-772. <http://doi.org/10.1007/s00702-010-0416-5>
12. Kaushik A, Kostaki E, Kyriakopoulos M. The stigma of mental illness in children and adolescents: a systematic review. Psychiatry Res 2016;243:469-494. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.042>
13. Bihari K, Hill JL, Murphy DL: Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. Psychiatry Res 1992; 42:267-272
14. Scheidt CE, Schuller B, Rayki O, Kommerell G, Deuschl G: Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. Neurology 1996; 47

S-73

KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE İMATİNİB TEDAVİSİ KULLANIMINA BAĞLI MYASTENİA GRAVİS

ABDULLAH YILGÖR

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ABD

ÖZET

Miyastenia Gravis(MG) , nöromuskuler bileşkenin en sık rastlanılan hastalığıdır. Olguların çoğunluğu edinsel immünolojik bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. İlaça bağlı da miyastenia gravis gelişimi bilinmektedir. Biz, Kronik Myeloid Lösemi (KML) nedeni ile imatinib tedavisi alan ve myastenia gravis tablosunun geliştiği hastayı sunmayı amaçladık. Miyastenia gravis'in ortaya çıkmasına KML deki immun disregülasyonun kendisi ve imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörü kullanımı neden olabilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri KML'de etkin tedavi sağlamaktadır. Ancak oluşabilecek MG benzeri tablo gibi nadir ve ciddi yan etkilerin kullanımını sınırlandırabileceği akılda tutulmalıdır.

Giriş: Miyastenia Gravis nöromusküler bileşkenin en sık görülen hastalığıdır. Olguların çoğunluğu edinsel immünolojik bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. Klinikte fluktuasyon gösteren, yorgunlukla artan, dinlenmekle azalan semptomlar görülmektedir. MG'de en sık görülen semptomlar; çift görme, pitozis, nefes darlığı, konuşma güçlüğü, çiğneme-yutma güçlüğü, kas güçsüzlüğüdür. Bazı ilaçlara bağlı MG geliştiği de bilinmektedir ancak literatür incelendiğinde bugüne kadar imatinib tedavisi ile ilgili herhangi bir vakanın bildirilmediği görülmektedir.

Olgu Sunumu: 20 yaşında kadın hasta;1 haftadır olan, günün sonunda kötüleşen, çift görme, sağ göz kapağında düşme, son 2-3 gündür de bu şikayetlere eklenen nefes darlığı, yutma ve çiğneme güçlüğü, kollarda bacaklarda hafif güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde 1,5 aydır olan KML tanısı mevcut idi ve imatinib tedavisi başlanmıştı. İmatinib tedavisinin 3. haftasında hastanın şikayetlerinin geliştiği ifade edildi.

Hastanın fizik muayenesi hepatomegali ve splenomegali dışında normaldi. Nörolojik muayenesinde ; bilateral pre-pitozis, sağ göz de içe, aşağı ve dışa bakışta kısıtlılık ve sol gözde dışa ve içe bakışta minimal kısıtlılık dikkati çekiyordu. Boyun flexörlerinde belirgin kas güçsüzlüğü, çenede düşmesi ve 4 extremitede hafif derecede kas güçsüzlüğü mevcuttu. Beyin, orbita ve spinal MR normaldi. Göğüs tomografisi timomayı dışladı. Repetitif sinir stimülasyonu normaldi. Asetikolin reseptör antikör test sonucu pozitif. Hematolojide yapılan BCR/ABL füzyonu (phledefiya t(9:22) pozitif. Kemik iliği biyopsisi : Ki-67 proliferasyonu %80 ile uyumlu. Hastaya jeneralize seropozitif MG teşhisi konuldu.

Tedavide hastaya 0.4 gr/kg dan toplam 5 gün İVİG tedavisi ve piridostigmin tedavisi başlandı. Klinik olarak hastanın şikayetlerinde ciddi düzelme oldu. Hematolojinin önerisiyle 1 hafta sonra imatinib tekrar başlandı ancak hastanın şikayetleri tekrar başladı. Bunun üzerine imatinib tedavisi tekrar kesildi. Klinik kötüleşme olması nedeniyle piridostigmin dozu artırılıp; metilprednizolon 1 mg/kg eklendi ve 1 hafta sonra hastanın semptomları tama yakın düzeldi.

İmatinibin tekrar başlanmasıyla hastanın klinik kötüleşmesinin olması; hastada imatinibe bağlı gelişen MG tablosunun kuvvetle desteklemesine neden oldu.

Tartışma: MG veya miyasteni benzeri semptomlar ilaca bağlı gelişebilmektedir. D-penisilamin, interferon- a ,ribavirin, fludarabin, statinler, fluorokinolonlar, karbamazepin, klorokine bal1 MG olguları bildirilmiştir¹⁻³. İmatinib; KML tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörüdür. Literatür gözden geçirildiğinde; Tandutinibe bağlı klinik ve elektrofizyolojik olarak "myasteni benzeri sendrom" tanısı 6 olguda , nilotinibe bağlı 1 olguda bildirilmiştir⁴. İmatinib ve dasatinibe bağlı bugüne kadar hiç olgu bildirilmemiştir. Bizim vakamız imatinibe bağlı myastenia gravis

SÖZEL BİLDİRİLER

tablosunun geliştiği literatürdeki ilk vaka olması nedeni ile önemlidir. Tirozin kinaz inhibitörü kullanımına bağlı diğer otoimmün hastalıklar bildirilmiştir ve ilaç kesilmesi sonrasında klinik düzelmenin olduğu bizim vakamızda da olduğu gibi görülmüştür. KML hastalığı seyrindeki immün sistem bozukluğu nedeni ile de MG , timomalar, ekstrasitamik maligniteler, Lambert-Eaton Sendromu, skuamöz hücreli akciğer kanseri ve lenfoproliferatif maligniteler arasında ilişki olduğu bilinmektedir⁵. Bu sonuçlar doğrultusunda hastadaki mevcut MG tablosunun altta yatan KML ye sekonder immün disregülyasyona bağlı olabileceğide olasılık dahilindedir.

Sonuçlar: Hastamızda MG gelişimi KML ye veya imatinib kullanımına bağlı olabilir. Tirozin kinaz inhibitörleri immün sistemi etkilemektedir. İmatinibe bağlı MG bildirilmemiştir, ancak mevcut klinik şikayet İmatinibin nadir fakat ciddi bir yan etkisinde olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastada imatinib kesilince bulguların düzelmesi, tekrar başlanınca bulguların kötüleşmesi, KML 'de MG birlikteliği insidansının düşük olması bize bu vakada kuvvetle imatinibe bağlı MG i düşündürmektedir ancak bunun için daha fazla takip ve gözleme ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Rossi M, Lusini G, Biasella A et al. Pruli- floxacın as a trigger of myasthenia gravis. J Neurol Sci 2009;280:109-10.
2. de Sousa, E, Howard, J. More evidence for the association between statins and myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008;38:1085-6.
3. Rasmussen, M. Carbamazepine and miyastenia gravis. Neuropediatrics 2004;35:259.
4. David S.,Maria M, Michael N, Anargyros X. et all. Development of myasthenia gravis in a patient with chronic myeloid leukemia during treatment with nilotinib. Hematology Reports 2014; volume 6:5288.
5. Levin N, Abramsky O, Lossos A, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. J Neurol Sci 2005;237: 39-43.

S-74

PANKREAS KANSERİNDE STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

HÜSEYİN FURKAN ÖZTÜRK¹, ÇAĞKAN ERGİDEN², YILMAZ TEZCAN³

1. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ RADYASYON ONKOLOJİ KLİNİĞİ

2. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

3. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ RADYASYON ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Amaç: Pankreas duktal adeno kanseri, tedavi başarı şansının oldukça az olduğu ve 5 yıllık yaşam şansının ortalama %10 olduğu oldukça agresif bir kanser türüdür. Cerrahi uygulanmış erken evre vakalarda bile bu oranlar %25'i geçemezken, inoperable vakalarda bu oran sifıra yakındır. Opere edilemeyen vakalarda tedavi seçenekleri arasında kemoterapi ve kemoradyoterapi olmakla beraber, tedavi sonuçlarında belirgin bir ilerleme kaydedilememiştir. Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) yüksek doz radyasyonun kısa sürede, ileri tekniklerle uygulandığı bir radyoterapi şeklidir. Erken faz çalışmalarında umut vadeden sonuçlar bulunmakla birlikte, geniş çaplı çalışmalar literatürde fazla bulunmamaktadır. Çalışmamızda, bu teknikle hastanemizde tedavi edilen hastaların sonuçları paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, pankreas kanseri nedeniyle radyoterapi alan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi ve SBRT uygulanan hastalar seçildi. Definitif tedavi uygulanan hastalar ile operasyon sonrasında lokal nüks sonrası küratif yaklaşımla SBRT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce pankreas bölgesine radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Pankreasta, SBRT yöntemi ile tedavi edilen 7 hastanın medyan yaşı 65 (26,83) ve 4 (57%) hasta erkek idi. 4 hastamızda tümör yerleşim yeri pankreas başı iken diğer 3 hastamızda gövde ve kuyruk yerleşimli idi. 5 hastamızda definitif amaçlı SBRT uygulanmış iken, 2 hastamızda ise operasyon sonucunda gelişen lokal nükse yönelik bu tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalara toplam 5 fraksiyonda medyan 33 Gy (25, 40) dozunda SBRT uygulanırken, Grad 3 ve üzeri tedaviye bağlı akut toksisite kaydedilmemiştir. Tüm hastalar SBRT öncesi ve/veya kemoterapi uygulanır iken, medyan sağkalım 20 ay olarak hesaplanmıştır. Analiz anında definit amaçlı tedavi verilen bir hastamız dışında tüm hastalarımız sağ olarak takip edilmekte idi.

Sonuç: Pankreas SBRT; iyi tolere edilebilen ve cerrahi yapılamayan vakalarda konvansiyonel radyoterapi yerine umut vadeden bir tedavi yöntemidir. Faz 3 çalışmalar ile de sonuçlar desteklenmelidir.

S-75

YAŞLI HASTALARIN RADYOTERAPİ TOLERABİLİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SEDEF GÖKHAN AÇIKGÖZ¹, ÇAĞKAN ERGİDEN¹, YILMAZ TEZCAN^{1,2}

1. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ANKARA, TÜRKİYE, RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

2. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA, TÜRKİYE, RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Amaç: Radyoterapi (RT)'nin amacı, en yüksek tümör kontrolüne karşın en az normal doku hasarı oluşturmaktır. Bu nedenle, normal dokuların toleransı hedef hacime verilebilecek dozu belirler. Normal dokuların radyasyon duyarlılığı, başta vasküler komorbiditeler ve genetik yatkınlık olmak üzere farklı tümör ve hasta ile ilişkili faktörlerden etkilenir. Bu faktörlerden biri de yaş'tır. Yaşlanma mekanizmaları, kanser gelişimi ve baskılanmasında rol oynayan moleküler yolları paylaşır. Yaşlanma fizyolojik değişikliklerle de ilişkilidir. Ayrıca bu popülasyonda komorbid hastalıklar da sık görüldüğünden, bu hastaların radikal bir RT'yi tolere edemeyeceği inancı vardır. Sonuç olarak, yaşlı hastalarda çoğu zaman küratif doz yerine daha düşük tedavi dozları seçilir. Bu durumda lokal kontrol şansı azalır. Bu çalışmanın amacı; yaş ile RT toleransı arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Ankara XXX Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran ve 2011-2019 arası radikal prostatektomi sonrası yüksek risk faktörleri nedeniyle adjuvan RT veya biyokimyasal nüks sebebiyle salvaj RT uygulanmış 133 hasta verileri retrospektif incelendi. Hastalar <65 yaş (n=90) ve ≥65 yaş (n=43) olarak iki gruba ayrıldı. Takip süresince akut ve geç dönemde görülen genitoüriner, gastrointestinal ve seksüel yan etkiler yaş grubuna göre karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 24 kullanıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca değer olarak verildi. Karşılaştırmalı analizlerde Ki-kare veya Fisher testleri kullanıldı. Nonparametrik değişkenler Mann-Witney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların median yaşı 64 (46 - 82)'dü. Median takip süresi 37 (3 - 95) aydır. Hastalar, Tomotherapy cihazı ile IG-IMRT(Image Guided - Intensity Modulated Radiotherapy) tekniği kullanılarak tedavi edildi. RT dozu her iki yaş grubunda ortanca 70 Gray (59.4-74.0)'di. <65 yaş hastaların 61 (% 67.8) inde, ≥65 yaş hastaların ise 31 (% 72.1)'inde komorbide mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.61). <65 ve ≥65 yaş grubundaki hastalarda akut yan etki sırasıyla 53 (% 58.9) vs 22 (%51.2) hastada görülürken (p=0.40); geç yan etki sırasıyla 21 (% 23.3) vs 8 (% 19.5) hastada (p=0.62) görüldü ve iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm hasta grubunda yan etkilere göre subgrup analizi yapıldığında rektal yan etkiler (rektal kanama veya ağrı) akut dönemde ≥65 yaş hastalarda, <65 yaş hastalara göre anlamlı şekilde düşüktür (p=0.04). Diğer akut ve geç yan etkilerde iki yaş grubu arasında anlamlı fark yoktu. Yan etki görülen hastalar içinde subgrup analizi yapıldığında sık idrara çıkma (frequency) akut dönemde ≥65 yaş hastalarda <65 yaş hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.02). Diğer akut (Tablo 1) ve kronik (Tablo 2) yan etkilerde iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1: Yaşa göre akut yan etkiler

	<65 (n=53)	≥65 (n=22)	p
Akut Yan Etkiler			
Dizüri			
Yok	25 (%47,2)	10 (%45,5)	0,89
Var	28 (%52,8)	12 (%54,5)	
Noktüri			
Yok	48 (%90,6)	18 (%81,8)	0,29
Var	5 (%9,4)	4 (%18,2)	
Urgency			
Yok	48 (%90,6)	21 (%95,5)	0,47
Var	5 (%9,4)	1 (%4,5)	
Frequency			
Yok	47 (%88,7)	14 (%63,6)	0,02
Var	6 (%11,3)	8 (%36,4)	
Rektal Ağrı			
Yok	39 (%73,6)	19 (%86,4)	0,23
Var	14 (%26,4)	3 (%13,6)	
Rektal Kanama			
Yok	48 (%90,6)	22 (%100)	0,31
Var	5 (%9,4)	0	
Halsizlik			
Yok	53 (%100)	20 (%90,9)	0,08
Var	0	2 (%9,1)	
İshal			
Yok	48 (%90,6)	19 (%86,4)	0,68
Var	5 (%9,4)	3 (%13,6)	
İmpotans			
Yok	52 (%98,1)	22 (%100)	0,99
Var	1 (%1,9)	0	
Üriner İnkontinans			
Yok	46 (%86,8)	20 (%90,9)	0,70
Var	7 (%13,2)	2 (%9,1)	
Eretil Disfonksiyon			
Yok	49 (%92,5)	21 (%95,5)	0,90
Var	4 (%7,5)	1 (%4,5)	
Bulantı			
Yok	52 (%98,1)	22 (%100)	0,99
Var	1 (%1,9)	0	
Pelvik ağrı			
Yok	52 (%98,1)	22 (%100)	0,99
Var	1 (%1,9)	0	
İdrar Retansiyonu			
Yok	53 (%100)	21 (%95,5)	0,30
Var	0	1 (%4,5)	
Hematüri			
Yok	51 (%96,2)	22 (%100)	0,93
Var	2 (%3,8)	0	

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 3: Yaşa göre geç yan etkiler

	<65 (n=21)	≥65 (n=8)	p
Geç Yan Etkiler			
Dizüri			
Yok	12 (%57,1)	4 (%50,0)	0,97
Var	9 (%42,9)	4 (%50,0)	
Nöktüri			
Yok	20 (%95,2)	7 (%87,5)	0,48
Var	1 (%4,8)	1 (%12,5)	
Urgency			
Yok	20 (%95,2)	8 (%100)	0,99
Var	1 (%4,8)	0	
Frequency			
Yok	18 (%85,7)	7 (%87,5)	0,90
Var	3 (%14,3)	1 (%12,5)	
Rektal Ağrı			
Yok	19 (%90,5)	8 (%100)	0,95
Var	2 (%9,5)	0	
Rektal Kanama			
Yok	20 (%95,2)	7 (%87,5)	0,48
Var	1 (%4,8)	1 (%12,5)	
İmpotans			
Yok	20 (%95,2)	8 (%100)	0,99
Var	1 (%4,8)	0	
Hematüri			
Yok	16 (%76,2)	8 (%100)	0,28
Var	5 (%23,8)	0	
Üriner strüktür			
Yok	16 (%76,2)	6 (%75,0)	0,98
Var	5 (%23,8)	2 (%25,0)	

Sonuç: RT'nin akut ve geç toksisitesi açısından her iki yaş grubu arasında belirgin farklılık yoktur. Küratif dozda RT, yaşlı hastalarda da iyi tolere edilmektedir ve güvenle uygulanabilir.

S-76

GERİATRİK BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA RADYOTERAPİ/KEMORADYOTERAPİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ÇAĞKAN ERGİDEN¹, İPEK PINAR ARAL^{1,2},
GONCA ALTINİK İNAN^{1,2}, YILMAZ TEZCAN^{1,2}

1. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ANKARA, TÜRKİYE, RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

2. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA, TÜRKİYE, RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Özet:

Giriş: Araştırmamızda geriatrik baş boyun tümörü olan hastalarda küratif radyoterapi(RT) ilişkili toksisite ve sağ kalım analizi yapılacaktır. Bu hasta grubundaki RT etkinliği ve toksisitesi ile ilgili literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Method: Çalışmamızda, Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde 01.01.2009- 30.06.2022 tarihleri arasında baş boyun kanseri tanısı ile RT almış geriatrik hastalar retrospektif analiz edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası yaşlı hasta grubunda tedavi tolerasyonu, toksisitesi ve tedaviyi tamamlayabilme durumudur. Çalışmanın sekonder sonlanım noktası ise bu hasta grubunda genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS)'in değerlendirilmesidir.

