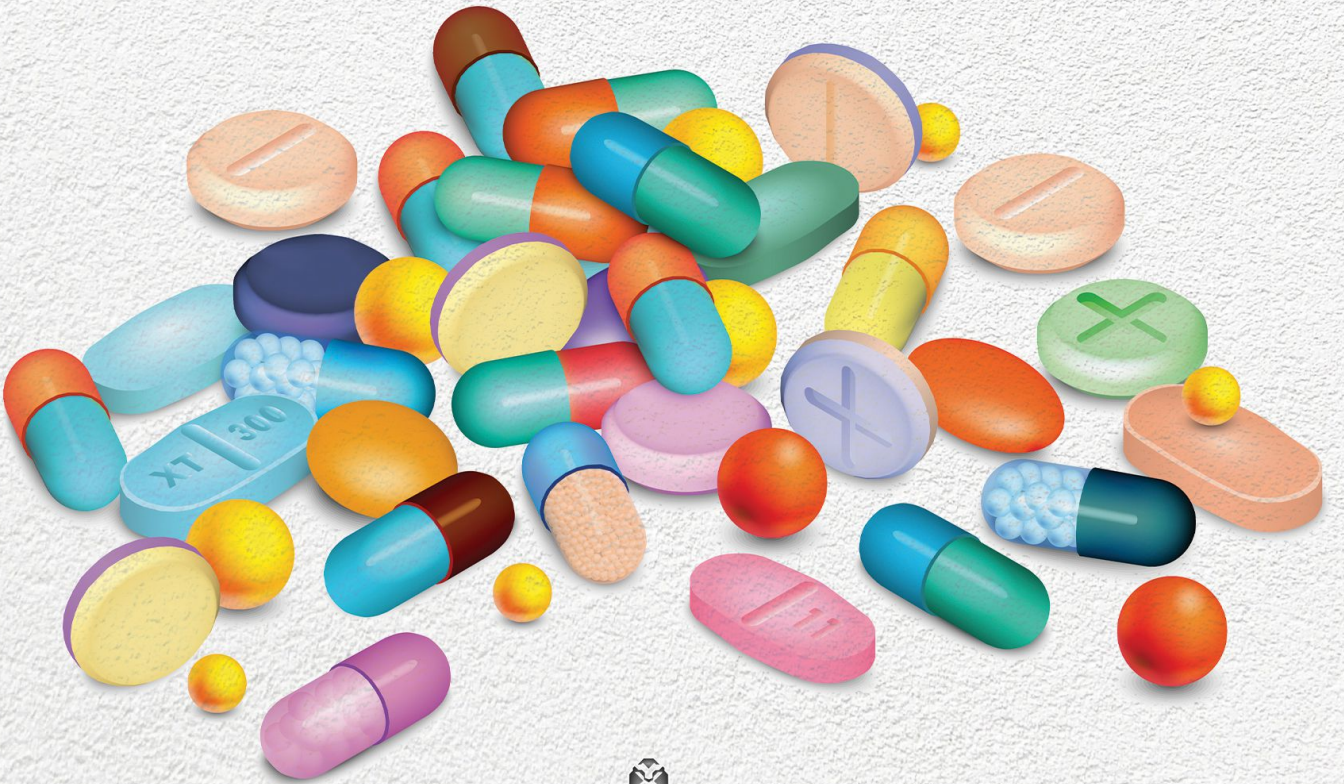


Dahiliye Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editör
Nurettin TUNÇ



LIVRE DE LYON

2023

Dahiliye Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editör

Nurettin TUNÇ



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Dahiliye Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editör

Nurettin TUNÇ



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Dahiliye Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar

Editor • Assoc Prof. Dr. Nurettin TUNÇ • Orcid: 0000-0002-9723-4510 **Cover**

Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-626-4

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri Tıp alanında farklı kategorilerde, güncel ve birçok sağlık departmanını kapsayan 12 bölümden oluşan “Dahiliye Hastalıklarına Güncel Yaklaşımlar” isimli kitabımızı siz değerli okuyuculara sunmanın gurunu yaşamaktayız. Bu kitabımız alanında uzman akademisyenler tarafından yazılmıştır. Her bölüm konusunda güncel bilgileri içermekle birlikte yazarlar kendi tecrübelerini harmanlayarak sunmuşlardır. Bu kitapta emeği geçen koordinatörler, yazarlar ve yayınevine değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Saygılarımla

Doç. Dr. Nurettin Tunç

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. PANKREATİTLER	1
<i>Ferhat ÇELİK</i>	
BÖLÜM II. OBEZİTE VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	9
<i>Akif Doğantekin</i>	
BÖLÜM III. OBEZİTE VE VİTAMİN D	21
<i>Akif Doğantekin</i>	
BÖLÜM IV. KARDİYAK MUAYENE	35
<i>Serdar Gökhan NURKOÇ</i>	
BÖLÜM V. YAŞLIDA OSTEOPOROZ YÖNETİMİ	51
<i>Bahar BEKTAN KANAT</i>	
BÖLÜM VI. ROMATOİD ARTRİT	63
<i>Nurdan YILDIRIM</i>	
BÖLÜM VII. GRAVE'S HASTALIğI	77
<i>Ayten GİRGİN</i>	
BÖLÜM VIII. DİYABETES MELLİTUSUN AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI	85
<i>Abdulvahap HOHLUOğLU</i>	
BÖLÜM IX. TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM	95
<i>Şükran MUTLU</i>	
BÖLÜM X. ALERJİK HASTALIKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI	99
<i>Özge CAN BOSTAN</i>	
BÖLÜM XI. AKCİĞER NAKLİ İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİDE YENİLİKLER	107
<i>Ertan SARIBAŞ</i>	
BÖLÜM XII. ÜRİNER İNKONTİNANS	137
<i>Gülru ULUGERGER AVCI</i>	

BÖLÜM I

PANKREATİTLER

Pancreatitis

Ferhat ÇELİK

(Arş. Gör. Dr.) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Ana Bilim Dalı, fcd23@gmail.com
ORCID : 0009-0005-4337-631X

Pankreatitler akut pankreatit ve kronik pankreatit olmak üzere 2 ana başlık altında incelenir:

1. Akut Pankreatit

Çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen pankreasın akut enflamasyonudur.