Sonuçlar: Çalışmamızda, Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde 27.10.2009- 24.03.2022 tarihleri arasında baş boyun kanseri tanısı ile küratif RT almış 82 geriatrik hastanın sonuçları analiz edilmiştir. İki hastanın dosya verileri ve takip notları eksik olduğu; bir hasta primer baş boyun kanseri olmadığı, iki hasta palyatif olduğu için dışlanmıştır. Çalışmanın ortalama takip süresi 20 (aralık 1-130) aydır. Araştırmamıza dahil ettiğimiz 78 hastanın 73 (93.6 %) tedavisini tamamlamış, 5 (6.4%) tedavisini tamamlayamamıştır. Bir hasta (1.3%) tedavi esnasında ölüm görülmüştür. Tedaviyi tamamlayan 73 hasta vardır bu hastalardan 69 (94.5%)'unda tedaviye ara verilmemiştir; 4 (5.5 %) hastada ise tedaviye ara verilmek zorunda kalmıştır. Hiçbir hastada derece 4 yan etki izlenmemiştir. Takip süresi içerisinde 15 (20.5%) hasta eksitus olmuştur; 62 (79.5%) hasta sağdır (Tablo 1). Medyan

OS 10 (Aralık 1 - 130) aydır (Şekil 2). Hastaların 6 aylık sağkalımları %97.4; 1 yıllık sağkalımları

%93.1; 2 yıllık sağkalımları %91.5 ve 5 yıllık sağkalımları %72.4 'tür. Takip süresi içerisinde 13 (%16.7) hasta nüks etmiştir ve median PFS 9.3 (aralık 1-130)'aydır (Şekil 2); altı aylık PFS 98.8%; 12 aylık PFS %86.1; 2 yıllık PFS %75.5 tir (Tablo 2,3).

Sonuç: Baş boyun kanserli 70 yaş üstü hastalarda küratif amaçla kemoradyoterapi (KRT) uygulanabilir.

SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1. Hasta demografik/onkolojik verileri ve tedavi detayları

Parametreler		
Yaş	Medyan (Aralık)	76 (70-88)
Cinsiyet n(%)	Kadın	16(% 20)
	Erkek	64 (% 80)
Birincil Hastalık n(%)	Nazofarenks	5 (6.4%)
	Larinks	35 (44.9 %)
	Dudak Ve Oral Kavite	22 (28.2%)
	Hipofarenks	5 (6.4%)
	Nazal Paranasal Sinüs	2 (2.6%)
	Tükrük Bezi	9 (11.5%)
İlk Şikayet	Ses Kısıklığı	32 (41%)
	Ağız İçi Yara	14 (17.9%)
	Boyunda Şişlik	9 (11.6%)
	Diğer	26 (32.1%)
Patoloji	SCC	62 (79.5%)
	Adenoid Kistik Karsinom	4 (5.1%)
	Undiferansiye	3 (3.8%)
	Diğer	9 (11.6 %)
Biyopsi	Eksizyonel Biyopsi	22 (33.3%)
	Punch Biyopsi	22 (33.3%)
	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	16 (20.5%)
	Diğer	18 (14.9%)
Evre	Evre 1	11 (14.1%)
	Evre 2	10 (12.8%)
	Evre 3	20 (25.6%)
	Evre 4	32 (41 %)
	Nüks	4 (5.1 %)
RT Tekniği	YART	66 (84.6%)
	3D-KRT	12 (15.4%)
RT Uygulanan Toplam Doz	Medyan (Aralık)	64 (29.6 -70) Gy
Dermatit	Gözlemlenen (toplam)	10 (12.8%)
	Derece 1	6 (7.7%)
	Derece 2	2 (2.6%)
	Derece 3	2 (2.6%)
İnsomnia	Gözlemlenen (toplam)	1 (1.3%)

SÖZEL BİLDİRİLER

Parametreler		
RT ilişkili Ağrı	Gözlemlenen (toplam)	4 (5.1%)
	Derece 1	3 (3.8%)
	Derece 3	1 (1.3%)
Kilo Kaybı	Gözlemlenen (toplam)	9 (11.5)
	Derece 1	6 (7.7%)
	Derece 2	1 (1.3%)
	Bilinmeyen	2 (2.6%)
Disfaji	Gözlemlenen (toplam)	37 (47.4%)
	Derece 1	15 (19.2%)
	Derece 2	20 (25.6%)
	Derece 3	2 (2.6%)
Mukozit	Gözlemlenen (toplam)	21 (26.9 %)
	Derece 1	12 (15.4%)
	Derece 2	7 (9%)
	Derece 3	1 (1.3%)
	Bilinmeyen	1 (1.3%)
Son Durumu	Ex	16 (20.5%)
	Sağ	62 (79.5%)

Kısaltmalar: Skuamöz Hücreli Kanser(SCC) , Eksitus(Ex) , Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi(YART) , 3 Boyutlu – Konformal Radyoterapi (3D- KRT)

Tablo 2. Tedavisine devam edemeyen hastaların detayları

Vaka	Hastanın Bilgileri	Birincil Hastalık	Tedavi ve Yan Etkiler	Ara Verilme Nedeni	Nüks	Son Durumu
1	85y, E ECOG 2 155cm 54 kg	Evre 4 paranasal sinüs kanseri	RT Eksizyonel 62 Gy KT:- Surgery:- Derece 2 özofajit ve Derece 1 kilo kaybı	Son 2 fraksion (FX) genel durum bozukluğu nedenli uygulanamadı	İzlenmedi PFS: 29.8 ay	Sağ OS: 29.8 ay
2	82 y E 175 cm 67 kg	Evre 3 Oral Kavite Kanseri	Eksizyonel Biyopsi RT:46 Gy KT:- Derece 3 stomatit and özofajit, Derece 1 dermatit	Genel durum bozukluğu nedenli tedavi kesildi. Hastanın aldığı total doz ve Fx : 46 Gy, 23Fx	İzlenmedi PFS:1 ay	Sağ OS: 1 ay
3	80 y, E 167 cm 55 kg	Evre 2, Supraglot tik Larynx SCC	RT: 32 Gy Eksizyonel Biyopsi Ameliyat :- KT:-	Genel durum bozukluğu nedenli tedavi 16. Fx'da kesildi	Progresy o n	Ex OS:1 ay

SÖZEL BİLDİRİLER

Vaka	Hastanın Bilgileri	Birincil Hastalık	Tedavi ve Yan Etkiler	Ara Verilme Nedeni	Nüks	Son Durumu
4	72 y , E 179 cm 67 kg	Evre 4 Transglottik Larinks SCC	Ameliyat:+ Larenjektomi BLND Eksizyonel: 60 Gy KT:-	Ex nedeniyle son 4 Fx uygulanamadı	Tedaviye bağlı ex gerçekleşti	
5	73 y, E 165 cm 84 kg	Evre 4, Hipofarenks Kanseri	Eksizyonel biyopsi RT: 29.6 Gy Eşzamanlı KT:+ Sisplatin Ameliyat:-	Pulmoner emboli nedeniyle 14.Fx'da ex gerçekleşti		Pulmoner emboli nedenli 14.Fx'da ex gerçekleşti

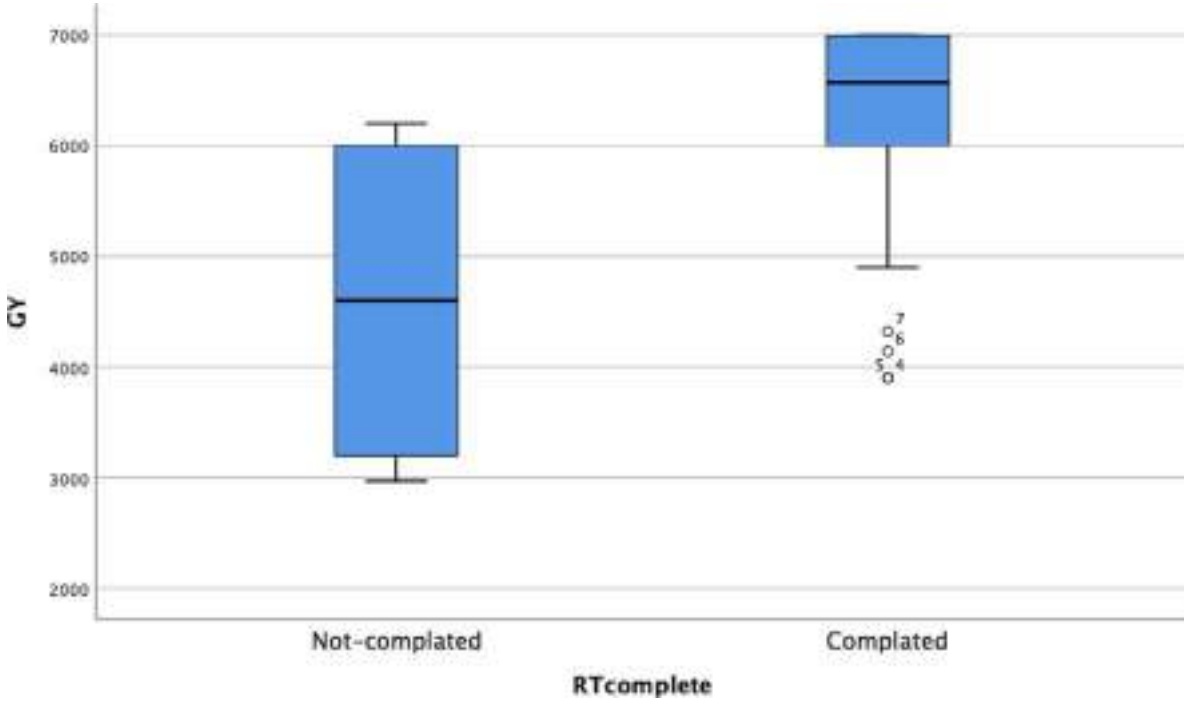
Kısaltmalar: : Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG), Fraksiyon (FX), Gray(Gy) , Bilateral Boyun Diseksiyonu(BLND) , Erkek(E), Kadın (K)

Tablo 3. Tedaviye ara verilen hastaların detayları

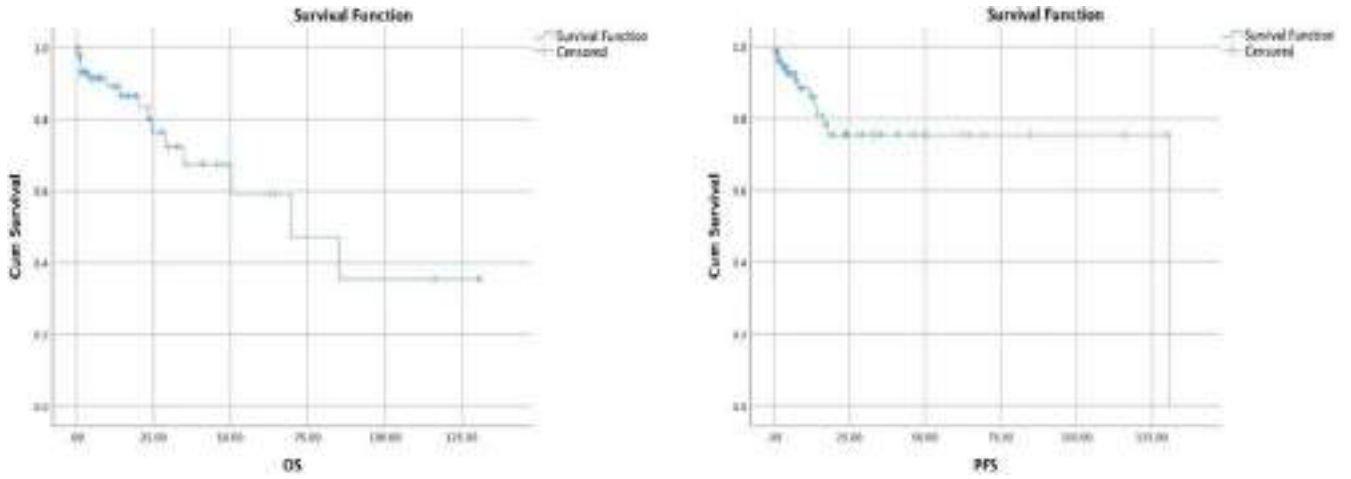
Vaka	Hastanın Bilgileri	Birincil Hastalık	Tedavi ve Yan Etkiler	Ara Verilme Nedeni	Son Durumu
1	74 y, K 160 cm 81 kg	Evre 3 Oral Kavite Kanseri Dil SCC	Eksizyonel Biyopsi RT:65.7 5 kür Sisplatin 40mg Surgery:- Derece 3 mukozit Derece 2 disfaji	Mukozit nedeniyle 5 günlük ara verdi	Nüks:İzlenmedi Sağ OS:7.3 ay
2	83 y, E 167 cm 65 kg	Evre 3, Larinks Kanseri	Eksizyonel Biyopsi RT:70 Gy 4 kür Sisplatin 50mg/ağırlık Derece 3 disfaji	Hastanın aldığı doz 44 Gy iken disfaji nedeniyle 10 günlük ara verildi	Nüks : İzlenmedi Sağ OS:3.5 ay
3	75 y, E 170 cm 73 kg	Evre 4, Hipofarenks Kanseri	Eksizyonel biyopsi RT: 70GY 2 kür Sisplatin. Anjina sonrası kemoterapi kesilmiş Derece 2 disfaji	Anjina Pektoris nedenli 10 gün ara verildi	Nüks : İzlenmedi Ex OS:9.8 ay
4	82y, K 155 cm 65 kg	Evre 2 Sol submandibuler Adenoid Kistik ca	3D-KRT ile 60 Gy Ameliyat:+ CS:+ KT:+ Eş zamanlı Sisplatin Derece 2 disfaji Derece 1 ağız kuruluğu	Cihazın arıza vermesine bağlı 5 günlük ara verildi	Nüks : İzlenmedi Sağ OS: 5 ay

Kısaltmalar : Santimetre (cm), Kilogram (kg) , Kanser (CA), Miligram (mg), Cerrahi Sınır(CS), Fraksiyon (FX), Gray(Gy) , Bilateral Boyun Diseksiyonu(BLND) , Erkek(E), Kadın (K)

SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 1. Tedaviyi tamamlayan hastalarda toplam doz daha yüksektir.



Şekil 2. Hastaların OS ve PFS için Kaplan Meier Analizinin Görşeli

S-77

ÇEŞİTLİ ÜLKELERİN YAŞLI BAKIM MERKEZLERİ İÇİN HAZIRLANAN PANDEMİ YÖNETİM KILAVUZLARININ FARK VE BENZERLİKLERİ

FERHAT ÇETİN¹, GAYE ÖZ ESMERAY²,
MOHAMMED RAHMAN³, KENAN EVREN ÖZTOP⁴

1. NB KADIKÖY HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL, TÜRKİYE
2. GAYA BAKIM ÜNİTELERİ, MUDANYA ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL; BURSA, TÜRKİYE
3. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ, NEFROLOJİ BİLİM DALI, SAKARYA, TÜRKİYE
4. ACIBADEM KADIKÖY HASTANESİ, ACİL TIP KLİNİĞİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Amaç: 2022 yılı başında, çoğu ülkede aşılama çalışmalarıyla bağışıklık oranlarında sağlanan artış ve COVID19 etkeninin Omicron varyantı dünya genelinde hakimiyet kazanması ile hastalığın morbidite ve mortalitesinde göreceli azalma izlenmiştir. Bu nedenle pandemi kısıtlama ve önlemlerinde yeni düzenlemeler yapılmıştır. Bu çalışmada, COVID pandemisinin ikinci yılı dolarken yaşanan normalleşme sürecinde çeşitli ülkelerin almış olduğu idame önlemlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için internet arama motorlarında İngilizce, Arapça ve Almanca dillerinde arama yapılarak ülkelerin sağlık otoriteleri yada yaşlı bakımevlerinin yönetiminden sorumlu resmi kurumlarca yayınlanmış, haziran 2022 itibariyle yürürlükte olan pandemi yönetim kılavuzları bulundu. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 8 ocak 2021 tarihli "Uzun dönem bakım merkezlerinde COVID 19 ilişkili enfeksiyon önleme ve kontrol kılavuzu" baz alınarak ülkelerin yaşlı bakımı, tesis yönetimi ve bakım veren personele yönelik süreçleri açısından farklılık ve benzerlikleri arandı. DSÖ ve Türkiyekılavuzlarına ek olarak Haziran 2022 itibariyle yaşlı bakım merkezlerinde pandemi yönetimi konusunda internet ortamında ulaşılabilen tam metinli kılavuzu olan ülkeler Avrupa kıtasında Almanya, Birleşik Krallık, İrlanda ve İsviçre; Amerika kıtasında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada; Orta Doğu ve Afrika bölgesinde Arabistan, Katar, Kuzey Irak ve Birleşik Arap Emirlikleri; Okyanusya bölgesinde Avusturalya ve Yeni Zelanda olarak saptandı. Kılavuzlar, yeni sakin kabul kriterleri, pandemi önlemlerine dair hizmet içi eğitim standartları, kişisel koruyucu ekipman kullanım kuralları, aşılama ve ziyaret politikaları, bakımevi şartlarında COVID tanı ve tedavi yönetimi başlıklarında raporlandı ve rapor çevirileri araştırmacılar tarafından çaprazlama olarak teyid ve kontrol edildi. Kılavuzların her birinin yayınlanma tarihinden üç ay öncesine ait DSÖ'ne bildirilen vaka ve ölüm sayıları ortalamaları, ilgili web sayfasından saptandı. Bu raporlara uygun olarak oluşturulan tablo üzerinden sözel yorumlama yapılarak kılavuzlar arası fark ve benzerlikler değerlendirildi.

Bulgular: Kurumlara yeni sakin kabulünde, klinik belirti ve temas varlığı, COVID tarama testleri ve şartlar uygunsa tekli odada izolasyon önerileri ülke kılavuzlarına göre değişiklik göstermektedir. Tüm kılavuzlarda hizmet içi eğitim kuralları tariflenmekle beraber, DSÖ'nün kurumlarda tek görevi eğitim olan bir sorumlu ilan etme önerisi sadece ada ülkeleri (İrlanda, Avusturalya ve Yeni Zelanda) kılavuzlarında rağbet görmüştür. Semptomatik personelin işe gelmemesi konusunda tüm kılavuzlar mutabikken, uygulamada kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur. COVID + personelin iyileşme sonrası işe dönüş kriterleri kılavuzlar arasında belirgin olarak farklılık göstermektedir. Pandemi döneminde kurum sakinlerinin klinik bulgular açısından özenli takibi ve günlük izlemi tüm kılavuzlarda ortak tarama kriteri olarak görülmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada çeşitli ülkelerin yaşlı bakım merkezlerine yönelik hazırlanmış olduğu pandemi kılavuzlarında yerel farklılıklar olmasının, hizmet sunum ve denetlemesini yapan kurumlara, coğrafi faktörlere ve pandemiden etkilenme oranlarına göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Sosyo-kültürel ve ekonomik faktörler, bakımevi yönetim ve kuruluş şartlarını belirleyen temel prosedürler, toplumsal yaşlılık ve kurumsal bakım kültürü algısındaki değişiklikler gibi diğer faktörlerin bu kararları etkileyip etkilemediğine yönelik ek araştırmalar, kılavuzlar arasındaki farklılıklar hakkında bunlara ek faktörler de ortaya koyabilir. Yaşlı bakımında önemli yeri olan sosyal hizmetlerin yönetimi ve kurumsal bakım hizmetlerinin düzenlenmesi konularında alınan her kararda bu ve benzeri değişkenlerin göz önüne alınması, yerel kural koyucular için önem taşımaktadır.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-78

AYAK BİLEĞİ SPOR YARALANMALARINDA MR GÖRÜNTÜLEME

UMUT HASAN KANTARCI

İZMİR KAVRAM MESLEK YÜKSEKOKULU TIBBİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Ayak bileği yaralanmaları tüm spor yaralanmalarının %21'ini oluşturmaktadır ve sporcularda en sık yaralanan eklemdir[1]. İntraartiküler ve ekstraartiküler yapıların yaralanmaları çoğunlukla birlikte görülmektedir. Bu nedenle yaralanmaların klinik bulguları spesifik olmayıp birden fazla dokuya ait olabilmektedir.