1.1. Sınıflandırma

Revize edilmiş Atlanta kriterlerinde AP vakaları 2 ana başlık altında incelenir: İnterstisyel ödematöz pankreatit ve nekrotizan pankreatit olarak sınıflandırılmıştır. (1)

Akut pankreatitin revize edilmiş Atlanta sınıflandırması ayrıca hastalığın iki evresini tanımladı: erken ve geç. Şiddetine göre ise hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. (2)

1.2. Epidemiyoloji

Akut pankreatit küresel havuzlanmış insidansı yılda 100.000'de 34'tür. Erkekler ile kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Hastalık ağırlıklı olarak orta yaşlı veya yaşlı kişileri etkiler. (3)

1.3. Patofizyoloji

Pankreas enzimlerinin pankreas içinde patolojik olarak aktiflenmesiyle akut pankreatit gelişir. Pankreasın aseptik enflamasyonu olup; otolize, nekroza,

apoptozise neden olmaktadır. İnflamasyon ve nekroz çevre dokuları da tuttuğundan retroperitoneal mayii birikimine neden olur. Dijestif enzimlerin ve sitokinlerin kana geçmesiyle SIRS (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)'a neden olur. İnflamasyon genellikle birkaç gün sürmektedir. Çoğu zaman pankreastaki bu reaksiyonlar reverzibıldır, genellikle kalıcı sekel bırakmadan iyileşir.

1.4. Etiyoloji

Akut pankreatit, Amerika'da yılda yaklaşık 300.000 hastayı etkileyen ve yaklaşık %7'lik mortaliteye sahip nispeten yaygın bir hastalıktır. Pankreatitin yaklaşık %75'i safra taşı veya alkolden kaynaklanır . Diğer önemli nedenler arasında hipertrigliseridemi , ilaç toksisitesi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi travması , hiperkalsemi , karın travması , çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün, iskemi ve kalıtsal nedenler yer alır. Vakaların yaklaşık %15'inde neden kapsamlı bir araştırmadan sonra bile bilinmemektedir.(4)

1.5. Klinik Bulgular

Başvuru anında ana semptomlar %96.9 karın ağrısı, %59.2 bulantı-kusma, %7.1 iştahsızlıktır.(5). Ağrı sıklıkla epigastrik olup, bazen sol üst kadranda, bazende sırtta yayılır. Ağrı sürekli olup birkaç gün devam edebilir.

Genellikle taşikardi görülür. Hipotansiyon, solunum güçlüğü ve bazen de ateş ağır seyirli vakalarda görülebilir. Cullen bulgusu(umbilikal bölgede ekimoz) ve Gray-Turner bulgusu(sağ ve sol lomber bölgelerde ekimoz) nadiren görülen fizik muayene bulgularıdır.

1.6. Komplikasyonlar

Lokal komplikasyonlar; İntraperitoneal hemoraji, splenik ve portal ven trombozu, apse, nekroz, psödokist ve barsak enfarktı. (6)

Sistemik komplikasyonlar; hipotansiyon, hipovolemi, mediastinal apse, perikardiyal ve plevral efüzyon, ateletazi, mide ülseri, sistemik kanama ve böbrek yetmezliğidir. (6)

1.7. Tanı

Tanıda klinik bulgular ve laboratuvar testleri asıl yol gösterici olan parametrelerimizdir. Görüntüleme yöntemleri ise ayırıcı tanıda, tanıyı desteklemede, etyoloji ve şiddeti belirlemede kullanılır.

Akut pankreatit tanısı genellikle karın ağrısı ve serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinde artışa dayanır. Serum lipazı, akut pankreatit tanısında

serum amilazından daha yüksek bir sensitivite sunar. Lipaz ayrıca, daha uzun süre yükseldiği için amilazdan daha geniş bir tanı penceresi sunar, böylece akut pankreatitin erken ve geç evrelerinde yararlı bir tanısal biyobelirteç olmasına olanak tanır. Bununla birlikte hem lipaz hem de amilaz tek başına akut pankreatitin ciddiyetini ve etiyolojisini belirleme yeteneğinden yoksundur. Her iki testin birlikte sıralanması, tanı duyarlılığı ve özgüllüğünde çok az artış olduğunu veya hiç artış göstermediğini gösterdi. Böylece lipazın tek başına test edilmesiyle gereksiz test ve laboratuvar harcamaları azaltılabilir.(7)

Görüntüleme yöntemleri olarak genellikle BT ve USG tercih edilir. USG'nin dezavantajı intraabdominal gazdan etkilenmesidir. Kolelitiazis ve koledok genişlemesinde USG oldukça iyi sonuçlar verir. Ayrıca USG pankreatik ödem ve pankreas dilatasyonunu gösterebilir. BT ise safra taşlarının görüntülenmesinde USG'ye göre daha kötü olup; pankreas çevresi mayi birikiminde ve nekrozu göstermede USG'ye üstündür. Kontrastlı batin BT'de nekrotik pankreas odakları kontrast tutmaz. Her hastaya BT çekilmesine gerek yoktur. Tanı konulamayan hastalarda, düzelmeyen ve şiddetli pankreatitlerde ve ilk atakta BT çekilebilir. MRCP, kolelitiazisde BT'ye üstündür. ERCP daha çok tedavi amaçlı kullanılır, bazen tanı amaçlı da kullanılabilir. EUS da daha çok tanı amaçlı kullanılır.

Akut pankreatitin şiddetinin değerlendirilmesinde daha çok Ranson ve Apache-2 kriterleri kullanılır.

1.8. Tedavi

Akut pankreatitin tedavisi durumun ciddiyetine bağlıdır. Hastaneye yatırılarak intravenöz sıvının yönetimi; hastaların ihtiyaç duyduğu kan hacminin yeniden sağlanmasına, ağrı kontrolüne, gerektiği gibi oksijen takviyesine ve elektrolit ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesine yardım eder. Antibiyotik profilaksisinin etkili bir koruyucu tedavi olduğu gösterilmemiştir. Erken enteral beslenme; lokal ve sistemik enfeksiyonun azalmasına neden olur ve yüksek düzeyde kanıtlara dayanmaktadır. Abdominal ağrı geçince ve hastanın iştahı yeniden açıldıktan sonra oral beslemeye başlayın. Diyet; yağ ve protein açısından düşük olmalıdır. Kliniği sepsise, pankreas absesine veya cerrahi akut karına neden olan enfekte nekrozu olan hastalar erken müdahaleye adaydır.(8)

Çoğu hastada düzelmeye hızlıdır. Hastalar rejim 0 olarak takip edilmelidir. Analjezik olarak parenteral narkotik ajanlar verilmeli. Sıvı resüsitasyonu elzem olup idrar çıkışı kontrol edilerek izotonik veya ringer laktat tercih edilebilir. Şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda yoğun bakım yatışı hastanın genel

durumuna göre düşünülebilir. Şiddetli vakalarda oral alım uzamışsa(>5 gün) yeterli nutrisyon sağlanmalıdır. Kolanjit düşünülen hastalarda erken ERCP planlanmalıdır.

2. Kronik pankreatit

Çevresel, genetik ve diğer risk faktörlerine sahip kişilerde tekrarlayan pankreatit ataklarının pankreasta fibroinflamatuvar bir sürece neden olmasına denir.

Patogenezdaki ve risk faktörlerindeki heterojenliğe rağmen nekroz/apoptoz, inflamasyon veya kanal tıkanıklığı gibi süreçler söz konusudur. Bu fibrozis süreci sonuçta pankreasın lobüler morfolojisi ve yapısının ilerleyici kaybına, büyük kanalların deformasyonuna ve adacıkların düzeni ve bileşiminde ciddi değişikliklere yol açar. Bu koşullar irreversible morfolojik ve yapısal değişikliklere yol açarak hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonların bozulmasına neden olur. (9)

2.1. Epidemiyoloji

Kronik pankreatit (CP), Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 yetişkin başına 42 ila 73 prevalansı olan, pankreasın kronik inflamatuvar ve fibrotik bir hastalığıdır.(10)

Almanya'da 2017 yılında 100.000 kişi başına 24'ü kronik pankreatit nedeniyle hastaneye kaldırıldı.(11)

2.2. Etiyoloji

Kronik pankreatit için başlıca predispozan risk faktörleri: toksik-metabolik, idiyopatik, genetik, otoimmün, tekrarlayan ve ciddi akut pankreatit veya obstrüktif olarak kategorize edilebilir.

Alkol ve sigara: Gelişmiş ülkelerdeki CP hastalarının en yaygın sebebidir. Uzun yıllar alkol alan kronik alkoliklerde rastlanır. Sigaranın pankreatite sebep olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Genetik: Suçlanan genlerden biri PRSS1'dir. SPINK1 ise tripsin inhibitörü olup mutasyonu durumunda pankreatite yatkınlık olur.

Otoimmün: Bu tip pankreatitte steroide yanıt vardır. İg G4 düzeylerinde artış olur. Safra kesesinde stirkür, sialoadenitler,retroperitoneal fibrozisler görülebilir.

Birçok hastada net bir neden ortaya koyulmaz ve idiopatik olarak isimlendirilir.

2.3. Klinik

Akut pankreatitte olduğu gibi en sık semptom karın ağrısıdır. Epigastrik, sırt ağrısı veya kuşak tarzında olabilir. Postprandial karın ağrıları daha da artar. Bulantı, kusma ve iştahsızlık eşlik edebilir. Ağrı sürekli veya periodik olabilir. Bu hastalarda steatore de olabilir.

2.4. Tanı

Kronik abdominal ağrı, steatore, tekrarlayan akut pankreatit durumlarında şüphe edilir. Tesadüfen görüntüleme sırasında da rastlanabilir.

Abdominal gaz nedeniyle USG kullanımı kısıtlanırsa da; kalsifikasyonları, atrofiyi ve wirsung kanalı değişikliklerini iyi gösterir.

BT pankreatit tanısında yüksek kullanım yüzdesine sahip olup atrofileri, kalsifikasyonları, intrapancreatik kanal genişlemelerini iyi gösterir. Son yıllarda bu amaçla kullanımı oldukça artmıştır.

Tripsinojen erken dönem kronik pankreatitli hastalarda normal düzeylere yakın iken ileri dönem KP hastalarında düşük olabilir. Akut pankreatitte ciddi tanı değeri olan lipaz ve amilaz düzeyleri ise KP’te önemsizdir.

2.5. Tedavi

İlk önce kronik pankreatite neden olan etyolojik faktörün kesilmesi gereklidir. Hastaların lipidden fakir diyetle beslenmesi ve az az yemesi önerilir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi mutlaka yapılmalıdır.

Bir sonraki aşama ağrı kontrolü olup parasetamol veya NSAİİ tercih edilebilir. Ağrı kontrolü sağlanamazsa bir opioid ajan olan tramadol tercih edilebilir. SSRI, TCA’lar opioid ajanları desteklemeye yardımcı olurlar, bu hastalarda görülme ihtimali yüksek olan depresyonun tedavisinde de tedaviye yardımcı olurlar. Pankreas enzimlerini barındıran preparatlarda ağrının azalmasına yardımcı olabilir.

Çölyak pleksus blokajı ve cerrahi rezeksiyon da bu tedavilerden yanıt alamayan hastalarda düşünülebilir.

3. Sonuç ve Değerlendirme

Akut pankreatit gastroenterolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalıklardan olup hospitalizasyon oranı oldukça yüksektir. Her ne kadar vakaların birçoğu üç gün içerisinde gerilese de mortalite oranı azımsanmayacak derecede yüksektir. Riskli vakaların sınıflandırmasının iyi yapılması ve bu

risklere yönelik uygun tedavinin verilmesiyle mortalite oranı azalabilir. Akut pankreatitte intravenöz sıvı replasmanının hızlı bir şekilde yapılması; intravasküler volümün ve elektrolit imbalansının düzelmesine katkı sağlar. Sıvı replasmanının hızlı bir şekilde yapılması tedavide kilit rol oynar.

Kronik pankreatit ise AP'ye göre daha az görülür. Kronik pankreatit'e sebep olan etiyojik nedenin tespiti ve bu nedenden uzaklaşılması büyük önem arz eder. Bu nedenler içerisinde özellikle sanayileşmiş ülkelerde alkolün yeri çok büyük olup bu yönde halk sağlığı çalışmaları yapılması elzemdir.

Kaynakça

1) Thoeni RF, The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*.2012;262(3):751-764. doi:10.1148/radiol.11110947

2) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*.2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779

3) Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi:10.1038/s41575-018-0087-5

4) Cappell MS, Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):889-x. doi:10.1016/j.mcna.2008.04.013

5) Ertaş H., Duran C., Keskin M., Güney İ. Akut pankreatit tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018; 1(3): 97-102.

6) İnce At, Yıldız K, Baysal B. Akut Pankreatit. *Kocaeli Med J*. 2012;3(1):50-58.

7) Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis?. *Clin Biochem*. 2017;50(18):1275-1280. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003

8) Naumovski-Mihalić S, Lijecenje akutnog pankreatitisa [Treatment of acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn*. 2009;131 Suppl 3:15-18.

9) Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7231-7240. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7231

- 10) Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019;322(24):2422-2434. doi:10.1001/jama.2019.19411
- 11) Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(29-30):495-501. doi:10.3238/arztebl.m2022.0223

BÖLÜM II

OBEZİTE VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Obesity and Related Diseases

Akif Doğantekin

(İç Hastalıkları Uzmanı), Özel Gaziantep Emek Hastanesi,

Dahiliye Bölümü, Gaziantep, Türkiye.

akifdogantekin@gmail.com,

ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

1. Giriş

Obezite, artan vücut yağ depolarının neden olduğu kronik bir metabolik hastalıktır. Klinik pratikte vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m² veya daha yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Pediatrik obezite, yaş ve cinsiyet için 95. yüzdeline eşit veya daha büyük bir vücut kitle indeksi (VKİ) olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, dünya çapında obezite son 50 yılda üç katına çıkmıştır. 2016 yılında 18 yaş ve üstü 650 milyondan fazla yetişkin obezdi. 2030 yılına kadar dünya nüfusunun yaklaşık %20' sinin obez ve %38' inin fazla kilolu olacağı tahmin edilmektedir (1). Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması uluslararası olarak değişmektedir. Avrupa yönergeleri artık bel çevresi ve VKİ' ye daha fazla önem vermektedir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü'ne (USPSTF) göre, artan VKİ, 25 ila 29.9 arası aşırı kilolu, 30 ila 34.9 arası 1. sınıf obezite, 35 ila 39.9 arası 2. sınıf obezite ve 40' tan fazlası 3. sınıf obezite olarak sınıflandırılır (2).

Avrupa'da, erkeklerde 94 cm'den ve kadınlarda 80 cm'den büyük bir bel çevresi, artan iç organ yağ dokusu ve şiddetlenen kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır. Bu durum genellikle tip 2 diabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalık, inme, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi ve hatta bazı kanserler gibi yüksek kronik tıbbi durum riski ile ilişkilidir. Obezite, insan vücudundaki hemen hemen her organ sistemini etkiler. Bu etkilenmenin nedeni ya yağ dokusunun metabolik etkilerinin bir sonucu olabilir ya da bazen artan

vücut kütesinin kendisi olabilir. Araştırmacılar birçok endokrin bozukluk için hastalık mekanizmaları hakkında net bir anlayışa sahiptir, ancak bu obezite için geçerli değildir. Obezitenin temel nedeninin, tüketilen ve harcanan kalori arasındaki orantısızlık olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, fiziksel aktivite ve beslenme kalıplarındaki değişiklikler genellikle çevresel ve toplumsal değişikliklerle ilişkilidir (3).

Obezite ile İlgili Sağlık Sorunları: Hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, gastroözefageal reflü hastalığı, alkolsüz steatohepatit, diabetes mellitus (DM), enfeksiyona karşı artan duyarlılık, kanserler (kolorektal kanser, meme kanseri, endometrial kanser) (4).

2. Obezite ve Hipertansiyon

Obezite ve özellikle aşırı visseral yağ dağılımına hormonal, inflamatuvar ve endotel düzeyinde çeşitli değişiklikler eşlik eder. Bu değişiklikler, hipertansif duruma katkıda bulunan ve diğer yandan kardiyovasküler morbiditeyi artıran diğer birçok mekanizmanın uyarılmasına neden olur (5). Kan basıncı, uygun doku ve organ perfüzyonunu sağlamaktan sorumlu birkaç nörohormonal sistem tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, kan basıncı değerlerinin ana belirleyicileri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut kompozisyonu, özellikle iç organ obezitesi ve yağsız vücut kütesi (kaslar) ile yağ dokusu miktarı arasındaki ilişkilidir. VKİ'nin ve değişen vücut kompozisyonunun kan basıncı üzerindeki etkisi aynı zamanda sosyoekonomik durumun, doğum ağırlığının ve diğer kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin etkisine aracılık eder (6).

Epidemiyolojik çalışmalarda, VKİ ve diğer obezite belirteçlerinin, yüksek tansiyonu olan çocukları belirlemeye yardımcı olduğu gözlemlenmiştir (7). Polonya'dan yapılan kesitsel, randomize bir popülasyon çalışmasında, obez VKİ kategorilerinde yüksek kan basıncı değerlerinin prevalansında önemli bir artış olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde, Kanada'da yapılan bir çalışmada, serum açlık insülin seviyeleri, kalp hızı ve ebeveyn hipertansiyon öyküsü olmayanlarda bile, sistolik kan basıncında (SKB) önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (8). Ayrıca, genel popülasyonda, doğumdan sonraki herhangi bir dönemde ve çocukluktan ergenliğe kadar, kilo z-skorları olarak ifade edilen kilo değişimleri, kan basıncını önemli ölçüde etkiler ve yakın zamandaki z-skorları kan basıncıyla ilişkilidir (9).

Aynı etki, subskapular ve triseps deri kıvrım kalınlığı için de bulunmuştur. Adölesan kız ve erkeklerde yapılan başka bir popülasyona dayalı çalışmada, VKİ birimindeki her bir artış, bel çevresinde (BÇ) 1 cm ve triseps subskapular

deri kıvrımının kalınlığında 1 mm, SKB' de 0.7, 0.24 ve 0.4 mm-Hg artışla ilişkilendirilmiştir (10). VKİ ile çocukluk ve ergenlikte kan basıncı arasındaki ilişki yakın zamanda Çin, Kore, Polonya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hindistan, İran ve Tunus' ta yürütülen yedi kesitsel araştırmadan oluşan geniş bir çalışmada analiz edilmiştir. VKİ ile yüksek kan basıncı arasındaki ilişkinin daha 25. VKİ persentilinde başladığı gözlemlendi. Bu ilişkiler özellikle önemlidir, çünkü son birkaç on yılda çocuklar ve ergenler arasında aşırı kilo ve obezite prevalansı dünya çapında artmıştır ve bunun %20' yi, hatta bazı ülkelerde %30' u aştığı tahmin edilmektedir (11).

Dikkat edilmesi gereken nokta, ABD' de (ABD) 2003–2004 ve 2009–2010 tarihli Ulusal Sağlık ve beslenme inceleme anket (NHANES) raporlarından alınan verilere göre, 2 ila 18 yaş arası çocukların ve ergenlerin yaklaşık %20' sinin visseral obez olduğudur. Bununla birlikte, primer hipertansiyonlu (PH) tüm çocuklar obez olmadığından ve tüm obez çocuklar primer hipertansiyondan muzdarip olmadığından, PH ve obezite ile ilişkili hipertansiyonun aynı hastalık olup olmadığı sorusu değerlendirilmektedir (12).