Ayak bileği yaralanmalarında direkt grafi ilk seçilen görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda MR görüntülemenin sıklığı ulaşılabilirliğin ve görüntü kalitesinin artması ile birlikte artış göstermiştir. MR görüntüleme tüm anatomik yapıların değerlendirilmesi olanağı sunması özelliği ile röntgen ve ultrasona göre üstündür.

Bu derlemede ayak bileği anatomisi ve sporcularda ayak bileğinde sıklıkla karşılaşılan patolojilerden bahsetmek amaçlanmıştır.

MR İNCELEME TEKNİĞİ:

Manyetik rezonans görüntülemede kullanılan sekanslar merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Sagittal T1 Spin Eko, Sagittal Fatsat PD Spin Eko, Koronal T1 Spin Eko, Koronal T1 Fatsat Spin Eko, Aksiyel T1 Spin Eko, Aksiyel PD Fatsat Spin Eko ve kırıkdağ görüntüleme sekansları temel kullanılan MR sekanslarıdır[2,3]. İncelemlerde sagittal, aksiyel, koronal planda alınan kesitler ve 3D görüntüler kullanılmaktadır[4].

KIKIRDAK DOKU:

Talus çatı kesiminde, eklem yüzeyinde yerleşim gösteren osteokondral lezyonlar çoğunlukla posttravmatik olup; kronik ağrı, tekrarlayan sinovit atakları veya intraartiküler serbest fragmana bağlı olarak klinik bulgular vermektedir[5].

Osteokondral lezyonların evrelemesinde MR artrografi yöntemi kullanılmaktadır[6].

Evre I: Subkondral kemik kompresyonu (ilik ödemi)

Evre II

IIa: Subkondral kist

IIb: Fragmanın tam olmayan ayrılması

Evre III: Tam ayrılma ancak yer değiştirme yok

Evre IV: Yer değiştirmiş fragman

Ayak bileğinde kırıkdağ dejenerasyonu subtalar, talonaviküler, navikulokuneiform eklemlerde de görülebilmektedir ve bunlar da sıklıkta travma sonrası gelişen patolojilerdir[7].

Osteokondral lezyonların tedavisinde kırıkdağ dokunun debridmanı, artroskopik dril, otogreft, mozaikplasti, retrograd dril yöntemi gibi yöntemler uygulanmaktadır.

KEMİK DOKU:

Sporcularda ayak bileği kırıkları çoğunlukla avülzyon kırıkları, lateral talar çatı kırıkları, anterior kalkaner proses kırıkları ve 5. metatars taban kırıklarını içermektedir[8]. Yapılan bazı çalışmalar saptanan kırıkların %50'sinin aşırı

SÖZEL BİLDİRİLER

kullanım yaralanmalarına bağlı olduğunu göstermektedir. Bu kırıklarda röntgen görüntüleri sıklıkla erken evrede normal veya şüpheli ince bir hat olarak görülmekte ve bu nedenle MR görüntüleme kırık tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Stres kırıkları koşucularda tibiada ve fibulada, ayak kemiklerinde veya ayak bileği bölgesinde görülmekte olup MR görüntülerde kemik iliği ödemi erken safhada saplanan ilk bulgudur[9]. MR'da saptanan erken evredeki kemik iliği ödemi kırık açısından sintigrafi ile benzer sensitiviteye sahip olup röntgen veya BT'ye göre daha yüksek sensitivitededir. MR görüntülerde kırık hattı çoğunlukla ödem alanı içerisinde düşük sinyalli hat olarak görülmektedir. MR'da subkortikal saptanan kemik iliği ödemi ise çoğunlukla tendon-ligament patolojileri ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

LATERAL LİGAMENTLER:

Ayak bileğinde interosseöz tibiofibular bağ ile birlikte anterior ve posterior inferior tibiofibular bağlar, distal sindesmozu oluşturur. Aksiyel MR görüntülerinde, distal fibulanın medial kenarı anatomik referans olarak kullanılmakta olup distal fibulanın medial kenarı düz görüldüğünde, görünen bağlar ön ve arka tibiofibular bağlardır[10]. Tibiofibular bağlar oblik bir seyir gösterir ve ardışık aksiyel görüntülerde görülebilir. Posterior tibiofibular ligamanın alt kenarı, talusun trokleasinin lateral kenarı için bir artiküler labrum oluşturmaktadır. Bazı yazarlar, posterior tibiofibular ligamanın bu derin alt bileşenini transvers tibiofibular ligaman olarak adlandırılan ayrı bir bağ olarak tanımlarken diğerleri bunun ayrı bir bağ olarak kabul edilemeyeceği sonucuna varmaktadır[11]. Sindesmoz yaralanması en sık olarak dış rotasyon veya hiperdorsifleksiyon sonucu oluşur. Akut durumdaki görüntüleme bulguları ligamanlarda bozulma olsun veya olmasın sindesmoz ödemini ve kronik dönemde ödem olmaksızın sindesmozun bozulmasını veya yeniden şekillenmesini içerir. Çoğunlukla anterior talofibular bağ yaralanması eşlik etmektedir. Ayak bileği burkulması olan hastalarda sindesmoz yaralanması daha geç spor geri dönüş ile ilişkilendirilmiştir. r[12]. Aksiyel MR görüntülerinde malleol fossadaki girinti nedeniyle distal fibulanın medial kenarı oblik olduğunda görünen bağlar anterior ve posterior talofibular bağlardır. Posterior talofibular bağ, bağ lifleri arasındaki normal yağ bölgeleriyle ilişkili olarak homojen olmayan bir görünüm sergiler. Kalkaneofibular bağ, fibula ucundan peroneal tendonların derinliklerine ve posterolateral kalkaneusa kadar uzanır. Anterior talofibular bağ en sık yaralanan ayak bileği bağıdır[13]. Çalışmalarda kalkaneofibular bağ bozulması subtalar eklem instabilitesi ile ilişkisini göstermiştir ve ayak bileği eklemi instabilitesi çoğunlukla anterior talofibular ligament koptuğunda görülebilmektedir[14]. Yaralanmış bir bağıın görüntüleme bulguları arasında tam veya kısmi devamlılık kaybı, bağ içinde artan sinyal yoğunluğu veya bağıın düzensizliği veya dalgalanması bulunur. Ligament yaralanmalarının yaklaşık %80 ila %85'i, fonksiyonel rehabilitasyonla konservatif olarak tedavi edilirken, cerrahi genellikle tekrarlayan instabilite veya yeniden yaralanması olanlar için değerlendirilmektedir. Cerrahi onarım yöntemleri, yırtık bağıın lateral malleol veya talusa yeniden bağlanması veya bağıın bir tendon grefti; en yaygın olarak peroneus brevis tendonu ile yeniden yapılandırılmasını içerir ve instabiliteyi azaltmak hedeflenmektedir.

ANTEROLATERAL SIKIŞMA:

Sporcularda tekrarlayan ayak bileği inversiyon yaralanmaları sonucunda çoğunlukla anterolateral sıkışma tablosu gelişmektedir[15]. Kronik ayak bileği ağrısı, dorsifleksiyonda zorlanma temel semptomlardır. Anterior talofibular ligament kalınlaşması, skar dokusu oluşumu, anterolateral oluk oluşumu MR ile saptanabilmektedir. Tedavide çoğu zaman fizik tedavi ve anti-inflamatuar ilaçlar yeterli olmaktadır. Tedaviye dirençli vakalarda debridman gerekebilir.

MEDIAL BAĞLAR:

Medial kollateral bağ veya deltoid bağ bileşiminde farklıklar göstermektedir. Yüzeysel deltoid ligamentin başlıca lifleri arasında tibiospring, tibionavikular, tibioalcaneal ve yüzeysel posterior tibiotalar ligamentler bulunur. Bir anatomik çalışmada, tüm ayak bileklerinde sadece tibiospring ve tibionavikular ligamentler mevcut olduğu saptanmıştır[16]. Deltoid ligamentin derin bileşeni anterior tibiotalar ve derin posterior tibiotalar bağları içermektedir. Posterior talofibular bağa benzer şekilde, derin deltoid bağ MR'da homojen olmayan bir görünüm sergiler, bu da anatomik diseksiyonda bağ lifleri arasındaki normal yağ ile korelasyon göstermektedir[17]. Deltoid bağ yaralanması ayak bileği kırığı olan hastaların %10 ila %36'sında görülmektedir. Diğer bağlara benzer şekilde, deltoid

SÖZEL BİLDİRİLER

bağ yaralanmasının MRG bulgularında artan sinyal yoğunluğu, kısmi veya tam bozulma veya liflerin dalgalı görünümünden bahsedilebilir. Eşlik eden avulsyon kırıkları medial malleolde veya talusta olabilmektedir[18]. Bazı çalışmalarda ayak bileği stabilitesi için deltoid ligamanın cerrahi olarak rekonstrüksiyonunun gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır. Medial ayak bileği instabilitesi için cerrahi medial ligamanların ve gerekirse lateral ligamanların rekonstrüksiyonu ve ilerleyici deformite veya uzamış valgus dizilimi durumlarında kalkaneal osteotomi de içerebilmektedir.

POSTEROMEDİAL SIKIŞMA:

Ciddi ayak bileği burkulmasından sonra talusun medial duvarı ile medial malleol posterioru arasında gelişen skar dokusu özellikle plantar fleksiyon ve inversiyon hareketi sırasında kronik ağrı ve lokalize hassasiyete neden olabilmektedir[19]. Oluşan bu skar dokusuna bağlı gelişen tabloya posteromedial sıkışma denmektedir ve bunun nedeninin derin posterior deltoid ligamentin talus ve medial malleol arasında sıkışmasına bağlı yaralanması olduğu düşünülmektedir.

SPRING ve BIFURCATE LİGAMENTLER:

Spring ligament superomedial kalkaneonaviküler ve inferior kalkaneonaviküler ligamentin birleşmesinden oluşur ve talusu asıcı görevi vardır. Literatürde Spring ligamentin üçüncü kısmının kalkaneal faset ve naviküler tuberositas arasındaki ligament olduğunu da yorumlanmıştır. Deltoid ligament ve posterior tibial tendonu Spring ligament ile doğrudan tutunmaktadır. Superomedial kalkaneonaviküler ligamentin yük taşıma işlevini görürken inferior kalkaneonaviküler ligament ise esas olarak gergin bir yapıya sahiptir [16]. Posterior tibial tendon yetmezliği durumlarında genellikle Spring ligament hasarı gelişir. Spring ligamentin cerrahi rekonstrüksiyonu, genellikle, peroneus longus tendonundan bir tendon grefti kullanılarak ve posterior tibial tendonun onarımı ile birlikte gerçekleştirilir. Spring ligament rekonstrüksiyonunun kazanılmış düz tabanlık deformitesinin düzeltilmesinde ve yürüme fonksiyonunun iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bifurcate ligament kalkaneusun anterior prosesinden naviküler ve küboid kemiklere doğru uzanım gösterir ve inversiyon-plantar fleksiyon hareketlerinde gergindir. İnversiyon yaralanmalarında avulsiyon fraktürü anterior kalkaneal proses seviyesinde bifurcate ligamentin tutunma yerinde gerçekleşir[20]. Bu tablo radyolojik olarak çoğunlukla gizli kalmakla birlikte MR görüntülerde kemik iliği ödemi olarak saptanabilmektedir. Plantar fasyanın lateral bandının cerrahi olarak genişletilmesi bifurcate ligament üzerindeki direncinin azalmasına neden olmaktadır.

PERONEAL TENDONLAR:

Ayak bileği burkulmalarında peroneal tendon patolojileri sıklıkta karşılaşılmaktadır; ancak lateral bağ yaralanmalarından klinik olarak ayrımı zordur. Peroneal tendon yaralanmaları kronik lateral ayak bileği ağrısı ve instabilitesinin nedeni olabilmektedir[21]. Akut yaralanmalar parsiyel ya da tam kat yırtıkları içermektedir ve avulsyon kırıkları veya sublüksasyonlar eşlik edebilmektedir. Kronik yaralanmalar tendinozis veya esneme yaralanmaları şeklinde saptanmaktadır. Peroneus brevis tendonu için fibular oluk düzeyinde hipovasküler bir alan olduğu ve bunun tendinozis için predispozan bir faktör olduğu literatürde tartışma konusu olmuştur. Peroneus brevisin düşük dereceli yırtıkları için cerrahi müdahale debridman veya onarımı içerirken, daha yüksek dereceli yırtıklarda hasarlı tendonun tenodes ile peroneus longusa rezeksiyonu yapılmaktadır[22]. Peroneus longus yaralanmaları arasında akut yırtılma, tendinozis veya kronik yırtıklar bulunur. Diğer tendonlarda olduğu gibi, MRG'de kısmi yırtılma, kalınlaşma ve heterojen sinyal yoğunluğu olarak görülürken, tam yırtıklar tendonun süreksizliğini gösterir. Peroneal tendon kılıfındaki sıvı, genişlemiş bir peroneal tüberkül veya peroneus brevis yırtığı gibi ek bulgular genellikle peroneus longus yırtıkları ile ilişkilidir. Peroneal tendon sublüksasyonunun temel önleyicisi superior peroneal retinakulumdur. Retinakulum yaralanması genellikle lateral ayak bileği bağ burkulmaları ile ilişkilidir[22]. Superior peroneal retinakulumun yumuşak doku rekonstrüksiyonu, posterior distal fibuladan periosteal flep kullanımı gibi çeşitli tekniklerle gerçekleştirilir. Ameliyat sonrası veya travma sonrası skar dokusu bazen peroneal tendon kılıfının veya sural sinirin sıkışmasına neden olabilir. Peroneus quartus, hastaların yaklaşık %7'sinde bulunan bir aksesuar kاست. Peroneus brevis kasından kaynaklanır ve kalkaneusun retrotroklear çıkıntısına yapışır. Varlığı genellikle insidantel olarak saptanır ancak peroneus brevis'in uzunlamasına yırtılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

SÖZEL BİLDİRİLER

TARSAL TÜNEL SENDROMU:

Tarsal tünel, ayak bileği posteri medialinde FHL ve FDL tendonları arasında yerleşim göstermektedir ve posterior tibial arter, ven ve tibial siniri içermektedir[23]. Ağrı ve hassasiyet tibial veya plantar sinirin basıya uğraması nedeniyle gerçekleşmektedir. Kırıklar, fleksör tendon yaralanmaları ve yırtıkları, ganglion kistleri, aksesuar kaslar ve osteofitler tarsal tünel sendromuna neden olabilmektedir. Tibial ve plantar sinir basıları MR görüntülerde saptanabilmektedir.

POSTERİOR SIKIŞMA:

Posterior sıkışma ayak bileğinin arka yüzünde plantar fleksiyon hareketinde ağrı ile kendini gösteren klinik bir tablodur. Akut yaralanmalarda veya kronik tekrarlayan yaralanmalar sonucunda gelişebilir ve bale dansçıları arasında yaygındır[24]. Olguların üçte ikisinde os trigonum saptanmıştır. MR bulguları sinovit, subtalar eklem posteriorunda artan T2 sinyal artışı, FHL tendon kılıfında tenosinovit ve ayak bileği posteorunda kalınlaşmayı içermektedir. Çoğu hasta ameliyatsız tedavi edilebilmektedir. Tedaviye dirençli vakalarda os trigonumun cerrahi eksizyonu, sinovit ve FHL tendonu debridmanı etkili tedavi yöntemleridir.

EKSTANSÖR TENDONLAR:

Anterior tibial tendon (ATT) lateral tibia ve interosseöz tibiofibular ligament ön yüzünden köken alır ve medial cuneiform ile 5. metatars tabanına tutunur. Bu tendon dorsifleksiyon ve inversiyon hareketlerinden sorumludur. Ekstansör hallucis longus tendonu fibula ve interosseöz ligamentten orijinal alır ve 1. parmak distal falanks kesimine tutunarak dorsifleksiyon ve ekstansiyon yaptırır. Ekstansör digitorum longus tendonu lateral tibia ve proksimal fibulada köken alır ve 2-5. orta ve distal falanklara tutulur; dorsifleksiyon ve ekstansiyondan sorumludur. ATT hasarı nadirdir ve ayak dorsal yüzü laserasyonları ya da akut plantar fleksiyon travmaları sonrasında gerçekleşir[25]. Tendon hasarları tendonda kalınlaşma, artmış sinyal intensitesi veya bütünlük kaybı olarak saptanır. ATT hasarı çoğunlukla tutunma yerinden 3 santimetre içerisinde gerçekleşir. Cerrahi tedavi akut yırtıklardan sonra uç uca anastomoz veya tendon transferi şeklindedir.

SİNÜS TARSİ:

Tarsal sinüs subtalar eklem anterolateralinde üste talus altta kalkaneus ile sınırlanan koni şeklindeki bölgedir. Tarsal sinüs içerisinde interosseöz talokalkaneal ligament, servikal ligament, derin peroneal sinir dalları, anterolateral malleol arter dalları ve lateral tarsal arter dalları, venöz pleksus, medial,intermediate ve lateral ekstansör retinakulum lifleri bulunmaktadır.

Tarsal sinüs içerisinde yerleşim gösteren ligament yapıları talokalkaneal eklem stabilitesinde sorumludur. Tarsal sinüs sendromu ayak anterolateral bölgesindeki dirençli ağrı ve ayak instabilitesi olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla ayak inversiyon yaralanmaları sonrasında yetişen ligament hasarına bağlı gelişen bir tablodur. Diğer nedenleri sinüs içerisinde saptanan ganglion kistleri, posttravmatik venöz fibrozis ve sinir hasarı olarak tanımlanmıştır[26]. Artroskopik subtalar sinovektomi, sinüs tarsi denervasyonu, steroid enjeksiyonları gibi tedaviler uygulanmaktadır.

ANTERİOR SIKIŞMA:

Distal tibia'nın ön yüzünde ve talus dorsal yüzünde görülen osteofitler anterior sıkışma bulgularının temel nedenidir[27]. Ayak bileği ön yüzündeki yumuşak dokunun tibia ve talus arasında dorsifleksiyon da sıkışması ağrıya neden olmaktadır. Osteofit ve yumuşak doku ödemi MR ile gösterilebilmektedir. Saptanan osteofitlerin ve fibrotik yumuşak dokunun cerrahi olarak çıkartılması tedavide kullanılan yöntemlerdir.