3. Obezite ve Hiperlipidemi

Majör bir sistemik bozukluk olan hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve ekstrakoronar ateroskleroz için değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür ve dünya çapında, özellikle de dünya genelinde mortaliteye önde gelen katkıda bulunan daha yüksek kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkilidir. DSÖ' nün tahminlerine göre, KVH' ler 2012' de yaklaşık 38 milyon kişinin ölümüne katkıda bulunmuştur (13). Ayrıca, hiperlipidemi sıklıkla KVH için bir risk faktörü olarak bilinen obezite ile ilişkilidir. Birbirini teyit eden kanıtlar, hiperlipidemisinin yüksek VKİ ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Dünya çapında her yıl yaklaşık 3.4 milyon yetişkin ölümü, kaybedilen yaşam yıllarının %3.9' u ve sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yıllarının (DALY) %3.8' i fazla kilolu veya obez olmakla ilişkilendirilmiştir. VKİ şu anda kilo durumuna bağlı sağlık riskini tahmin etmek için en yaygın kullanılan antropometrik ölçümdür ve çok sayıda çalışma VKİ ile hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (14).

Vücut ağırlığının modifikasyonu (VKİ 27 veya daha yüksek) hiperlipidemi riskinde azalma ile ilişkilidir (15). Bununla birlikte, VKİ ile hiperlipidemi arasındaki ilişkinin, uyku süresi ile tip 2 diyabet riski arasında tanınan U şeklindeki bir model gibi doğrusal olmayan bir eğilimde gösterilip gösterilmediği açık değildir. Yapılan bir çalışma VKİ ile hiperlipidemi arasında

doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir. Doz-yanıt ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir (16).

Dünya genelindeki hızlı ekonomik gelişme ve şehirleşme süreci ile birlikte, insanlar muazzam bir beslenme geçişi ve yaşam tarzlarında büyük bir değişiklik yaşıyorlar. Buna bağlı olarak bireylerin serum total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri son 10 yılda kademeli olarak artmıştır. Obezite hiperlipideminin bağımsız bir risk faktörü olduğundan, obeziteye yönelik müdahale çok gereklidir. Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitelerin obezite ve hiperlipideminin oluşumunu kontrol etmenin anahtarı olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle VKİ ve serum kolesterol trendlerini azaltmak için trans yağların doymamış yağlarla değiştirilmesi, diyet ve fiziksel aktivite konusunda toplumu bilinçlendirme programları uygulanması, meyve ve sebze tüketiminin artırılması gibi gerekli önlemleri almalıyız. Ayrıca, lipit ile ilgili hastalıklara dikkat etmeli, obezite ve hiperlipidemi araştırmalarına yatırımı artırmalı, birinci basamak sağlık sistemini güçlendirmeli, lipit ile ilgili hastalığın zararlarını bildirmeli ve hiperlipidemi önleme ve tedavisi yapmalıdır (17).

4. Obezite ve Diyabetes Mellitus

Diyabet (DM) ve obezite, artan insidansı nedeniyle DSÖ tarafından epidemik olarak kabul edilmiştir. Obezite, sadece dünya çapında en yaygın DM tipi olan tip 2 diyabetin etiopatogenezinde değil, aynı zamanda komplikasyonlarının gelişiminde de rol oynar. Tip 1 diyabette obezite ve fazla kilonun rolüne ilişkin artan bilimsel kanıtlar da bulunmaktadır. Kilo alımı, insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, hastalığın çeşitli evrelerinde önemli patofizyolojik etkiler de ortaya koymaktadır. Obezitenin yanı sıra DM ile ilgili bir diğer çok önemli husus, oldukça değişken olan mikrobiyomdur. Bağırsak mikroflorasının işlevi, tüm organizma ile etkileşimi ve obezite ve tip 1 diyabetin yanı sıra tip 2 diyabet gelişiminde çok önemli rolü vardır (18).

Aşırı kilo ve obezite, T2DM ile çok güçlü bir şekilde ilişkilidir. Obezite, hastalığın erken döneminde ortaya çıkan ve öncelikle hiperinsülinemi ile telafi edilen insülin direncinin en önemli sorumlusudur. İnsülin direnci, kilosu, boyu ve bel çevresi yüksek olan obez çocuklarda daha sık görülür. Obezitenin ortaya çıkışı, diğerlerinin yanı sıra, ergenlikte vücut kitle indeksinde artışa yol açtığı gösterilen 3 yaşında erken adipozite artışı ile ilişkilidir. Obezite, insülin eksikliği ile birleştiğinde T2DM gelişimine yol açar (19).

Araştırmalar en başından beri, obezite, periferik insülin direnci, etnik azınlık grupları ve ailede T2DM öyküsü ile bağlantılı yeni T2DM vakalarının arttığını göstermektedir. 2002 DSÖ STEPS araştırması, T2DM prevalansının

%21.5 ve obezite prevalansının %54.8 olduğunu göstermiştir. 2013' te yapılan aynı anket, %45.8 oranında T2DM prevalansını ortaya çıkardı. 2030' da dünyada 552 milyon insanın T2DM' den muzdarip olabileceği tahmin ediliyor (20). T2DM' nin başlangıcı çoğunlukla yetişkinlikte ortaya çıkar. Çocuklar ve genç yetişkinler arasında, T2DM en sık yaşamın ikinci on yılında ve orta ila geç ergenlik döneminde gelişir. Ergenlik döneminde hormon salgılanması artar ve fizyolojik insülin direncine neden olur (21).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa' da obez insanlarla normal kiloluları karşılaştıran bir meta-analizde, obez erkeklerde T2DM gelişme riski 7 kat, obez kadınlarda ise 12 kat daha fazladır (22). ABD' de yapılan önemli boylamsal bir çalışma olan Kingdom, 2 ila 15 yaş arasındaki 369 362 katılımcıyı inceliyordu. Normal VKİ' ye sahip bireylere (%4.33) kıyasla T2DM' si olan hastaların çoğu obezdi (%47.1). Aşırı kilolu ve obez kişilerde T2DM sıklığı 1994-1998' de 100 000' de 6.4 kişi, 2009-2013' te ise 33.2' ye yükselmiştir (23). Aynı gözlemler başka ülkelerden de geliyor: Avrupa' da T2DM' li kişilerin %50.9 ila %98.6' sı obez ve Asya' da %56.1 ila %69.2' si obez. Amerikan Kızılderilileri ve Alaska Yerlisi yetişkinlerde, tip 2 diyabetli hastalar arasındaki obezite yüzdesi 1976 ile 2004 yılları arasında %58 artmıştır (20). 2007 yılında Irak'ta yapılan bir çalışmada, tüm antropometrik değişkenler arasında bel çevresinin tip 2 diyabet için en hassas belirleyici olduğu kanıtlanmıştır (24).