LISFRANC LİGAMENTİ:

Lisfranc ligamenti medial kuneiformdan 2.metatarsın medial tabanına kadar uzanır ve biyomekanik olarak medial tarsometatarsal eklem en güçlü stabilize edici ligamentidir. Lisfranc ligamenti dorsal, plantar ve interosseöz bileşenlerden oluşur. Lisfranc ligamentinin yaralanması orta ayak travmasından sonra meydana gelir ve sporcularda sık görülür. Radyografiler ikinci tarsometatarsal eklemde diyastaz gösterdiğinde, Lisfranc ligament yaralanmasından şüphelenilmelidir[28]. Radyografik bulgular genellikle belirsizdir ve bu durumda MRG, Lisfranc bağ

SÖZEL BİLDİRİLER

yırtıklarını belirlemede yararlıdır. Onarım yöntemleri, kapalı redüksiyon veya en yaygın olarak Kirschner teli veya kortikal vida fiksasyonu ile cerrahi stabilizasyonu içerir.

PLANTAR FASYA:

Plantar fasya kalkaneusun plantar-anterior yüzüne tutunan, fleksör digitorum brevis kasının plantar kenarına bitişik seyreden ve her parmağa lifler gönderen fibröz bir aponevrozdur. Lifler arasında birbirine bağlanan enine fasiküller mevcuttur. Yüzeysel enine metatarsal bağlar ve fleksör digitorum brevis tendonlarının da plantar fasyaya uzanımları vardır. Kalkaneus ile beşinci metatarsın tabanı arasında uzanan daha küçük plantar fasya bandları da görülmektedir[29]. Atletlerde bazen plantar fasyanın akut yırtılması görülebilmektedir. Bu olgularda genel olarak cerrahi onarım yapılır. Kronik dejenerasyonu plantar fasiit olarak adlandırılmıştır. Plantar fasiit, MR'da kalınlaşma, heterojen görünüm ve artan sinyal yoğunluğu olarak kendini gösterir. Sporcularda semptomatik gerilemenin dejenere plantar fasyanın cerrahi olarak serbest bırakılması ile gerçekleştirildiğinde daha hızlı olduğu bildirilmiştir.

AŞİL TENDONU:

Aşil tendonu gastrokinemius ve soleus kaslarının ve az bir miktarda plantaris kasının tendonlarının bileşkesi ile oluşur. Aşil tendonu vücudun en güçlü tendonu olup vücut ağırlığının 10 katına kadar yüklere direnç gösterebilmektedir. Aşil tendonunun kronik dejenerasyonu, tekrarlayan mikrotravmanın bir sonucu olduğu düşünülen bir aşırı kullanım durumudur. Literatürde lokal inflamasyonun aşil tendinozundan kaynaklanan ağrıya katkıda bulunduğunu öne sürmektedir, ancak tendon biyopsileri, dejenere olmuş tendonlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmadığını göstermektedir [30]. Kantitatif radyoizotop çalışmaları, tendonun orta kısmında (insersiyonun 3 ila 6 cm proksimalinde), tendonun geri kalanına kıyasla intravasküler hacmin azaldığını göstermiştir. Bu durum azalmış kan akışının tendon hasarı gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir[30]. Bununla birlikte, mikrovaskülatür ve biyopsi örneklerinin doppler ultrason değerlendirmesi, dejenere olmuş tendonlarda yüksek yoğunlukta kan damarı göstermiştir ve bu durum anjiyojenik faktörlerin ekspresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü, dejenere aşil tendonları tarafından yüksek oranda salgılanırken, normal tendonlarda miktarı düşük olarak saptanmıştır. MR 'da tendon kalınlaşması, retrokalkaneal sıvı, peritendinöz sıvı/ödem, tendon liflerinin kısmen veya tamamen kopması veya tendon içinde fissür veya sıvı sinyal yoğunluğu görülmektedir. Tendinozis tedavisi çoğu durumda konservatiftir. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen durumlarda tendonun cerrahi debridmanı yapılmaktadır. Aşil tendon yırtığı durumunda, bazen FHL veya peroneus brevis'ten tendon büyütme ile cerrahi onarım yapılır. Haglund sendromu, retrokalkaneal bursa ve yüzeysel bursanın mekanik olarak tetiklenen iltihaplanmasından kaynaklanan, topuğun ağırlı bir durumudur[31]. Konservatif tedavinin yeterli olmadığı durumlarda klinik sonucun kısmen rezeke edilen kemik miktarına bağlı olduğu görülmektedir.

FLEXOR TENDONLAR:

Ayak bileği fleksör tendonları posterior tibial tendon (PTT), fleksör digitorum longus tendonu (FDL) ve fleksör hallucis longus tendonudur (FHL). PTT, interosseöz tibiofibular ligamanın, tibia ve fibula'nın posterior yönünden kaynaklanır ve naviküler kemiğe, küneiform kemiklere ve ikinci ila dördüncü metatarslara tutunur. Spring ligament, beşinci metatarsal tabanı, fleksör hallucis brevis ve peroneus longus tendonunda da PTT tutunma bölgeleri bulunmuştur. Mevcut olduğunda, aksesuar naviküler kemik de PTT'nin tutunma yerlerinden biridir. Aksesuar naviküler kemik genellikle PTT tendinozu ile ilişkilidir ve sıklıkla aksesuar naviküler ve sinkondroz içinde granülomatöz inflamasyon, fibrozis ve kıkırdak yıkımı ile ilişkili artan MR sinyal yoğunluğu saptanır.

PTT'nin temel işlevlerinden birisi basınç merkezini öne kaydırma olup PTT yetersizliği durumunda ayak arka kesiminde anormal yüklenmeden dolayı düz taban deformitesinin geliştiği biyomekanik olarak gösterilmiştir.

PTT yaralanması veya tendinoz en sık olarak retromalleolar bölgede meydana gelir[32]. Tendinozun MRG görünümü, tendon kalınlaşmasını ve artan sinyal yoğunluğunu içerir. Kısmi yırtılma, liflerde kısmi bozulma veya uzunlamasına bir ayrılma ile kalınlaşma ve homojen olmayan bir görünüm olarak ortaya çıkar ve tam yırtılma, liflerde bozulma ve dalgalı bir görünüm olarak kendini gösterir. PTT'nin cerrahi onarımı, genellikle distal kalkaneal osteotomi ve lateral uzatma prosedürü ile birlikte gerçekleştirilen, FDL tendonu ile uçtan uca anastomozu veya

SÖZEL BİLDİRİLER

yan yana güçlendirmeyi içerebilir. PTT'nin tenosinoviti, lokal mekanik faktörler veya aşırı kullanım, seronegatif spondiloartropatiler veya romatoid artritten kaynaklanabilir. MRG'de tenosinovit, tendonun anormal sinyali veya morfolojisi olsun veya olmasın, tendon kılıfı içinde sıvı olarak kendini gösterir. İlk tedavi genellikle dinlenme ve anti-inflamatuar ilaçları içerir, ancak seronegatif hastalık ortamında ilk 6 haftada cerrahi debridman yapılabilir. FDL posterior tibiadan kaynaklanır ve 2-5. distal falankslarının tabanlarına yapışır. FDL, lateral dört parmağın plantar fleksiyonunu sağlar. FHL posterior fibuladan köken alır, posterior talar çıkıntısının lateral ve medial tüberkülleri arasında, sustentakulum tali'nin plantar yüzündeki bir oluk boyunca ilerler ve ayak başparmağı distal falanksının tabanına yapışır. FHL, ayak başparmağının plantar fleksiyonunu sağlar. Henry düğümü olarak adlandırılan FDL ve FHL tendonlarının anatomik çapraz yeri, iki tendon arasındaki ara bağlantıların olduğu yerdir. Diğer tendonlarda olduğu gibi, tendinoz, kısmi veya tam yırtılma, tenosinovit veya ossifikasyon dahil olmak üzere fleksör tendonlarda sporla ilgili çok çeşitli bozukluklar görülebilir[33]. Asemptomatik hastalarda FHL tendon kılıfı içinde az miktarda sıvı görülebilir. PTT'ye benzer şekilde, FDL veya FHL tendonlarının tenosinoviti, tendon anormalliği olan veya olmayan tendon kılıfı içinde sıvı olarak kendini gösterir. Travma veya ameliyattan sonra tendon kılıfı veya retinakulumdaki skar dokusu klinik bulgulara neden olabilir.

Sonuç: MRG, eklem kırıkdağının, kemiklerin, bağların, tendonların, sinirlerin ve vasküler yapıların doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Yeterli değerlendirme için ayak bileği anatomisinin ve görüntüleme bulgularının tam olarak anlaşılması gereklidir. MRG, yaralanmanın kapsamını ve ilişkili yaralanmaların varlığını değerlendirerek tedavi planlamasında yol göstericidir.

Referanslar:

1. Khor YP, Edin M, Edin M, et al. The Anatomic Pattern of Injuries in Acute Inversion Ankle Sprains A Magnetic Resonance Imaging Study. 2013;:1-5. doi:10.1177/2325967113517078
2. Tuite MJ. MR imaging of the tendons of the foot and ankle. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2002;6. doi:10.1055/s-2002-32358
3. Weber MA, Wünnemann F, Jungmann PM, et al. Modern Cartilage Imaging of the Ankle. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* Published Online First: 2017. doi:10.1055/s-0043-110861
4. D.N. S, S. G, K. M. Plain MR and MR arthrography assessment of osteochondral lesion of talus with clinical correlation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2016;60:185. doi:http://dx.doi.org/10.1111/17549485.12520
5. You JY, Lee GY, Lee JW, et al. An osteochondral lesion of the distal tibia and fibula in patients with an osteochondral lesion of the talus on MRI: Prevalence, location, and concomitant ligament and tendon injuries. *American Journal of Roentgenology* 2016;206:366-72. doi:10.2214/AJR.15.14861
6. van Dijk PAD, van Dijk CN. Osteochondral lesions of the talus. *Sports Injuries of the Foot and Ankle: A Focus on Advanced Surgical Techniques* 2019;:133-9. doi:10.1007/978-3-662-58704-1_12
7. Schmid MR, Pfirrmann CWA, Hodler J, et al. Cartilage lesions in the ankle joint: Comparison of MR arthrography and CT arthrography. *Skeletal Radiology* 2003;32. doi:10.1007/s00256-003-0628-y
8. Brucker Y de, Jager T, Devos H, et al. Trauma mechanism in ankle fracture : Let ' s do the twist ! ECR Poster 2014;11:712-31. doi:10.1109/TEVC.2007.892759
9. Pina G, Fonseca F, Vaz A, et al. Unstable malleolar ankle fractures: evaluation of prognostic factors and sports return. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2021;141. doi:10.1007/s00402-020-03650-w
10. Chang AL, Mandell JC. Syndesmotic Ligaments of the Ankle: Anatomy, Multimodality Imaging, and Patterns of Injury. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2020;49. doi:10.1067/j.cpradiol.2019.09.006
11. Shiwaku K, Teramoto A, Iba K, et al. The prevalence of posterior inferior tibiofibular ligament and inferior tibiofibular transverse ligament injuries in syndesmosis-injured ankles evaluated by oblique axial magnetic resonance imaging: a retrospective study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2022;23. doi:10.1186/s12891-022-05220-0
12. van den Bekerom MPJ, Kerkhoffs GMMJ, McCollum GA, et al. Management of acute lateral ankle ligament

SÖZEL BİLDİRİLER

- injury in the athlete. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2013;21:1390–5. doi:10.1007/s00167-012-2252-7
13. McCriskin BJ, Cameron KL, Orr JD, et al. Management and prevention of acute and chronic lateral ankle instability in athletic patient populations. *World Journal of Orthopaedics*. 2015. doi:10.5312/wjo.v6.i2.161
 14. Herzog MM, Kerr ZY, Marshall SW, et al. Epidemiology of ankle sprains and chronic ankle instability. *Journal of Athletic Training* 2019;54. doi:10.4085/1062-6050-447-17
 15. DiGiovanni BF, Fraga CJ, Cohen BE, et al. Associated Injuries Found in Chronic Lateral Ankle Instability. *Foot & Ankle International* 2000;21. doi:10.1177/107110070002101003
 16. Bastias GF, Dalmau-Pastor M, Astudillo C, et al. Spring Ligament Instability. *Foot and Ankle Clinics*. 2018;23. doi:10.1016/j.fcl.2018.07.012
 17. Milner CE, Soames RW. The medial collateral ligaments of the human ankle joint: Anatomical variations. *Foot and Ankle International* 1998;19. doi:10.1177/107110079801900504
 18. Waterman BR, Belmont PJ, Cameron KL, et al. Risk factors for syndesmotic and medial ankle sprain: Role of sex, sport, and level of competition. *American Journal of Sports Medicine* 2011;39. doi:10.1177/0363546510391462
 19. Lui TH. Arthroscopic Management of Posteromedial Ankle Impingement. *Arthroscopy Techniques* 2015;4. doi:10.1016/j.eats.2015.03.012
 20. Kobayashi T, Watanabe K, Teramoto A, et al. Biomechanical Analysis of Midfoot Instability After Bifurcate Ligament Injury and Ankle Brace Application: A Cadaveric Study. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2020;59. doi:10.1053/j.jfas.2019.12.002
 21. Davda K, Malhotra K, O'Donnell P, et al. Peroneal tendon disorders. *EFORT Open Reviews* 2017;2. doi:10.1302/2058-5241.2.160047
 22. Willegger M, Hirtler L, Schwarz GM, et al. Peroneal tendon pathologies: From the diagnosis to treatment. *Orthopade* 2021;50. doi:10.1007/s00132-021-04116-6
 23. Nelson SC. Tarsal Tunnel Syndrome. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2021;38. doi:10.1016/j.cpm.2020.12.001
 24. Baillie P, Cook J, Ferrar K, et al. Magnetic resonance imaging findings associated with posterior ankle impingement syndrome are prevalent in elite ballet dancers and athletes. *Skeletal Radiology* 2021;50. doi:10.1007/s00256-021-03811-x
 25. Allen GM, Jacobson JA. Ultrasonography: Sports Injuries. 2021. doi:10.1007/978-3-030-71281-5_16
 26. Arshad Z, Bhatia M. Current concepts in sinus tarsi syndrome: A scoping review. *Foot and Ankle Surgery*. 2021;27. doi:10.1016/j.fas.2020.08.013
 27. Ross KA, Murawski CD, Smyth NA, et al. Current concepts review: Arthroscopic treatment of anterior ankle impingement. *Foot and Ankle Surgery*. 2017;23. doi:10.1016/j.fas.2016.01.005
 28. Yan A, Chen SR, Ma X, et al. Updates on Lisfranc Complex Injuries. *Foot and Ankle Orthopaedics*. 2021;6. doi:10.1177/2473011420982275
 29. Luffy L, Grosel J, Thomas R, et al. Plantar fasciitis. *J Am Acad Physician Assist* 2018;31. doi:10.1097/01.JAA.0000527695.76041.99
 30. Buddecke D. Acute Achilles Tendon Ruptures. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2021;38. doi:10.1016/j.cpm.2020.12.006
 31. Lui TH, Lo CY, Siu YC. Minimally Invasive and Endoscopic Treatment of Haglund Syndrome. *Foot and Ankle Clinics*. 2019;24. doi:10.1016/j.fcl.2019.04.006
 32. van Royen A, Shahabpour M, al Jahed D, et al. Injuries of the Ligaments and Tendons in Ankle and Foot. In: *Medical Radiology*. 2021. doi:10.1007/174_2020_257
 33. Mulcahey MK, Bernhardson AS, Murphy CP, et al. The Epidemiology of Ankle Injuries Identified at the National Football League Combine, 2009-2015. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 2018;6. doi:10.1177/2325967118786227

S-79

IMMUNE RELATED ADVERSE EFFECTS OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY, A SINGLE CENTER EXPERIENCE

SERKAN DEĞİRMENCİOĞLU

PAMUKKALE UNIVERSITY MEDICAL ONCOLOGY DEPARTMENT, FAHRİ GÖKŞİN ONCOLOGY CENTER, BAĞBAŞI, DENİZLİ

Aim: Therapies targeting the programmed cell death protein-1 (PD-1) pathway have improved outcomes in patients with different types of malignancies. PD-1 is an inhibitory co-receptor primarily expressed on the surface of activated T cells that, upon binding to PD-ligand 1 (PD-L1) or PD-ligand 2, modulates T-cell effector function, including proliferation, cytokine production. Interruption of PD-1/PD-L1 signaling by monoclonal antibodies can regenerate T-cell-mediated antitumor immunity, producing durable anticancer responses in a subset of patients. The aim of the study is to assess immune related adverse effects (irAE) of nivolumab monotherapy.

Material & Methods: Patients with who underwent nivolumab monotherapy (3 mg/kg every 2 weeks) at Pamukkale University Hospital between January 2017 and February 2022 were retrospectively enrolled in the study. Treatment was given until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent.

A total of 164 patients (128 men [78%] and 36 women [22%]) with underwent nivolumab monotherapy during the study period. The mean patient age was 62.1 years (range, 20–91), and 163 patients (99%) had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1. A total of 62 patients (38%), 44 patients (27%), 39 patients (23.1%), 11 patients (6.3%), 5 patients (3.3%) and 3 patients (2.3%) were diagnosed with non-small cell lung carcinoma, renal cell carcinoma, malignant melanoma, squamous head and neck cancer, bladder cancer and hepatocellular carcinoma respectively [Table 1].

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n = 164)

Age, years, mean [range]	62.1 (20-91)
Sex, male	128 (%72)
Development of any grade of irAEs	25 (%12.5)
Cycles of nivolumab per patient, mean [range]	17.8 (4-144)

Results: We describe irAE and toxicity profile seen in 164 patients treated with nivolumab at our institution. irAEs of any grade were observed in 15.2% of patients (25 of 164) (Table 2). “irAEs” were defined as AEs with a potential immunologic basis that required more frequent monitoring and potential intervention with immune suppression or endocrine therapy. These included cutaneous, gastrointestinal, endocrine, pulmonary and musculoskeletal irAEs (no neurologic, renal or cardiologic toxicities were seen). Grade III/IV irAEs were infrequently observed, with 2 patients (1.2%) experiencing grade III pneumonitis, 1 patient (0.6%) having asymptomatic grade III elevation in amylase/lipase, and 1 patients (0.6%) with grade III rash.

Table 2. Categorization of irAEs (n = 25)

irAEs	Grade 1-2	Grade 3-4
Hypothyroidism	7	0
Skin reaction	6	1
Musculoskeletal	5	0
Pneumonitis	2	2
Pancreatitis	0	1
Hepatitis	1	0

SÖZEL BİLDİRİLER

Conclusion: PD-1 blockade to enhance antitumor immunity has led to durable clinical responses in patients with advanced solid tumors and appears to have a favorable immune toxicity profile. The overall irAE profile in all treated patients was favorable, consistent with prior studies of nivolumab. Grade III/IV irAEs were infrequently observed (2.4% of all patients) and responded well to conventional steroid and/or supportive therapy.