Diğer çalışmalar, yağ dokusunun dağılımının, obezite evresinden bağımsız olarak, insülin direnci geliştirmek için çok önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Yazarlar, benzer bir adipozite oranına sahip obez ergenleri karşılaştırdılar ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanların, normal glukoz toleransı olan ergenlere göre daha fazla insülin direncine sahip olduğu görüldü. Ayrıca, BGT' si olanlarda intramiyoselüler lipid içeriği artmış ve subkutan yağ birikimi azalmıştı. Ebe D'Adamo ve ortak yazarlar, yüksek oranda visseral yağ ve sınırlı karın subkutan yağı olan çocukların daha insüline dirençli olduğunu ve glukoz tolerans testinin ikinci saatinde daha yüksek plazma glukozuna sahip olduğunu gösterdiler. Obez hastaların karaciğerindeki ektopik yağ birikiminin, insülin direncinin ve glukoz düzensizliğinin çok önemli bir belirteci olduğu da fark edilmiştir (25).

5. Obezite ve Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), şu anda dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve bireyleri üretkenlik yıllarının başlarında giderek daha fazla etkilemektedir ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. KBH' nin anjina, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme, periferik

vasküler hastalık ve aritmiler için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar vardır. KBH insidansı ve prevalansı artmaktadır ve bu, popülasyonun beklenen yaşam süresindeki ve KBH' nin ana nedenleri olan sistemik arteriyel hipertansiyon (SAH) ve diabetes mellitus (DM) vakalarının sayısındaki artışla ilişkilidir. Yetişkin ABD popülasyonunda yaklaşık yüzde 1 ila 4.5 arasında KBH var (26).

Çeşitli çalışmalarda nedensellik kanıtıyla birlikte KBH' da dahil olmak üzere obezite, böbrek hastalığının ana nedeni olarak tanımlanmıştır. Dünya çapında epidemik oranlar gösteren DM ve hipertansiyon, fazla kilo ve obezite ile yakın ilişkisi nedeniyle özellikle yetişkinlerde KBH başlangıcı için önemli risk faktörleridir. Bazı diyet kalıpları da dahil olmak üzere diyetle ilgili hususlar da KBH için olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (27).

Obezite, diğer faktörlerin yanı sıra, diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz ve fokal ve segmental glomerüloskleroza yatkınlık yaratarak KBH gelişimini etkiler. 2013' te Brezilya nüfusunun yarısını zaten etkileyen artan aşırı kilo eğilimi göz önüne alındığında, en son telefon anketi VIGITEL' in sonuçlarına göre KBH vakalarının sayısında bir artış bekleniyor. 15.105 Brezilyalı yetişkinin dahil edildiği çok merkezli bir kohort çalışmasında (ELSA-Brasil), gözlemlenen aşırı kilo oranı yüksekti ve obezite erkeklerin %65.9' unu ve kadınların %60.8' ini etkiliyordu (28).

6. Obezite ve Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, kapsamı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Son terapötik gelişmelere rağmen, kalp yetmezliğinin başlamasından sonra yüksek morbidite ve mortalite oranları önemli olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, risk faktörlerinin ve kalp yetmezliğinin prelinik fazlarının tanımlanması ve yönetimi yoluyla kalp yetmezliğinin önlenmesi bir öncelikli bir durumdur. Bu bağlamda, birkaç çalışma vücut kitle indeksini sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve aşırı kalp yetmezliği için bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir. Bu araştırmalarda, obezite sürekli olarak kalp yetmezliğinin bilinen öncülleri olan sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı obezite kalp yetmezliği ile ilişkilendirilirken, fazla kilolu ve daha az obezite derecesinin kalp yetmezliği riski üzerine etkileri kısıtlıdır (29).

7. Obezite ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Obezitenin reflü hastalığına neden olduğu çeşitli mekanizmalar öne sürülse bile yaygın olarak önerilen patogenetik yol, alt özofagus sfinkterini

(LES) gevşeten ve böylece özofagus mukozasını mide içeriğine maruz bırakan artan karın basıncıdır. 24 saatlik pH izleme çalışmalarının sonuçları, obezitenin, özellikle yemek sonrası dönemde, uzun süreli reflü bölümlerinin yanı sıra pH < 4 olan sürenin yanı sıra reflü ataklarının sayısında önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, daha yakın tarihli bir çalışmada, ayrıca pH-impedans izleme yoluyla da doğrulanmıştır: VKİ arttıkça sadece asit reflü değil, aynı zamanda asit olmayan reflü epizotlarının sayısı da önemli ölçüde artmıştır (30).

8. Obezite ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH)

Obezite salgını, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) artan prevalansı ve ciddiyeti ile yakından ilişkilidir: obezite, yalnızca basit steatoz ile değil, aynı zamanda ilerlemiş hastalık, yani alkolsüz steatohepatit (NASH) ve NASH ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom ile de ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırmanın yanı sıra, obezite NAYKH hastalarında karaciğere özgü mortaliteyi de artırıyor gibi görünmektedir. NAYKH için onaylanmış farmakolojik müdahalelerin eksikliği göz önüne alındığında, obeziteyi hedeflemek, NAYKH takip ve yönetimi için rasyonel bir seçenektir (31).

İlk adım olarak, başarması ve sürdürmesi zor olsa da yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz) önerilir. İlk adım başarısız olduğunda, farmakoterapi eklenmesi önerilir. NAYKH' da çeşitli obezite önleyici ilaçlar araştırılmıştır (örn. orlistat, glukagon benzeri peptid-1 analogları), diğer obezite önleyici ilaçlar araştırılmamıştır (örn. lorcaserin, fentermin hidroklorik, fentermin/topiramet ve naltrekson/bupropion), kilo verme etkinliği olan bazı ilaçlar ise obezite için onaylanmamıştır (örn., sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı-2 inhibitörleri, farnesoid X reseptörü ligandları). Yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi kombinasyonu da başarısız olursa, seçilmiş morbid obez bireylerde bariatrik cerrahi düşünülmelidir (32).

9. Obezite ve Kanser

Obezite şu anda tipik olarak aşırı yağ dokusunun bir sonucu olarak artan VKİ ile tanımlanmaktadır. Yağ dokusu, enerji homeostazından sorumlu dinamik bir endokrin organdır. Kontrol edilmeyen hiperadipozite genellikle metabolik bozukluklara, steroid hormonlarının üretiminin değişmesine ve kronik subklinik inflamasyona yol açar. Bu patofizyolojik etkiler, tümör gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı kanser türlerinde obezitenin dikkate alınması özellikle

ilginçtir. Meme ve iç organ kanserleri gibi ilişkili kanserler, yağ depolarının içinde veya yakınında ortaya çıkar. Bu, genellikle yüksek VKİ ortamında bulunan değiştirilmiş yağ biyolojisinin yerel olarak çeşitli kanser türlerini desteklediğini göstermektedir. Bununla birlikte, risk altındaki bireyleri belirlemek için VKİ kullanmanın zorluğu, adipoz doku disfonksiyonunun ve bunun sonuçlarının şu anda obez olarak tanımlanan her hastada meydana gelmemesidir. Örneğin, normal VKİ'ye sahip bireylerde insülin direnci ve inflamasyon bildirilmiştir (33).

Tersine, yüksek VKİ'ye sahip bireylerin küçük bir kısmı metabolik olarak sağlıklıdır. Buna göre, VKİ'ye dayalı mevcut obezite tanımı, son zamanlarda sorgulanmaya başlanmıştır ve sadece VKİ, adipoz inflamasyonu olan hastaların tanımlanması için yetersizdir. Antropometrik fenotip her zaman genel sağlığı veya özellikle yağ dokusunun enflamatuar durumunu doğru bir şekilde yansıtmıyorsa, o zaman patofizyolojideki altta yatan değişiklikleri belirlemek obezite-kanser ilişkisini tanımlamada daha yararlı olabilir. Obez durumu sistemik ve dokuya özgü ölçümlerle karakterize etmek, yüksek riskli popülasyonların daha güvenilir bir şekilde tanımlanmasını ve adipoz inflamasyon ortamında ortaya çıkan kanserleri hedef alan etkili önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için mekanik olarak bilgilendirilmiş bir yaklaşımı sağlayabilir (34).

10. Obezite ve İnflamasyon

Obezite artık dünya çapında bir salgın ve insülin direnci, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık bozuklukları, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve kanser türleri için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Genel olarak, obezite yaşam kalitesinin düşmesi, yaşam süresinin kısalması ve artan sağlık maliyetleri ile ilişkilidir. Yaşlanma sürecine benzer çok faktörlü kronik hastalığın daha karmaşık resmini özetleyen bir patofizyoloji nedeniyle, açıkçası obezite, kalori alımı ve harcaması arasındaki enerji dengesizliğinin sonucu olarak değerlendirilemez. Bu nedenle, aşırı kilolu obez organizmada bir dizi metabolik anormallik, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, immün disfonksiyon ve kronik düşük dereceli inflamasyon tanımlanmıştır. Yağ dokusunun aşırı beslenmeye bir bağışıklık tepkisi oluşturarak yanıt verdiği neredeyse evrensel olarak kabul edilmiş olsa da, ilk enflamatuar tetikleyici ne yazık ki bilinmemektedir (35).

Klinik raporlar, obez hastaların serumundaki yüksek tümör nekroz faktör- α 'nın (TNF- α) kanıtlarına dayanarak, insülin direncine karşı mücadelede antisitokin tedavisini araştırmıştır. Bu bağımlı ilişkinin mekanik

değeri, TNF- α 'nın laboratuvar hayvanlarına ve insanlara uygulanmasının insülin duyarlılığını bozduğunu gösteren çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu sonuçlarla uyumlu olarak, bazı insan çalışmaları TNF- α nötralizasyonunu takiben aşırı kilolu bireylerde glukoz intoleransının azaldığını ve romatoid artritli hastalarda T2DM'ye ilerlemenin azaldığını bildirmiştir. Aksine, diğerleri anti-TNF- α tedavisini takiben T2DM hastaları veya romatoid aritri olan kişilerde insülin duyarlılığında iyileşme olmadığını bildirmiştir. TNF- α infüzyonunun iskelet kasında glikoz alımını arttırdığı sağlıklı gönüllülerde de tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. İnsanlardaki son kanıtlar ayrıca IL-1 β 'yi da içermektedir (36).

Kaynakça

- 1-Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. Prim Care. 2016 Mar;43(1):121-35.
- 2-U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2003 Dec 02;139(11):930-2.
- 3-De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. World J Gastroenterol. 2016 Jan 14;22(2):681-703.
- 4-Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013 Jan 02;309(1):71-82.
- 5-Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017 Aug;122:1-7.
- 6-Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, Keltikangas-Järvinen L, Elovainio M, Vahtera J, Taittonen M, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Early socioeconomic position and blood pressure in childhood and adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Hypertension. 2006;4:39-44.
- 7-Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. JAMA Pediatr. 2018;172:557-565.
- 8-Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavallée C, Aubin J, Delvin E, Levy E, Hanley JA. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. Circulation. 2004;110:1832-1838.
- 9-Chiolero A, Paradis G, Madeleine G, Hanley JA, Paccaud F, Bovet P. Birth weight, weight change, and blood pressure during childhood and adolescence: a school-based multiple cohort study. J Hypertens. 2011;29:1871-1879.

10-Maximova K, O’Loughlin J, Paradis G, Hanley JA, Lynch J. Changes in anthropometric characteristics and blood pressure during adolescence. *Epidemiology*. 2010;21:324–331.

11-Wang M et al. Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2019; 10.1038/s41371-019-0215-x.

12-Xi B, Mi J, Zhao M, Zhang T, Jia C, Li J, Zeng T, Steffen LM, Public Health Youth Collaborative and Innovative Study Group of Shandong University Trends in abdominal obesity among U.S. children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;134:e334–e339.

13-World Health Organization . Cardiovascular Diseases (CVDs) WHO; Geneva, Switzerland: 2015. Fact Sheet No.317.

14-Song X., Jousilahti P., Stehouwer C., Söderberg S., Onat A., Laatikainen T., Yudkin J., Dankner R., Morris R., Tuomilehto J. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2013;67:1298–1302.

15-Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J., Stamler J., Grandits G.A., Elmer P.J., Cutler J.A., Flack J.M., Schoenberger J.A., McDonald R. Treatment of mild hypertension study: Final results. *JAMA*. 1993;270:713–724.