S-80

THE EFFECT OF LYMPH NODE DISSECTION ON MORTALITY IN GASTRIC CANCER

GÖKMEN ÖZTÜRK

ÖZEL AİLE HASTANESİ

Abstract: Deaths due to gastric cancer are in fourth place in cancer-related deaths globally. The aim of surgery for gastric cancer is a curative R0 resection and dissection of at least 15 lymph nodes . It is suggested that dissection extending to the second LN level (D2 dissection) is necessary for excellent survival results reported from the Far East, mainly from Japan and Korea This study aims to evaluate the mortality of patients who underwent D1 and D2 resections

Methods: Patients who were operated on for gastric cancer for seven years were retrospectively included in the study. Patient files were reviewed retrospectively. Group 1 underwent D1 resection and group 2 D2 resection. The effects of D1 and D2 on survival were evaluated after the groups were divided into stages. Survival analyzes were performed according to TNM staging.

Results: 73(57 males, 78%) were included in the study. The mean age was 53.51 ± 12.86 years (27-78). The mean follow-up time was 23.07 ± 15.64 months (3-61 months). When survival analysis is made, survival was significantly higher in D2 resection in all group ($37.453 [29.7-45.2]$ vs. $21.29[16-26]$; $p < 0.05$). when results are analyzed according to TNM stage this difference lost significance.

Conclusion: It can be challenging to separate a clear survival advantage from possible staging or differences in tumor biology. In our study pathologic nature of cancer and chemotherapy is given, and the existence of local recurrence is not included in the study. Also, number of the patients involved is small. However, D2 resection seems to have an advantage. In the hands of an experienced surgeon, d2 resection seems to prolong survival, although it was not statistically significant in our study.

Key words:: Gastric carcinoma, D1 resection, D2 resection

Introduction: Deaths due to gastric cancer are in fourth place in cancer-related deaths globally. Although current guidelines suggest a multi-faceted approach, surgical treatment is an essential part of treatment (1-5).

The aim of surgery for gastric cancer is a curative R0 resection and dissection of at least 15 lymph nodes (6).

There has been a debate on the optimal surgical treatment of gastric cancer. After the Japanese guidelines recommending the suitable type of gastrectomy according to the location of the tumor and the Bormann classification were accepted, the amount of lymph node dissection sufficient for an adequate oncological procedure began to be discussed (7,8).

It is suggested that dissection extending to the second LN level (D2 dissection) is necessary for excellent survival results reported from the Far East, mainly from Japan and Korea. (9)

After D2 resection, survival of over 70% is reported in the far east, but the 5-year survival reported after D1 resection in the western world was approximately 20% at five years (10-12).

This study aims to evaluate the mortality of patients who underwent D1 and D2 resections.

Material Method: Patients who were operated on for gastric carcinoma for seven years were included in the study. Patient files were reviewed retrospectively. Patients who underwent palliative surgery were not included in the study. Tumor staging was done by upper gastrointestinal endoscopy and CT.

Ethics committee approval was not taken because no approval was needed in the years of study and because of the retrospective nature of the study.

SÖZEL BİLDİRİLER

Surgical interventions were collected in 2 groups. Group 1 underwent D1 resection and group 2 D2 resection. In D1 resection, if the tumor localization is in the 1/3 proximal of the stomach k. Curvature, b. Curvature, supra-pyloric, and infra-pyloric lymph nodes; In the distal 1/3, curvature, lateral curvature, supra-pyloric, infra-pyloric, and right cardiac lymph nodes were dissected. Resection width was taken as subtotal or near-total gastrectomy.

Group 2 underwent D2 resection. In D2 resection, regardless of tumor localization, in addition to D1 lymphadenectomy, lymph nodes present in the left gastric artery, hepatic artery, celiac artery, splenic artery, and splenic hilus were dissected. Resection width was determined as total and near-total gastrectomy.

The effects of D1 and D2 on survival were evaluated after the groups were divided into stages. Survival analyzes were performed according to TNM staging.

Since this study was conducted before 2012, there was no ethics committee decision, but necessary permissions were obtained from the hospital management.

For comparing two groups in independent parameters t-test is used, and results are given as mean±standart deviation. Qi square test was used for the analysis of cross tables.

Results: 73(57 males, 78%) were included in the study. The mean age was 53.51±12.86 years (27-78). The mean follow-up time was 23.07±15.64 months (3-61 months).

According to TNM classification one patient was stage 1a(1.4%), 9 patients stage 1b(12.3%), 20 patients stage 2(27%), 26(36%) patients were stage 3a, 9 patients(12.3%) were stage 3b and 9patients (12.3%)were in stage 4.

The tumor was localized in antrum in 45 patients (62%), corpus in 17 patients(23%), and in both in 11 (15%) patients. 9(12.3%) of the patients had well-differentiated cancer, while 22 (30.1%)had moderately differentiated cancer, and 42(57.5%) had poor differentiation.

According to Borman classification, three patients were Borrman 1, 47 were Borman type 2, 14 were Borman type 3, and 9 were Borman type 4(table 1).

Table 1: properties of the study population

Age	53.5±12.9	
Gender(male/%)	57(78%)	
Stage	1a	1(1.4%)
	1b	9(12.3%)
	2	20(27%)
	3a	26(36%)
	3b	9(12.3%)
	4	9(12.3%)
Localization	Antrum	45(62%)
	Corpus	17(23%)
	Both	11(15%)
Borman	Type1	3
	Type 2	47
	Type 3	14
	Type 4	9
Differentiation	well	9(12.3%)
	Moderate	22(30.1%)
	Poor	42(57.5%)
Follow up	23.07±15.64	
Dissection	D1	37(51%)
	D2	36(49%)

SÖZEL BİLDİRİLER

According to lymph node dissection, D1 resection was made in 37(51%) patients and D2 resection in 36(49%) patients. At the end of the follow-up, 53(72.6%) of the patients died.

When survival analysis is made, survival was significantly higher in D2 resection (37.453 (29.7-45.2) vs. 21.29(16-26); $p<0.05$).

When survival analysis is made according to stages, D2 resection tends to behave as a survival advantage, but the results were statistically insignificant.

For stage 1b mean survival was 46(43.2-48.8) for D2 dissection and 15(9.5-20.5) for D1 dissection($p=0.083$) (Figure 1).

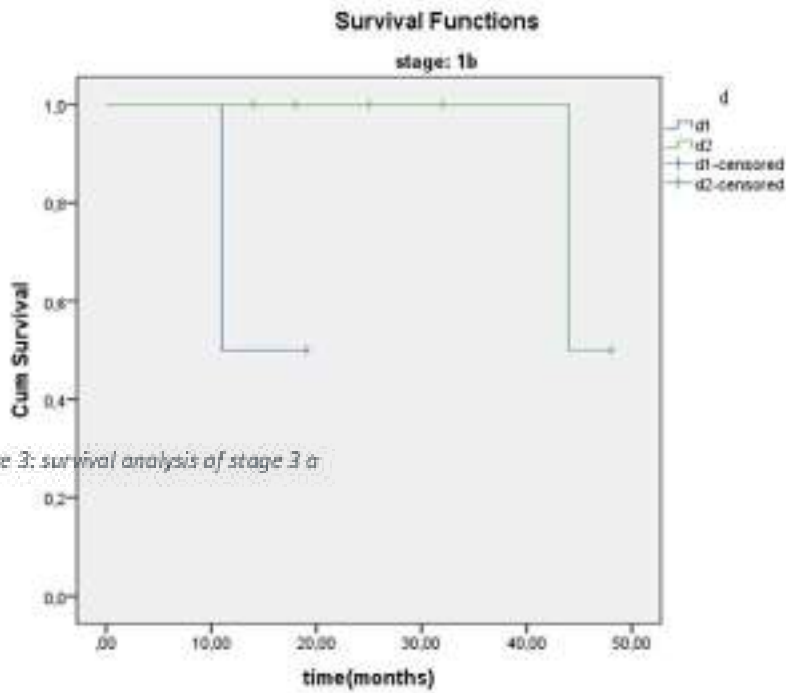


Figure 1: survival analysis of stage 1b

Figure 1: survival analysis of stage 1b

For stage 2 mean survival was 45(30.4-59.7) for D2 dissection and 33.6(20-46) for D1 dissection($p=0.192$) (Figure 2).

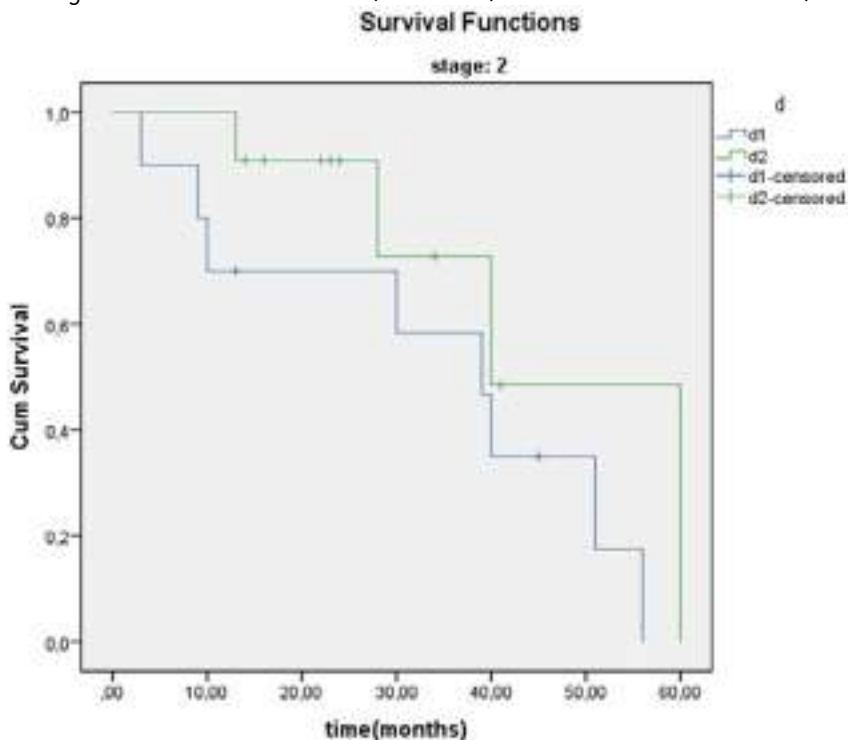
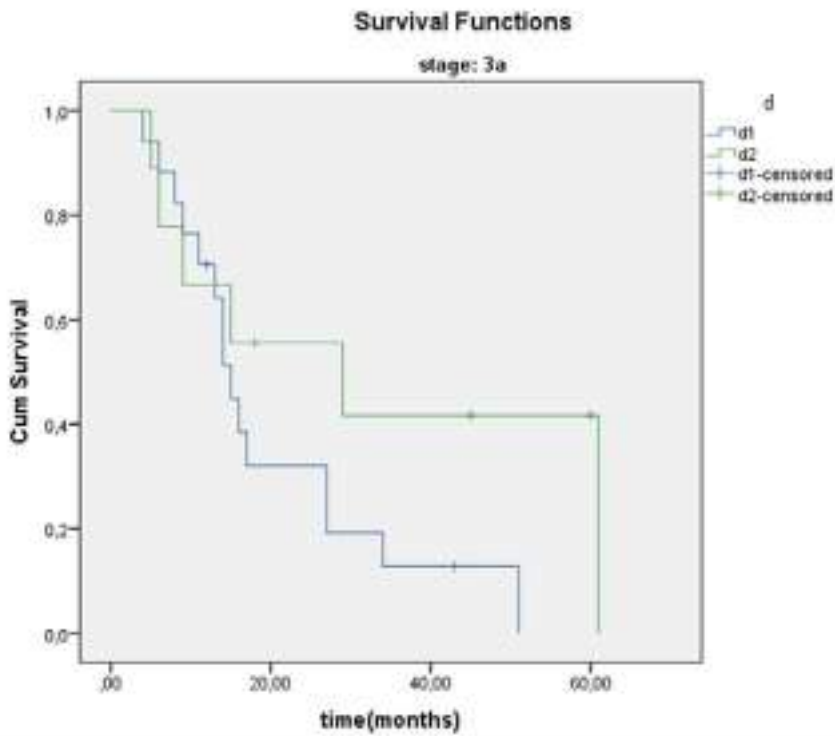


Figure 2: survival analysis of stage 2

SÖZEL BİLDİRİLER

For stage 3a mean survival was 33.3(15.5-51) for D2 dissection and 24.8(16.8-32.8) for D1 dissection($p=0.280$) (Figure 3).



For stage 3b mean survival was 20.3(1.9-38.7) for D2 dissection and 12.8(11.2-14.4) for D1 dissection($p=0.327$) (Figure 4).

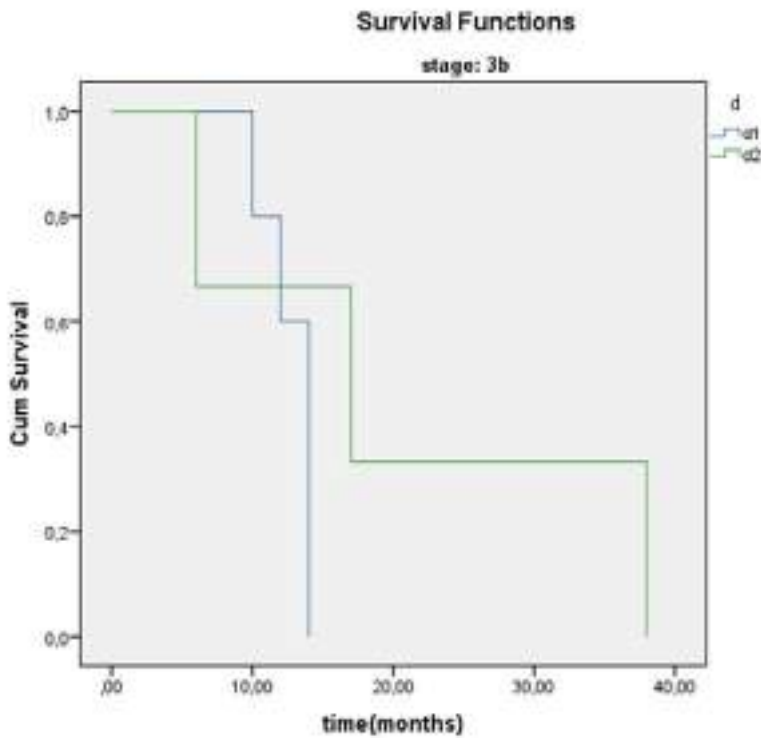


Figure 4: survival analysis of stage 3b

SÖZEL BİLDİRİLER

For stage 4 mean survival was 21(4.3-37.7) for D2 dissection and 11.3(6.8-15.9) for D1 dissection($p=0.380$) (Figure 5).

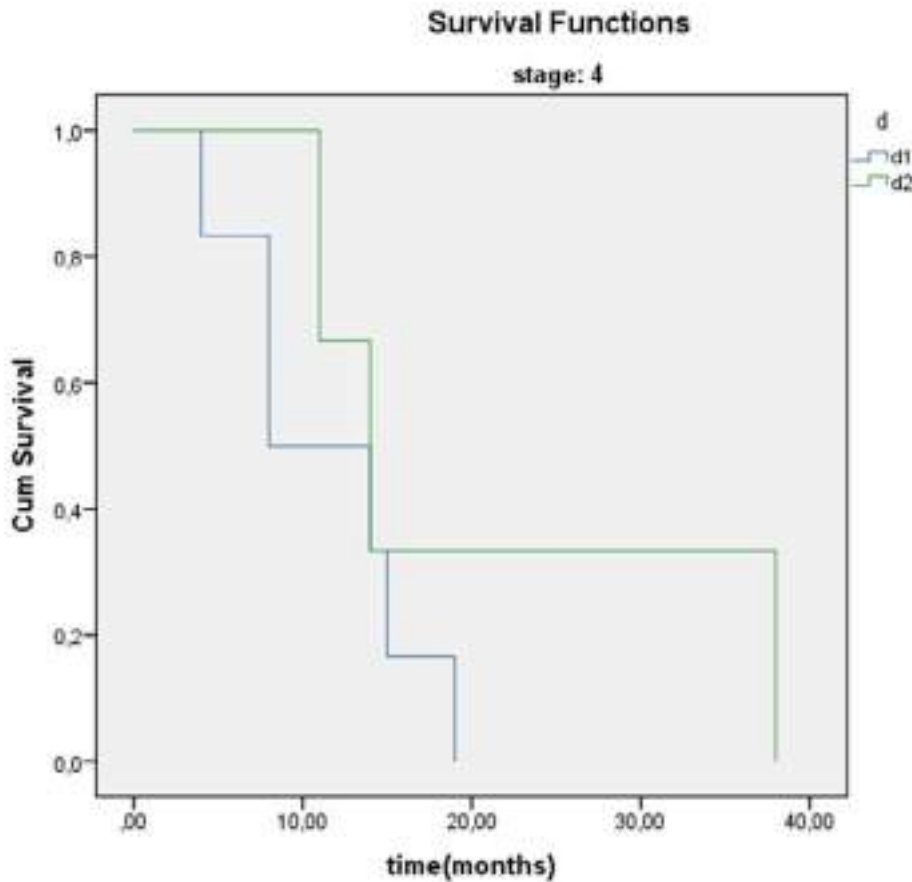


Figure 5: survival analysis of stage 4

Discussion: Gastric cancer is the 4th most common cancer in the world, with more than one million new cases occurring each year. Three-quarters of cases occur in developing countries. About half of the cases occur in eastern Asia (9).

In our study, While D2 dissection provided a significant survival advantage without being evaluated according to the stages, this advantage disappeared when the analysis was performed according to the staging. This may be caused by the low number of patients involved in the study.

In cancer patients, lymphadenectomy is performed for three reasons: to stage the disease, to prevent local recurrence, and to improve survival. According to the AJCC cancer staging guideline, examining at least 16 lymph nodes is recommended for accurate staging (13).

When less than ten lymph nodes are examined, it is difficult to understand that the disease has not spread to the lymph nodes (14,15). Tumors classified as N1 may even be n3a when more lymph nodes are dissected (14,16). When less than 16 dissections are made, it is not possible to diagnose N3b.

There is indirect evidence that regional recurrences are reduced when more extensive lymphadenectomy is performed. Local recurrence is common after surgical recurrence in gastric adenocarcinoma.

In a study conducted in the USA, recurrence developed in 177 of 275 patients who underwent surgery. There was local recurrence in 29% of the patients and regional recurrence in 72%. Reported recurrence rates are lower in countries where lymphadenectomy is more common (4).

In a prospective randomized study conducted in Japan, 188 (35.59%) of 530 patients who underwent surgery had recurrences, with the first recurrence local (7.9%) and lymph nodes in 24.4% (17).

SÖZEL BİLDİRİLER

The 5-year survival of patients who underwent D2 lymphadenectomy in gastric adenocarcinoma appears to be better on a staged basis (18,19).

Some, perhaps all, of the stage-survival differences in patients undergoing extensive lymphadenectomy may be due to stage change. By examining more nodes with D2 lymphadenectomy, the number of additional positive nodes may increase. Thus, a more advanced stage diagnosis can be made.

When Japanese and western studies were compared, one-third of patients who underwent additional analysis with D2 lymphadenectomy changed from N1 to N2 stage (18). In a retrospective analysis, it was shown that additional nodal involvement was detected in 39% of the patients with D2 lymphadenectomy, and the nodal stage was changed in 20% of the patients (14).

Conclusion: The positive effect of more extensive lymphadenectomies performed in gastric cancer on survival has been demonstrated by many retrospective studies. It can be challenging to separate a clear survival advantage from possible staging or differences in tumor biology. In our study pathologic nature of cancer and chemotherapy is given, and the existence of local recurrence is not included in the study. Also, number of the patients involved is small. However, D2 resection seems to have an advantage. In the hands of an experienced surgeon, D2 resection seems to prolong survival, although it was not statistically significant in our study.

References

1. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Nov 1;37(6):615-618. doi: 10.1097/MOG.0000000000000776. PMID: 34456227.
2. Kim Y, Jun JK, Choi KS, Lee HY, Park EC. Overview of the National Cancer screening programme and the cancer screening status in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(3):725-30. PMID: 21627372.
3. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. ARTIST 2 investigators. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial*. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):368-374. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.01733278599.
4. Li JQ, He D, Liang YX. Current status of extended 'D2 plus' lymphadenectomy in advanced gastric cancer. *Oncol Lett*. 2021 Jun;21(6):467. doi: 10.3892/ol.2021.12728. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33907577; PMCID: PMC8063322.
5. Wei J, Bu Z. Sentinel lymph node detection for gastric cancer: Promise or pitfall? *Surg Oncol*. 2020 Jun;33:1-6. doi: 10.1016/j.suronc.2019.12.005. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31885358.
6. Trastulli S, Desiderio J, Lin JX. Laparoscopic Compared with Open D2 Gastrectomy on Perioperative and Long-Term, Stage-Stratified Oncological Outcomes for Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis of the IMIGASTRIC Database. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 8;13(18):4526. doi: 10.3390/cancers13184526.
7. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996 13;347(9007):995-9. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90144-0. PMID: 8606613.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757; PMCID: PMC7790804.
9. Lee KS, Oh DK, Han MA, Lee HY, Jun JK, Choi KS, et al. Gastric cancer screening in Korea: report on the national cancer screening program in 2008. *Cancer Res Treat*. 2011 Jun;43(2):83-8. doi: 10.4143/crt.2011.43.2.83.
10. Yao K, Uedo N, Kamada T, Hirasawa T, Nagahama T, Yoshinaga S, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2020 Jul;32(5):663-698. doi: 10.1111/den.13684..
11. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7. New York, NY: Springer; 2010.
12. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005;23:7114-7124.

SÖZEL BİLDİRİLER

13. Pareekutty NM, Kadam S, Ankalkoti B, Balasubramanian S, Anilkumar B. Gastrectomy with D2 Lymphadenectomy for Carcinoma of the Stomach in a Stand-alone Cancer Centre in Rural India. *Indian J Surg Oncol.* 2020 Jun;11(2):256-262. doi: 10.1007/s13193-020-01059-w.
14. Li SS, Costantino CL, Rattner DW, Mullen JT. Outcomes of Extended Lymphadenectomy for Gastroesophageal Carcinoma: A Large Western Series. *J Am Coll Surg.* 2019 Jun;228(6):879-891. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.02.044. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30825638.
15. Orman S, Cayci HM. Gastric cancer: factors affecting survival. *Acta Chir Belg.* 2019 Feb;119(1):24-30. doi: 10.1080/00015458.2018.1453437. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29560799.
16. Uslu A, Zengel B, İlhan E, Aykas A, Şimşek C, Üreyen O, et al. Survival outcomes after D1 and D2 lymphadenectomy with R0 resection in stage II-III gastric cancer: Longitudinal follow-up in a single center. *Turk J Surg.* 2018 Jul 1;34(2):125-130. doi: 10.5152/turkjsurg.2018.3846.
17. Lam S, Tan E, Menezes A, Martin D, Gallagher J, Storey D, Sandroussi C. A comparison of the operative outcomes of D1 and D2 gastrectomy performed at a single Western center with multiple surgeons: a retrospective analysis with propensity score matching. *World J Surg Oncol.* 2018 Jul 9;16(1):136. doi: 10.1186/s12957-018-1422-6.
18. Jung MK, Ott K, Chevally M, Mönig SP. Therapieoptionen beim oligometastasierten Magenkarzinom [Treatment options for oligometastatic gastric cancer]. *Chirurg.* 2021 Jun;92(6):515-521. German. doi: 10.1007/s00104-021-01353-5. Epub 2021 Feb 5.
19. Wang X, Zhao DB, Yang L, Chi Y, Tang Y, Li N, et al. S-1 chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy after D1/D2 lymph node dissection in patients with node-positive gastric cancer: a phase I/II study. *Br J Cancer.* 2018 Feb 6;118(3):338-343. doi: 10.1038/bjc.2017.424. Epub 2017 Dec 12.

SÖZEL BİLDİRİLER

S-81

RAHİM İÇİ ARAÇ KULLANAN KADINLARDA MİKROSKOPİK HEMATÜRİ VARLIĞI ARAŞTIRMASI

KORAY KOÇHAN

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BD

Amaç: Mikroskopik hematüri, uygun olarak alınmış üç idrar örneğinin ikisinden yapılan idrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde her bir yüksek büyütmede üç veya daha fazla eritrositin görülmesi olarak tanımlanmıştır. Hematüri idrar yollarının herhangi bir yerinden kaynaklanabilir ve gerek makroskopik gerek mikroskopik, altta yatan malignite gibi ciddi bir hastalığın belirtisi olabilir. Literatürde gross hematürinin derinlemesine bir tanısal yaklaşım gerektirdiği herkes tarafından kabul görmüştür ancak mikroskopik hematürinin ne derece tetkik edilmesi gerektiği hala bir sorundur. Rahim içi araç (RİA) kullananlarda asemptomatik mikroskopik hematürinin kullanmayanlara göre artmış olabileceğini varsayarak kesitsel kontrollü bir çalışma yaptık.

Gereç ve Yöntem: 20- 49 yaş grubundaki genel popülasyonda asemptomatik mikroskopik hematüri sıklığını aşağı yukarı %10, RİA kullananlarda ise bu oranın %30 olacağını tahmin ettik. Böylece, %80 kuvvet ve %95 hata payı ile çalışma gruplarında örneklem sayısını en az 72 olarak belirledik. Bilinen sistemik bir hastalığı, böbrek taşı hikayesi olan, pelvik bölgeye radyoterapi alan, geçirilmiş glomerulonefriti olan, non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanan ve dizüri, pollaküri, yan ağrısı şikayetleri olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilenler son adet tarihinden en az bir hafta sonra, toplamda üç kez olmak üzere idrar örneği verdiler. İdrar vermeden önce ağır egzersiz yapıp yapmadıkları sorgulandı. Hematüri varlığı tam otomatik idrar sediment analizörü ile çalışıldı.

Bulgular: 82 RİA kullanan (ort. Yaş: 34.8) ve 82 RİA kullanmayan (ort. Yaş: 34.4) kadın çalışıldı. RİA kullananlarda asemptomatik mikroskopik hematüri sıklığı (11/82; %13,4), kontrol grubuna (4/82; %4,87) göre 3 kat artmıştı, ancak fark anlamlı değildi ($p=0.102$).

Sonuç: 20-49 yaş grubunda RİA kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre mikroskopik hematürinin artma eğiliminde olduğunu gördük. Belirli böbrek hastalıkları yanında çeşitli sistemik hastalıkların böbrek tutulumunu değerlendirirken bu bulgunun ayırıcı tanıda yardımcı olacağını düşünüyoruz. Daha geniş çaplı çalışmalar ile bu konu tekrar değerlendirilmelidir.



POSTER BİLDİRİLER



POSTER BİLDİRİLER

EP-01

COVID-19 VE İLAÇ KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ORHAN ALTINÖZ

HATAY EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Amaç: COVID-19 pandemi sürecinde yatan hastalarda ilaç kullanım sayısında artış olmuştur. COVID-19 nedeni ile hastaneye yatan hastalarda ilaç kullanımını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1-31 Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi gören 30 ardışık olgunun dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların ilaç kullanımı değerlendirildi.

Hastaların yatışındaki demografik, klinik ve radyolojik özellikler, eşlik eden hastalıklar kaydedildi (Tablo 1). Veriler SPSS 22 programında analiz edildi.

Bulgular: Olguların 16'sı kadın 14'ü erkekti ve yaş ortalaması $69\pm 11(43-84)$ 'di. 23 olgu serviste, 7 olgu yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Olgularda en sık 28 olgu enoksaparin (% 93.3), 25 olgu moksifloksasin (% 83.3), 15 olgu deksametazon (% 50), 9 olguda metilprednizolon(%30), 7 olgu puls steroid (% 23,3), 5 olgu insülin lispro (% 16,7), 3 olgu meropenem (% 10), 3 olgu favipiravir (%10) , 2 olguda seftriakson (% 6,7) ve 2 olguda anakinra (%6.7)kullanımı tesbit edildi.

Tartışma ve Sonuç: COVID-19 nedeni ile hastaneye yatışlarda antibiyotikler çok sık kullanılmıştır. Olgularda çok yüksek oranda moksifloksasin (%83.3) kullanımı tesbit edildi. Kinolonların çok sık kullanılması direnç sorunlarına yol açabilir. Sonuç olarak COVID-19 tedavisinde antibiyotik seçiminde kinolon direncine dikkat edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, moksifloksasin,direnç

POSTER BİLDİRİLER

EP-02

ANTİFUNGAL KULLANIMI İLE TETİKLENEN OTOİMMÜN HEPATİT VE KRONİK KARACİĞER YETMEZLİĞİ :OLGU SUNUMU

NURTEN TÜRKEK KÜÇÜKMETİN¹, ECEM BİLGEHAN ERDEN²

1. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

2. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

Giriş: Otoimmün hepatit (OİH), karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalık akut hepatit kliniği ile başlayabileceği gibi, kronik karaciğer hastalığı şeklinde seyrederek siroza ilerleyebilir. Hiperglobulinemi, oto-antikorlar, karaciğerde periportal inflamasyon ve "piece meal" nekroz ile karakterlidir. Patogenez net olmamakla birlikte, virüsler, bakteriler, ilaçlar, kimyasallar ve çevresel faktörler genetik olarak risk taşıyan bireylerde otoimmunitiyi tetikler. Akut karaciğer yetmezliği, sarılık ve koagülopati ile de başvuran hastalar vardır, ancak bu prezen-tasyonlar çok nadirdir. Biz ilaçlar ile tetiklenen ve akut hepatit kliniği ile başvuran hastamızı sunmayı amaçladık.

Olgu: Halsizlik, bulantı, sarılık yakınmaları ile acil servise başvuran 29 yaşında kadın hasta, yapılan tetkiklerinde transaminaz (>10 kat) ve bilirubin yüksekliği saptanarak akut hepatit ön tanısı ile yatırıldı. Hastanın hikayesinde vajinal akıntı nedeniyle ornidazol ve flukonazol kullandığı öğrenildi. Akut hepatit etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde HAVİgM (-), HBsAg(-), AntiHBcİgM(-), AntiHCV(-), HCV-RNA(-), CMVİgM(-) saptandı, seruloplazmin:17 mg/dl olması üzerinde 24 saatlik idrar bakır istendi, Kayser Fleischer halkası bakıldı, Wilson Hastalığı dışlandı. Oto-immun markerlar istendi. Hastanın anamnezinde ornidazol ve flukonazol kullanımı mevcut olması nedeniyle, ön planda toksik hepatit düşünüldü, parenteral destek tedavisi ve NAC infüzyonu başlandı. Batın USG'de, hepatik venler açık, batında yaygın asit saptandı. KCFT yüksekliğinin, hiperbilirubinemin ve INR yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle biyopsi ilk planda yapılamadı, KC nakil merkezi ile iletişime geçildi. Otoimmün markerlardan ANA (++++), ENA (+) olması üzerine eşlik eden otoimmün hepatit tablosu ön planda düşünüldü. Yapılan KC biyopsisinde kesitlerde portal alanlarda lenfomonositer inflamasyon, portal duktuler proliferasyon sinüzoidlerde punktata safra stazı; HBsAg (-), Anginase (+), Glipican-3 suboptimal, AFP (-), CK7 proliferatif portal duktuler epitel (+) saptanarak ilaca bağlı toksik hepatit?/otoimmün hepatit? olarak yorumlandı. Hastanın kliniği ve laboratuvar bulgularının hepatik yetmezlikle uyumlu olması üzerine batın MR çekildi ve karaciğer parankimi yamasal heterojen, septasyon mevcut olup kaudat lobta hipertrofi gözlemlendi ve karaciğer sirozu ile uyumlu bulundu. Hastada ilaç kullanımı sonrası tetiklenen OİH tablosu düşünülerek hastaya prednizolon ve azatiopürin tedavisi başlandı. Takip eden süreçte karaciğer enzimlerinde regresyon, klinikte iyileşme gözlenen hastada remisyon sağlandı, ve hasta poliklinik takibine alındı. Hastanın biyokimyasal parametreleri tablo-1 ve tablo-2 de verilmiştir.

Tablo-1: Hastaya ait biyokimyasal parametreler

HAV İgM	(-)	ANA	++++
HBsAg	(-)	ASMA	(-)
Anti HBcİgM	(-)	LKM	(-)
AntiHBs	(-)	AMA	(-)
AntiHCV	(-)	Seruloplazmin(mg/dl)	17-32 (20-60)
HCV-RNA	(-)	24 saatlik idrarda bakır (ug/gün)	15,4 (0-52)

POSTER BİLDİRİLER

Tablo-2: Hastanın takip parametreleri

	11.05.2022	15.05.2022	31.05.2022	18.06.2022
ALT (IU/L)	1342	614	119	106
T.bil (mg/dL)	11,3	13,5	27	7,3
D.bil (mg/dL)	9	11	19,2	6,2
PLT (10 ³ uL)	210	167	134	114
INR	1,7	1,8	1,8	1,18

Sonuç: Akut hepatit kliniği ile başvuran hastalarda etyolojiye yönelik serolojik, viral, immünolojik markerlar istenmektedir. Şüpheli ilaç/ bitkisel ajan/ suplement kullanımında ön planda toksik hepatit düşünülse de, ilaçlar ile tetiklenen OIH tablosu da akılda tutulmalıdır. Otoimmün hepatit; tanısı zor, tanı aldığı anda ise tedavi edilmesi komplike olan bir hastalıktır. Otoantikorlar yüksek titrede pozitifdir (ANA, ASMA, anti-SLA, anti-LP) ve serum immünoglobulin seviyeleri artmıştır. Akut hepatit formunda ALT ve AST seviyeleri normalin 10-20 katına çıkabilir. Tedavide kortikosteroid ve azaitopürinle kombine veya monoterapi uygulanmaktadır, akut KC yetmezliğinde yada ileri evre sirozda KC nakli düşünülmelidir.

POSTER BİLDİRİLER

EP-03.

IGA NEFROPATISI İLE TAKIP EDİLEN HASTADA STERİD KULLANIMI SONRASI HEPATİT B REAKTİVASYONU: OLGU SUNUMU

NURTEN TÜRKEK KÜÇÜKMETİN¹, ECEM BİLGEHAN ERDEN²

1. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

2. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

Giriş: Hepatit B virüsü (HBV) tüm dünyada global bir sorundur ve 350 milyon kişi HBV ile enfektir. HBV'nin doğal seyri ve prognozu, HBV'nin viral replikasyonu ile konakçının immün cevabı arasındaki etkileşim sonucunda şekillenir. HBV serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların vücudunda hepatosit nükleusunda kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle HBV hikayesi olan kişiler immünsupresif tedavi aldıklarında; HBV reaktivasyonu ve akut alevlenme açısından risk altındadırlar. IgA nefropatisi, diffüz mezangial IgA birikimi ile karakterize mezangio-proliferatif glomerulonefrit ile karakterize bir hastalıktır. Hematüri, hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ile seyrederek ve renal biyopsiyle tanı konulur. Tedavide immünsupresyon ve kortikosteroidlerin yeri vardır. Biz burada IgA nefropatisi tanısı alan, HBsAg(+) olan ve yüksek doz steroid sonrası HBV reaktivasyonu gelişen bir olguya dikkat çekmek istedik.

Olgu: Elli bir yaşında erkek hasta, tetkiklerinde kreatinin:1,3-1,6 mg/dl saptanması üzerinde nefroloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve kronik HBV tanıları mevcut. Mart 2021 de yapılan KC biyopsisinde fibrozis 0/6, HAI:4/18 olması üzerine hepatit B tedavisiz takip ediliyor (HBV DNA:1242 IU/ml). Kreatinin yüksekliğinin uzun zamandır devam etmesi nedeniyle hasta kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirildi, yapılan tetkiklerinde ANA, ANCA, MPO ve PR3 negatif, immünglobulin düzeyleri normal, göz dibi bakışı olağan saptandı. Üriner USG'de grade I Renal parankimal hastalık, 24 saatlik idrarda 1196 mg /gün protein saptanan ve kreatinin klirensi:73 olan hastanın renal biyopsisinde histopatolojik bulgular IgA nefropatisi ile uyumlu bulundu, hasta SGLT-2 inhibitörü ile 3 ay takip edildi. Hastanın ilacı tolere edememesi, hipoglisemileri olması ve proteinürisinin sebat etmesi üzerinde Şubat 2022 de 64 mg prednol başlandı. Gastroenteroloji konsültasyonu sonrasında hastaya HBV profilaksisi önerildi. Haziran 2022 de steroid dozu 8 mg düşülerek kesildi. Hasta Temmuz 2022 de bulantı, karın ağrısı, sarılık yakınması ile polikliniğe başvurdu, tetkiklerinde ALT:2359 IU/L, AST:1353 IU/L, Total Bilirubin:4,49 mg/dl, direkt Bilirubin:4,2 mg/dl saptanarak akut hepatit ön tanısıyla interne edildi. Hastanın anamnezinde HBV profilaksisi için başlanan tedaviyi almadığı öğrenildi. HBV DNA:5089 IU/ml saptandı, Mart 2022 de 171 IU/ml olan HBV DNA'da 10 kattan fazla artış olması üzerine, hasta HBV reaktivasyonu kabul edilerek tenofovir tedavisine ivedilikle başlandı. Takiplerinde ALT ve AST kademeli olarak düşerken Total ve direk bilirubin düzeylerinde artış görüldü. 30 günlük süreçte KCFT normal sınırlara geriledi, INR1,5, PLT: 250000 saptanırken, t.bil: 20 mg/dl düzeyinde seyretti ve tedaviye ursodeoksikolik asit eklendi. Hasta steroid kullanımı sonrası HBV reaktivasyonuna bağlı kronik karaciğer hastası olarak takibe alınarak tedavisi düzenlendi.

Tablo-1: Hastanın takip HBV-DNA düzeyleri

	Şubat 2019	Tem 2021	Şubat 2021	Mayıs 2021	Mart 2022	Tem 2022
HBV-DNA (IU/mL)	1053	1482	6182	1242	171	5089

POSTER BİLDİRİLER

Tablo-2: Hastaya ait biyokimyasal parametreler

	06.07.2022	21.07.2022	28.07.2022	02.08.2022
ALT (IU/L)	2539	248	59	37
T.bil (mg/dL)	4,5	24	21,3	20,6
D.bil (mg/dL)	4,2	22,8	19,7	15,7
PLT (10 ³ uL)	191	168	227	254
INR	1	1,2	1,5	1,2

Sonuç: İmmüsupresif tedavi başlamadan önce hastalar HBV açısından test edilmelidir, HBV reaktivasyonu risk grubuna ayrılarak HBsAg negatif ve anti-HBc negatif hastalar aşılmalı; HBsAg pozitif hastalarda, çok yüksek-yüksek-orta-düşük risk grubuna göre tedavi kararı verilmelidir. Steroidler eğer hasta HBsAg pozitif ve yüksek doz glukokortikoid (ör; ≥ 20 mg/gün, en az 4 hafta) alacaksa yüksek risk (%11-20) grubunda yer alır. HBV profilaksisinde tedavi süresi rituksimab içermeyen immüsupresif tedavi rejimleri için, tedavi bitiminden sonraki 12. aya kadar, rituksimab içeren rejimler için 18 aydır. Bu sürede 3-6 ayda bir karaciğer enzimleri ve HBV DNA takip edilmelidir. HBV reaktivasyon tanısı, daha önce HBV DNA negatif olan hastalarda pozitif olması veya HBV DNA pozitif olan hastada HBV DNA'nın başlangıca göre ≥ 10 kat artması ile konulur. HBV reaktivasyonlu hastaların %25-50'sinde ciddi hepatit ve/veya hepatik yetmezlik gelişebilmektedir.

POSTER BİLDİRİLER

EP-04

ÜLSERATİF KOLİT TANILI HASTADA KONTROLSÜZ STEROİD KULLANIMI SONRASI ADRENAL YETMEZLİK: OLGU SUNUMU

NURTEN TÜRKEL KÜÇÜKMETİN¹, ECEM BİLGEHAN ERDEN²

1. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

2. TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, TEKİRDAĞ.

Giriş: Ülseratif Kolit (ÜK) genetik olarak yatkın kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immun yanıt ile ortaya çıkan, kronik seyirli, remisyon ve alevlenmeler ile giden inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulum rektumdan başlar ve inflamasyon buradan proksimale doğru yayılabilir. Tedavide amaç; kısa sürede remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tedavi hastalığın aktivitesine, tutulum yerine ve ekstraintestinal bulgulara göre değişiklik gösterebilir. Tedavide 5-aminosalisilik asit (5-ASA), immünosupresif ilaçlar (kortikosteroidler, siklosporin, takralimus), immunomodulatörler (Azatioprin, 6-merkaptopürin, metotreksat) ve biyolojik ajanlar kullanılır. Aktif ÜK'te remisyonu sağlamada 40-60 mg kortikosteroid başlanır ve doz azaltılarak kesilir. Biz ÜK tanısı ile takip edilen ve alevlenme döneminde prednol başlanan ve 5 yıl süreli yüksek doz steroid kullanan ve adrenal yetmezlik gelişen hastamızı sunduk.

Olgu: Kırkbeş yaşında kadın hasta, 2015 yılında günde 17 keze varan kanlı-mukuslu dışkılama ile yapılan kolonoskopide aktif ÜK (pankolit) tanısı almış ve meselazin 4*2 tablet başlanılmış. 2017'de kontrol kolonoskopide aktivasyonun devam ettiği görülerek meselazin tb yanına meselazin lavman ve 48 mg metilprednisolon eklenmiş, 3 ay sonra kontrol önerilmiş, kendini iyi hisseden hasta kontrole gitmemiş ve 3*2 meselazin tb ve 32 mg metilprednisolon 5 yıl boyunca kullanmış. Son zamanlarda halsizliğinin artması üzerine gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. KontROLSÜZ ve uzun dönem steroid kullanımı nedeniyle adrenal yetmezlik ve steroid yan etkilerini araştırmak üzere endokrinoloji kontrolü önerildi. Hastanın çekilen kemik dansitometride femur boynu Tskoru: -1,9, vertebra Tskoru: -1,2 saptandı. Fizik muyenede; aydede yüzü, vücutta kıllanma mevcut, boy:160 cm kilo:67 kg BMI:26 TA:130/80 mmHg, tetkiklerinde gonadotropik hormonları menopozla uyumlu bulundu, son steroid dozunu 1 gün önce alan hastada sabah bazal açlık kortizol 0,57 mcg/dl saptandı. Hastada adrenal yetmezlik ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı kilo alımı, kıllanmada artış, ostopeni gibi komplikasyonlar gözlenmiş olup metilprednizolon dozu azaltılarak kesilmesi ve eş zamanlı hidrokortizon tedavisine başlanması planlandı.

Tablo-1: Hastaya ait biyokimyasal parametreler

WBC (10 ³ /uL)	10,1 (4-10,5)	TSH (mIU/L)	1,03 (0,27-4,2)
Hg (g/dl)	10,1 (12,5-16)	FT4 (ng/dL)	1 (0,93-1,7)
HCT (%)	30 (37,6-47)	FSH	84 (3,5-12,5)
PLT (10 ³ /uL)	274 (150-400)	LH	47,9 (2,4-12,6)
Sedim mm/s	3 (0-20)	Estradiol	6,76 (12,5-166)
CRP (mg/dL)	2 (0-5)	ACTH	<1,5 (7,2-63,3)
ALT (IU/L)	16 (0-33)	Kortizol	0,57 (2,47-19,5)
ALP (IU/L)	51 (35-104)	T.Kol/TRG (mg/dL)	181/90
Albumin (g/dL)	4,57 (3,5-5,2)	HgA1c	6 (4-6,1)
Kreatinin (mg/dL)	0,52 (0,7-1,2)	25-OH Vit D	23i7 (20-70)

Sonuç: ÜK, ataklarla seyreden karın ağrısı, kanlı-mukuslu ishalin yanında kilo kaybı, ateş, anemi, taşikardi gibi bulgularında eşlik ettiği bir hastalıktır. Tedavisi hastalık aktivitesine, yaygınlığına, hastalığın seyrine, atakların sıklığına, ekstraintestinal bulgulara göre düzenlenir. Hastalık aktivitesinin şiddeti Montreal (TrueloveWitts kriterleri) sınıflamasına göre yapılır. Aktif ÜK'te remisyonu sağlamada kortikosteroidler ilk seçenektirler, 40-60 mg /gün

POSTER BİLDİRİLER

başlanır ve doz azaltılarak yaklaşık 2-3 ay içinde kesilir ve tedaviye immunomodülatörler ya da biyolojik ajanlar eklenir. Vakamızda olduğu gibi, kontrolsüz şekilde, uzun dönem steroid kullanan hastalarda; myopati, osteoporoz, adrenal aksın baskılanması, amenore, elektrolit imbalansı, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi birçok metabolik problem yaşanabilmektedir. Steroid kullandığı dönemlerde hastalar tüm bu metabolik riskler ve önlemler konusunda uyarılmalı düzenli takiplere gelmeleri sağlanmalıdır.

POSTER BİLDİRİLER

EP-05

INTERFERON TEDAVİSİ FMF GELİŞİMİNİ ENGELLER Mİ?

BİLGİN ÖZTÜRK

SBU GÜLHANE EAH

Giriş: Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif otoenflamatuar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş, peritonit, pleurit ve sinovit atakları ile karakterizedir ve akdeniz çevresinde yaygındır (Medlej-Hashim 2010).

Multipl skleroz (MS) inflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterizedir ve çeşitli çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanır. Pysin proteinini kodlayan MEFV gibi genlerin mutasyonları MS hastalığının gelişimini destekleyebilir (Aksu 2011). MS hastalarında FMF görülme sıklığının normal popülasyona göre 4 kat fazla olduğunu bildirilmiştir (Akman Demir 2006).

Olgu: 22 yaşında kadın hasta. 13 yaşında sağ gözde görmede bulanıklık yakınması sonucunda optik nörit tanısı ile steroid tedavisi almış. Yapılan tetkikler sonucunda hastaya MS tanısı konulmuş ve İnterferon beta 1a tedavisi başlanmış. 15 yaşında sol tarafında uyuşma tarzında atak yaşamış. 18 yaşını geçince erişkin nöroloji takibine alındı hasta. Yakınması olmayan hastanın nörolojik muayenesi normal sınırlarda. İnterferon beta 1A 44mcg haftada 3 kez kullanmakta. Aile öyküsünde anne, baba ve her iki abisinin de FMF tanısı ile kolşisin tedavisi altında olduğu öğrenildi. Başka bir kardeşi yok. Ailenin bütün üyelerinde FMF atakları 20li yaşların başında başlamış. Hastamızda herhangi bir eklem ağrısı veya karın ağrısı gibi atak tariflenmiyor. Geçmişi detaylı sorgulandığında da benzer şekilde bir atak olmadığı öğrenildi. Aile üyelerinin genetik incelemesinde M680I mutasyonu saptanmış olup hastamız için de genetik incelemesi istendi ve bizim hastamızda da aynı mutasyon saptanmıştır. Hastamız mevcut an itibarıyla 22 yaşında olup MS açısından İnterferon beta 1A tedavisi altında hem klinik hem de radyolojik olarak stabil seyretmektedir (Resim 1). Her ne kadar genetik olarak aynı mutasyonu taşısa da diğer aile üyelerinde 20li yaşların başında ortaya çıkan FMF atakları hastamızda henüz ortaya çıkmamıştır.

Tartışma: Baş ağrısı, aseptik menenjit, EEG anormallikleri ve psödötümör serebri dahil olmak üzere FMF'nin nörolojik tutulumu nadirdir (Schwabe1988). Demiyelinizan hastalıklar nadiren FMF ile birlikte (Topçuoğlu 1997). Karabudak ve arkadaşları FMF'li 17 hastayı nörolojik komplikasyonlar açısından değerlendirdi, ancak MS benzeri demiyelinizan plakları tanımlayamadı (Karabudak 2003). Akman Demir ve arkadaşları 2800 MS hastasını değerlendirerek 12 FMF hastası bulmuştur.

FMF ve MS birlikteliği ile ilgili bildirilen çok az vakada tedaviler hakkında herhangi bir bilgi yoktur (Unal 2004, Yucesan 2009). Bazı durumlarda MS için kullanılan tedaviler bildirilmiştir ancak bu tedavilerin FMF atakları üzerindeki etkileri bildirilmemiştir (Russo 2015, Yahalom 2011).

MS ve FMF hastasının İnterferon tedavisi sonrası FMF ataklarının sonlanan bir vakamızı paylaşmıştık (Oztürk 2019). MS tedavisinde kullanılan İnterferonların kolşisine dirençli FMF tedavisi için başka bir seçenek olduğunu söylemek için henüz çok erken. Bu hipotezi doğrulamak için çalışmalara ihtiyaç vardır.



Resim 1: Hastanın MR görüntüleri

POSTER BİLDİRİLER

EP-06

OLGU SUNUMU: DİMETİL FUMARAT KULLANAN MULTİPLE SKLEROZ'LU HASTADA GELİŞEN AKUT TOKSİK HEPATİT TABLOSU

MEHMET UFUK ALUÇLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ABD, DİYARBAKIR

Giriş: İlaça bağlı karaciğer hasarı; ilacı kullanan bireylerde, ilaç başlandıktan sonra 5 gün ile 12 ay sonrasında ortaya çıkan ve sıklıkla ani başlangıçlı karaciğer hasarı oluşturan bir durumdur. Gelişen karaciğer hasarı genellikle ilacın dozundan bağımsız olarak ortaya çıkar. İlaça bağlı karaciğer hasarı 1/100 ile 1/100,000 arasında değişen sıklıkla görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanmakta, erişkinlerde ise çocuklardan daha sık görülmektedir. İlaça bağlı karaciğer hasarı, herhangi bir yakınma olmadan karaciğer testi yükseklikleri, hafif-orta derecede yakınmaları ile birlikte karaciğer testi değişiklikleri, akut karaciğer yetmezliği ve hastaneye yatış gereksinimi ile seyreden klinik tabloları görülebilir. Olguların %20'sinde hastaneye yatışı gerekmektedir. Karaciğer yetmezliği gelişmesi durumunda karaciğer nakli gerekebilir ve nadiren de olsa gelişen karaciğer hasarı ölümlü sonuçlanabilmektedir. İlaç kesildiğinde ise karaciğer hasarı sıklıkla düzelir.

Multiple Skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamasyon, demyelinizasyon, akson kaybı ve gliozisle seyreden immun kökenli bir hastalıktır. Tedavisinde immunomodülatuar ve immunosupresif ilaçlar kullanılır. Dimetil fumarat (DMF), relapsing remitting multipl skleroz'da (RRMS), birinci basamak tedavide kullanılan bir fumarik asit esteridir. DMF, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde nöroproteksiyonun yanı sıra immünomodülatör ve antioksidan etkileri olup, 2x 240 mg/ gün oral kullanılır. En sık görülen yan etkileri arasında ciltte kızarıklık ile bulantı, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal şikayetler ile nadiren lenfopeni ve hepatik transaminazlarda yükselmeler vardır. Aspartat aminotransferazdaki artış tedavinin ilk 6 ayında hastaların %4'ünde görülür.

Olgu: Yeni RRMS tanısı alan ve 2x 240 mg/ gün DMF kadın hastada, ilaca başlandıktan 3 ay sonra yapılan laboratuvar kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlendi. Takibe alınan hastada enzim yükselmesinin 5 katını aşması üzerine ilaç kesildi. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmenin 15 katını aşması üzerine konsült edildiği hepatoloji kliniği tarafından yatırıldı. Diğer tetkiklerinde patoloji tespit edilemeyen hastaya yapılan karaciğer biyopsisinde kronik hepatit tanısı bırakıldı. Medikal tedavi uygulanan hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme iki ayda normale döndü.

Tartışma: İlacın kimyasal ve yapısal özelliklerinin rol oynadığı düşünülmekle birlikte ilaçlara ait karaciğer hasarının neden gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. İlacın kullanılmaya başlanmasından sonra sarılık, idrar renginde koyulaşma, halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, karın ağrısı, ateş ve kaşıntının ortaya çıkması gelişen karaciğer hasarının ilk klinik bulguları olabilir. İlaça bağlı karaciğer hasarı; herhangi bir karaciğer hastalığını taklit edebilir veya benzerlik gösterebilir. Hastaların kullandığı bitkisel ürünlerin ve tamamlayıcı veya alternatif tip ürünlerinin tüketimi nedeni ile gelişen karaciğer hasarı gelişebileceğinden bu durum özellikle sorgulanmalıdır. Oluşan karaciğer hasarının kullanılan ilaç veya bitkisel tedaviye bağlı olduğunu kesinleştirecek tek bir belirti, bulgu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır.

DMF'nin Faz III klinik çalışmalarında en sık görülen yan etkileri arasında ciltte kızarıklık ile bulantı, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal şikayetler vardır. Gastrointestinal şikayetlerin ve cilt kızarıklığının görülme sıklığı ilk üç ayda daha fazla olup, sonrasında azalmıştır. Diğer advers reaksiyonlar arasında lenfopeni ve hepatik transaminazlarda yükselmeler vardır. Çalışmalarda aspartat aminotransferazdaki artış tedavinin ilk 6 ayında hastaların %4'ünde görüldüğü bildirilmiştir. DMF'de nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, sinüzit ve gastroenterit plaseboya göre daha sık görülmüştür. John Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu

POSTER BİLDİRİLER

fırsatçı bir beyin enfeksiyonu olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları daha önce psöriasis hastalarında fumarik asit ester kullanımı ile görülmüştür.

Sonuç: DMF tedavisine başlandıktan sonra hastaların ilaç yan etkileri açısından, takip eden ilk üç ayda, ayda bir kez AST/ALT ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte ise 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

DMF tedavisi başlanan hastalarda laboratuvar monitorizasyona dikkat çekmek ve nadir gelişebilecek olan akut toksik hepatit tablosu literatür bulguları ile birlikte sunuma değer görüldü.

POSTER BİLDİRİLER

EP-07

LATERAL EPİKONDİLİTTE KORTİKOSTEROİD ENJEKSİYONU SONRASI İKİ DİRSEKTE GELİŞEN DERİ DEPİGMENTASYONU VE SUBKUTAN YAĞ ATROFİSİ: OLGU SUNUMU

MUSTAFA AZİZ YILDIRIM, KADRIYE ÖNEŞ, GÖKŞEN GÖKŞENOĞLU

İSTANBUL FİZİK TEDAVİ REHABİLİTASYON EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Giriş: Tenisçi dirseği olarakta adlandırılan lateral epikondilit; kol ve el bileği ile yapılan tekrarlayıcı ve aşırı zorlayıcı hareketler sonucu oluşan, ön kol ekstansor kaslarını (sıklıkla ekstansor karpı radialis brevis kas tendonunu) etkileyen bir tendinopatidir. Genel olarak çalışan insanlarda dominant ekstremitede görülmektedir. Bu durumun tedavisi için ağrı kesici ilaçlar, fizik tedavi, ESWT ve egzersiz gibi tedavilerin yanı sıra kortikosteroid enjeksiyonu, akupunktur ve cerrahi tedavi gibi girişimsel işlemler yapılabilir.

Olgu: 42 yaşında bayan hasta, el bileği ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenede el bileğinde hafif palpasyonla ağrı oluyordu. Dirsek muayenesinde inspeksiyonla her iki dirsek lateral epikondil çevresinde yaklaşık 1 cm² çapında atrofi ve beyaz renkli depigmente alan gözlendi (resim -1-2). Ayrıntılı anamnezinde 6 ay önce ortopedi servisinde lateral epikondilit nedeniyle her iki dirseğine 1 ml kortizon enjeksiyonu yapıldığı öğrenildi. Palpasyonla ağrı yoktu. Kozen testi negatifti. Hasta 6 ay önce dirsekte ağrısının olduğunu nsai ve el bileği splinti kullandığını ardından enjeksiyon yapıldığını ama şuan da herhangi bir ağrısı olmadığını ifade etti. 2 yıl sonra kontrole gelen hastada atrofi ve depigmentasyon gözlenmedi.

Sonuç: Lateral epikondilite kortizonun periartiküler enjeksiyonları alternatif konservatif bir tedavi olarak bilinmesine karşın, yan etki ve komplikasyonları da bilinmelidir. Biz bu vakamızda olduğu gibi uygun enjeksiyon teknikleri ile yapılmayan kortizon enjeksiyonlarının, komplikasyonlarının olabileceğini fakat uzun vadede düzelebileceğini düşünmekteyiz.

POSTER BİLDİRİLER

EP-08

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS RİSKİNDE FTO-GEN İLİŞKİSİ

AHMET EMİN YAYLA

AFYONKARAHİSAR DEVLET HASTANESİ

Giriş ve Amaç:The fat mass and obesity-associated (FTO) genin, obezite ve diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Türk kadınlarında, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ile FTO gen arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Yöntem:Bu vaka-kontrol çalışmada 198 GDM ve 192 non-diyabetik gebe kontrol incelendi. FTO gen rs9939609 SNP genetik analizi yapıldı ve 'A' riskli alel olarak tanımlandı.

Bulgular:İnsulin ($p=0,001$), HOMA-IR ($p=0,002$) ve BMI değeri AA varyasyonu taşıyan GDM kadınlarda, TT (wild)ve AT taşıyan GDM'e göre, yüksekti. Resesif (OR=1,73, 95 % CI 0,99-3,03, $p=0,05$) ve dominant (OR=1,06, 95 % CI 0,71-1,58, $p=0,76$) modelde FTO gen varyasyonu ile GDM arasında ilişkili bulunmadı. AA varyasyonu-taşıyan obez-GDM ise insulin ($p=0,002$) ve HOMA-IR ($p=0,008$), AT ve TT varyasyonuna göre, yüksekti. Obez-GDM'tik kadınlarda,FTO gen dominant (OR=1,53, 95 % CI 1,15-2,38, $p=0,026$) ve resesif (OR=1,25, 95 % CI 1,02-2,12, $p=0,039$)modelde GDM riskinde artış ile ılımlı ilişkilidir. Ancak BMI ile düzeltme yapıldıktan sonra, FTO genin bu ilişkisikaybolmaktadır (dominant model: OR=1,35, 95 % CI 0,98- 2,84, $p=0,137$ ve resesif model: OR=1,27, 95 % CI 1,05-2,32 , $p=0,062$).

Tartışma ve Sonuç:Obez-gestasyonel diyabetikler dışında, FTO gen rs9939609 SNP ile GDM gelişimi arasında ilişki bulunmadı. BMI ile düzeltme yapıldıktan sonra ilişkinin kaybolması; obezite üzerine FTO genin etkisi aracılığı ile bu ilişkinin oluştuğunu düşündürmüştür. GDM gelişiminde riskli varyasyonları tanımlayacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır

POSTER BİLDİRİLER

EP-09

UYUZ, METFORMİNİN NEDEN OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN DÖKÜNTÜ VE KAŞINTILI BİR OLGU

HASAN YASİN SAVURANOĞLU

SULTANBEYLİ DEVLET HASTANESİ, İSTANBUL

Giriş : Diabetes Mellitus ; klinik pratikte ağız kuruluğu, polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, poliüri, gece tuvalete kalkma, açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı, halsizlik ve çabuk yorulma şikayetleri ile karşımıza çıkabilmektedir. TURDEP-II çalışması verilerine göre ülkemizde erişkin nüfusun %42'si diyabetik ya da prediyabetiktir. Bu nedenle, sağlık alanında yer alan tüm disiplinler bu hastalar ile sık karşılaşır. Biguanid analogu olan metforminin; hipoglisemi riskinin düşüklüğü ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması, uzun süredir kullanımda bulunması, düşük maliyeti ve kardiyovasküler olay riskini azaltması nedeniyle geniş bir klinik deneyimi vardır. Gastrointestinal irritasyon, abdominal kramp, alerjik deri reaksiyonları, ishal, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz gibi yan etkileri mevcuttur. Biz bu olgumuzda metformin kullanımına bağlı ürtiker geliştiğini düşünülen bir hastamızı inceleyeceğiz.

Olgu : 54 yaşındaki kadın hasta, 10 gündür devam eden, genital böğelerinde, parmak araları ve bileklerinde var olan iğne başı büyüklüğünde kırmızı döküntüleri ve geceleri artan kaşıntı şikayetiyle başvuruyor. Özgeçmişinde Tip-2 diyabetes mellitus (20 gün önce tanı almış) mevcut olup 1700 mg/gün metformin ve son 1 haftadır da kaşıntı nedeniyle setirizin 10mg/gün kullanımı mevcut. Genel durum iyi, bilinç açık, koopere, oryante, ta:122/81mmHg, nabız: 88/dk, ateş:36,4C, solunum sayısı:14/dk idi. Fizik muayenesinde; obez habitusta, el bilekleri, parmak araları ve genital bölgede yaygın eritematöz papüler döküntüleri dışında sistemik muayenesi doğaldı. Hastanın Riegrafisi ve EKG sinde de özellik saptanmadı. Hastanın laboratuvar parametreleri Tablo-1' dedir.

Tablo-1:Hastanın başvuru anındaki laboratuvar parametreleri

Glukoz (70-105mg/dL)	154
Üre (17-43mg/dL)	21
Kreatinin (0.67-1.17mg/dL)	1
ALT (0-50IU/L)	22
AST (0-39U/L)	28
Sodyum (135-150mmol/L)	141
Potasyum (3.5-5.2mmol/L)	4,4
Lökosit (4-11, 10³/uL)	11.2
Nötrofil (2-7, 10 ³ /uL)	7.0
Eozinofil (0.0-0.5, 10³/uL)	0.7
Trombosit (150-450, 10³/uL)	466
Hemoglobin (11-18g/dL)	13.2
Hematokrit (35-55 %)	40
MCV (80-100fL)	81
CRP (0-5mg/L)	7
Sedimentasyon (0-20mm/h)	39

POSTER BİLDİRİLER

Hastadan kaşıntı etyolojisine yönelik detaylı sorgulama yapıldı. 20 gün önce diabetes mellitus tanısı aldığı ve metformin 850mg tb. 2x1 başladığı, 10 gün sonrasında kaşıntının başladığı ve bunun için hekime başvurduğu ve metforminin yan etkisi olabileceği belirtilip setirizin 10mg tb. 1x1 başladığı, ilacını bir süre daha kullanarak kendini takip etmesini, diyabeti için tedavisinde metforminin önemli olduğu ve bu sebeple ilacına devam ettirildiği bilgisine ulaştık.

Hastanın yaygın eritematöz papüler döküntüleri dermoskopi ile incelendiğinde tünel lezyon saptandı ve cildiye polikliniğine konsülte edildi. Cilt lezyonları ve anamnez birleştirildiğinde hastaya uyuz tanısı ile %5 permetrin başladı. 10 gün sonraki poliklinik kontrolünde şikayetlerinin gerilediği, son 5 gündür de kaşıntısının olmadığı değerlendirildi.

Tartışma : Dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişinin uyuza yakalandığı bilinmektedir. Belirtiler bulaştan 3-6 hafta sonra ortaya çıkar. Uyuzun en belirgin özelliği şiddetli gece kaşıntısı olup, kaşıntı kişinin yatağa girip ısınmasıyla artmakta ve kişiyi uykudan uyandırabilecek kadar şiddetli olurken gündüzleri daha hafif, tolere edilebilen bir kaşıntı görülmektedir. Bazı hastalar yaygın ürtiker ile de gelebilir. Temel lezyon küçük, eritematöz, spesifik olmayan, sivilceye benzer papüldür. Patognomonik lezyon olan sillion, deriden biraz kabarık, kahverengimsi, pembe beyaz renkli, 2-15 mm boyundaki tünel lezyondur. Tünelin ucunda inci tanesine benzeyen, içinde dişi sarcoptes'lerin bulunduğu veziküller bulunmaktadır. Sillion en çok el bilekleri, parmak aralarında, aksilla, gluteal bölge ve peniste sık görülmekle birlikte, bel çevresi ve göbek etrafında da tutulumu sıktır.

Sonuç : Döküntü ve kaşıntı şikayeti ile başvuran ve ürtiker düşünülen vakalarda, ilaca bağlı durumlar dışlandıktan sonra, kaşıntı etkeni olarak paraziter enfeksiyonların da göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir.

A

ACAR, GÖZDE	439
AKAR, ALİ	391, 394
AKARIRMAK, ÜLKÜ	504
AKBAŞ, ENVER	168
AKBAŞ, SİBEL	62
AKBUGA, KÜRŞAT	101
AKÇİÇEK, MEHMET	347
AKDENİZ, SEYLA ESRA	45
AKDOĞAN, ELİF	318, 324
AKKUŞ, BERİL	316
AKPUNAR, MELİH	376
AKSAKAL, BERRİN	158
AKSOY, MESİL	386
AKTUĞLU, MEHMET BURAK	78
ALBAYRAM, SANİYE	41
ALICI YILMAZ, CANSU	35
ALTINDAL, MAHMUT	376
ALTINİK İNAN, GONCA	524
ALTINÖZ, ORHAN	551
ALTUNAN, BENGÜ	420
ALUÇLU, MEHMET UFUK	559
ARAL, İPEK PINAR	524
ARSLAN MEHDİYEV, DUYGU	264
ASLANTÜRK, OKAN	347
ATEŞ, HALE	225
ATLIHAN, DOĞAN	473
AVCI, UĞUR	324
AYAZ, TESLİME	334
AYDIN, NİHAT	488, 490
AYGÜL, YUSUF CAN	376
AYKAÇ, SERDAR	349
AYKAN, MUSA BARIŞ	342
AYNACI, ENGIN	95

B

BABAOĞLU, HAKAN	260
BAKKALOĞLU, OĞUZ KAĞAN	126
BAL, ÖZNUR	466
BALTA, CEM	462
BALTACI, ABDÜLKERİM KASIM	440
BALTACI, SALTUK BUĞRA	439, 440
BARDAKÇI, MURAT	466
BASAT, SEMA	465
BAYDAR, CANER	514
BAYIROĞLU, AYŞENUR FEYZA	439
BAYRAKTAR, BARIŞ	237
BİLGEHAN ERDEN, ECEM	552, 554, 556
BOZKURT, BÜLENT	75
BULU, AYKUT	156
BURNİK, CENGİZ	93
BÜLBÜL, İSKENDER	139

C

CAN, HAZAN	395
CEVHER, ŞİMAL KÖKSAL	444
CEYLAN, SERDAR	359, 372
CÜRE, OSMAN	331, 333

Ç

ÇAKMAK, GÜZİN	164
ÇAKMAK, MEHMET ERDEM	455
ÇALIŞKAN, FATİH	376
ÇAM, AYŞE BURCU	388
ÇAM, MUSTAFA	382
ÇARALAN, ÜSKÜDAR BERKAY	412
ÇAVUŞOĞLU, ÇAĞATAY	162
ÇELEBİ, ARIF	349
ÇELİK, FIRAT ÇAĞLAR	462
ÇELİK, HÜSEYİN	468
ÇELİK, Y.	408
ÇETİN, FERHAT	529
ÇOLAK, AYŞE	387

D

DEĞİRMENCİOĞLU, SERKAN	537
DEMİRDAĞ, FİLİZ	47
DEMİREL, FEVZİ	110
DEMİREL, NACİYE	198
DEMİR, MEHMET EMİN	453
DENİZ, ÇİÇDEM	441
DİNÇ YAVAŞ, ARZU	142
DOĞAN, BAHAR GÜÇİZ	386
DOĞAN, TOLGA	140
DOĞRUL, RANA TUNA	31

E

EFENDİOĞLU, EYYÜP MURAT	380
ERDEM, MİRAY	464
ERGİDEN, ÇAĞKAN	520, 521, 524
ERGİN, OĞUZ	492
ERGİL, ÇETİN	402
ERGİL, EMİNE ESRA	402
ERGÜN, CAN	348
ERKALP, KEREM	401
EROL, CİHAN	480
ERTÜRK, AHMET KAMİL	473
ESER, KADİR	186
ESKİN, FATİH	416
ESKİOĞLU, ERDAL	444
EŞKAZAN, TUĞÇE	131
EŞME, MERT	29
EVLİCE, AHMET	415
EYİGÜRBÜZ, TUĞBA	404

G

GÖKHAN AÇIKGÖZ, SEDEF	521
GÖKŞENOĞLU, GÖKŞEN	561
GÜÇLÜ ALTUN, İLKNUR	502
GÜLER, MURAT SABRİ	40
GÜMÜŞ, HALUK	439, 440
GÜNDÜZ, ERGÜN	458, 460
GÜNER OYTUN, MERVE	182
GÜNGÖREN, ORHAN	37
GÜRCÜ, SİNEM	471

H

HAFIZOĞLU, EMRE	466
HAFIZOĞLU, MERVE	20
HANÇER, HAKAN	314
HANÇER, HATİKE	314
HARI, MUSTAFA	227

I

ILGAR, MEHTAP	347
---------------	-----

İ

İDİLMAN, RAMAZAN	480
İLERİ, İBRAHİM	27
İLKKILIÇ, KADİR	331, 333
İPAR, ÖZLEM	465
İŞLİ, FATMA	386

K

KANTARCI, Umut HASAN	530
KANTÜRK, ARZU	348
KARABİBER, ESRA	119
KARADUMAN, DİDEM	17
KARAHAN, DOĞU	383
KARAMAN, BEDRİYE	272
KARA, OSMAN	452
KARATEPE, BERÇEM AFŞAR	151
KARATEPE, ÜMİT	148
KARIŞMAZ, ABDULKADİR	196, 452
KARS, SAİME AYŞE	359
KAVALCI, CEMİL	316
KAVALCI, GÜLSÜM	316
KAYA, ZEYNEP IRMAK	471
KESİMAL, UĞUR	346
KESKİN, LEZAN	347, 383
KILIÇTAŞ, BİLGEŞAH	318, 334
KOÇAR, BEGÜM	401
KOÇ, AYKUT	346
KOÇHAN, KORAY	546
KOÇ OKUDUR, SAADET	55, 313
KONŞUK ÜNLÜ, HANDE	386
KONUR, KAMİL	318, 324, 331, 333, 334
KOYUNCU, HALİL	508
KÖŞKDERELİOĞLU, ASLI	284

M

MALÇOK, ÜMİT ALİ	394
MAMADOV, GANBAR	104
MANTAR, FERHAN	348
METİN, OLGA	84
METİN TERZİBAŞIOĞLU, AYNUR	294, 504
MOĞULKOÇ, RASİM	440

O

OCAK, SABAHATTİN	435
OCAK SERİN, SİBEL	158
OKAY ÖZGEYİK, MÜFİDE	204
ORDU, SAMED	473, 476, 477

Ö

ÖCEK, LEVENT	278
ÖCEK, ÖZGE	217
ÖNEŞ, KADRIYE	561
ÖZÇELİK, SİNEM	405
ÖZ, DİDEM	387
ÖZ, DİDEM	212
ÖZDOĞRU, DERYA	464
ÖZEN, SERKAN	232
ÖZ ESMERAY, GAYE	529
ÖZGEYİK, MEHMET	66
ÖZKAYA, MESUT	395
ÖZLÜ, AYSUN	401
ÖZLÜ, CAN	401
ÖZÖZEN AYAS, ZEYNEP	285
ÖZTOP, KENAN EVREN	529
ÖZTOP, NİDA	311
ÖZTÜRK, BİLGİN	558
ÖZTÜRK, GÖKMEN	539
ÖZTÜRK, HÜSEYİN FURKAN	520
ÖZTÜRK, YELDA	471
ÖZTÜRK, ZEYNEL ABİDİN	380

P

POLAT, YASEMİN	52
----------------	----

R

RAHMAN, MOHAMMED	529
------------------	-----

S

SAĞLAM, EMEL	251, 401
SATILMIŞ, MERT	32
SAVAŞ, ARİF	401
SAVURANOĞLU, HASAN YASİN	563
SAYGILI, LÜTFİYE FÜSUN	462

SELÇUK, ALİ	107
SEVGİLİ, HALİL İBRAHİM	348
SEVİMLİ, FERDA	290
SEZER ERYILDIZ, EZGİ	313
SEZER, SEMİH	421
SEZER, SİREN	468
SOLAKOĞLU, TEVFİK	389
SOYALTIN, UTKU ERDEM	462
SOYSAL, PINAR	452
SÖKER, ELİF BANU	464

Ş

ŞAHİN, EDA GÜL	34
ŞAHİNER, ZEYNEP	58
ŞAHİN, MUSTAFA	416
ŞAHİN, SELMA İLKAY	435
ŞANLI, ZEYNEP SELCAN	415
ŞENGÜN, İHSAN Ş.	405
ŞİMŞEK, FUNDA	348

T

TAŞKIRAN, BENGÜR	177
TAŞKIRAN, ESRA	469
TAŞTEPE, FATMA SARE	440
TAZEGÜL, GÖKHAN	244
TERZİBAŞIOĞLU, ALİ EGE	301
TEZCAN, YILMAZ	520, 521, 524
TOKUÇ, B.	408
TOSUN TAŞAR, PINAR	222
TUNA, H.	408
TUNÇ, SEVAL	43
TÜFEK, MELEK	488
TÜRKEL KÜÇÜKMETİN, NURTEN	389, 552, 554, 556
TÜRKMEN, ERCAN	256, 376
TÜRKMEN SARIYILDIZ, GÜLÇİN	453

TÜZER, CAN	409, 412
------------	----------

U

UNCU, GÜLGÜN	269
UYAROĞLU, OĞUZ ABDULLAH	64
UZUN, ARZU	402

Ü

ÜNAL, ÖMER	439, 440
ÜNSAL, PELİN	24

Y

YAKA, EMİŞ CANSU	405
YAKA, ERDEM	405
YAPRAK, BÜLENT	347
YAYLA, AHMET EMİN	562
YAZICI, GÖZDE	359
YEĞİT, OSMAN OZAN	455, 457
YILDIRAN KESKİN, GÜLSEMA	342
YILDIRIM, CEM	473, 476, 477
YILDIRIM, MUSTAFA AZİZ	561
YILDIRIM ÖZDEMİR, NURİYE	444
YILDIRIM, SAFA	421
YILDIRIM, ZERRİN	215, 404
YILDIZ AYDIN, FİLİZ	298, 508
YILDIZ, FERHAT	247
YILDIZ, YILDIRAY	346
YILGÖR, ABDULLAH	518
YILMAZ, FEVZİ	316
YILMAZ, MURAT	473
YILMAZ, MUSTAFA BARAN	345, 346
YİĞİT, FATİH	314
YÜCETÜRK, CEM NEDİM	345

Z

ZATERİ, C.	408
------------	-----

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.

Sukarno Cad. 696. Sok. No: 22 / 9 - 10

Yıldız - Çankaya / ANKARA

Tel : +90 312 442 01 50

Fax : +90 312 442 04 10

neriman.kose@dmrturizm.com.tr

www.dmrturizm.com.tr