16-Sorensen M., Andersen Z.J., Nordsborg R.B., Becker T., Tjønneland A., Overvad K., Raaschou-Nielsen O. Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: A cohort study. *Environ. Health Perspect*. 2013;121:217–222.

17-World Health Organization (WHO) Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. WHO; Geneva, Switzerland: 2015.

18-Volaco A, Cavalcanti AM, Filho RP, Prêcoma DB. Socioeconomic Status: The Missing Link Between Obesity and Diabetes Mellitus? *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):321-326.

19-Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2013;4(6):270-281.

20-Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-338.

21-Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(2):473-480.

22-Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2014;68(6):682-691.

23-Abbasi A, Juszczuk D, Van Jaarsveld CHM, Gulliford MC. Body mass index and incident type 1 and type 2 diabetes in children and young adults: a retrospective cohort study. *J Endocr Soc.* 2017;1(5):524-537.

24-Deeb A, Attia S, Mahmoud S, Elhaj G, Elfatih A. Insulin resistance, impaired fasting, glucose intolerance and type II diabetes mellitus in overweight and obese children in Abu Dhabi. *J Diabetes Obes.* 2017;4(2):1-8.

25-D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diab Care.* 2011;34(2):161-165.

26-Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr.* 2006 Jul;16(3):216-23.

27-Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 2013 Jan;33(1):2-13.

28-Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 2014;44:68-75.

29-Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men morbidity, risk factors, and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253-261.

30-Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, Rackett R, Hila A. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1875–1879.

31-Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020 Mar 24;323(12):1175-1183.

32-Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019 Mar;92:82-97.

33-Deepa M, Papita M, Nazir A, et al. Lean people with dysglycemia have a worse metabolic profile than centrally obese people without dysglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:91–96.

34-Iyengar NM, Morris PG, Zhou XK, et al. Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:349–358.

35-Perez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A, Galvez BG. “Adipaging”: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol* 2016;594: 3187–3207.

36-Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2282–2289, 2005.

BÖLÜM III

OBEZİTE VE VİTAMİN D

Obesity and Vitamin D

Akif Doğantekin

(İç Hastalıkları Uzmanı), Özel Gaziantep Emek Hastanesi,
Dahiliye Bölümü, Gaziantep, Türkiye.
akifdogantekin@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

1. Giriş

İnsanlarda D vitamininin ana kaynağı, ultraviyole B (UVB) ışığının deride vücuttaki kolesterol üzerindeki etkisinden elde edilen üretilir. Yağlı balıklar ve güçlendirilmiş gıdalar gibi diyet kaynaklarından küçük bir katkı vardır. Bazı coğrafi farklılıklar, örneğin İskandinavya'da diyet balıkları önemli bir kaynaktır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) daha çok gıda takviyesi kullanımı önemli bir kaynaktır. D vitamini eksikliği kuzey yarımkürede çok yaygındır; İngiltere nüfusunun çoğu kışın D vitamini eksikliği yaşamaktadır (1). D vitamini eksikliğini tanımlarken temel ilkeler hakkında devam eden tartışmalar vardır. D vitamini durumunun yaygın olarak kullanılan ölçüsü, toplam 25-hidroksivitamin D'dir (25(OH)D). 25(OH)D, uzun bir serum yarılanma ömrüne sahiptir ve teknik olarak kolay bir ölçümdür. Serbest (proteine bağlı olmayan) 25(OH)D'nin daha iyi bir ölçüm olduğu öne sürülmüştür çünkü daha fazla biyolojik olarak mevcut 25(OH)D durumunu daha doğru yansıtır. D vitamini yeterlilik eşiğinde farklı kaynaklarda farklı değerler olmasına rağmen tavsiyeler genellikle 50 ile 75 nmol/l arasındadır (2, 3).

D vitamini bir ön hormondur. Bu prohormon karaciğerde 25-hidroksilasyon ve böbrekte 1-hidroksilasyon ile aktif hormon olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D) dönüştürülür. 1-hidroksilasyonun son adımı hiperkalsemiyi önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenir. D vitamininin dolaşımdaki ana formu 25(OH)D'dir. Dolaşımda proteine bağlıdır (yaklaşık %85'i D vitamini

bağlayıcı proteine ve yaklaşık %15' i albümine). 25(OH)D yağda çözünür ve yağ, kas ve karaciğere ve daha küçük miktarlarda diğer dokulara dağılır. 25(OH) D 24-hidroksilasyon ile 24,25(OH)₂D veya diğer aktif olmayan metabolitlere dönüşerek inaktive olur (4). Aktif vitamin D, 1,25(OH)₂D, diyet kalsiyumunun barsaktan emilmesi için gereklidir. Şiddetli D vitamini eksikliği yetişkinlerde ve çocuklarda osteomalaziye neden olur. Daha az şiddetli yetersizlik artmış kemik döngüsüne neden olur ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. D vitamini eksikliği çeşitli diğer bozukluklarla, özellikle otoimmün bozukluklar ve kanserlerle ilişkilidir, ancak bu koşullarda nedensel bir rol henüz tam olarak belirlenememiştir (5).

Kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ), obeziteyi tanımlamak için kullanılır. Yetişkinler için 25,0 ila 29,9 kg/m² arası kilolu, 30 kg/m² ve üstü obez olarak tanımlanır (6). VKİ 2-18 yaş arası çocuklar ve ergenler için kullanılmaz; bunun yerine, çocuğun cinsiyetine ve yaşına dayalı bir yüzdelik ölçek kullanılması önerilir. Bu popülasyonda fazla kilo, 85-94 persentil bir VKİ olarak tanımlanır ve obezite \geq 95 persentil bir VKİ olarak tanımlanır (7). VKİ' de 25 kg/m²' nin üzerindeki her 5 birimlik artış, genel mortaliteyi %29, vasküler mortaliteyi %41 ve diyabetle ilişkili mortaliteyi %210 artırır. Artan bel çevresi gibi merkezi adipozite ölçümleri, doğrudan yüksek VKİ ile belirlenemeyen kardiyometabolik riski öngörür. Edmonton obezite evreleme sistemi, fazla adipoziteyi 5 puanlık bir sıralama ölçeğinde sıralar ve kişinin obezite ile ilişkili komorbiditelerini ve fonksiyonel durumunu içerir. Sistemin artan mortalitenin güçlü, bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (8).

1980 ile 2013 yılları arasında dünya çapında fazla kilolu veya obez olma prevalansı artarak yetişkinler için yaklaşık %28 ve çocuklar için yaklaşık %47; fazla kilolu veya obez olarak kabul edilen toplam birey sayısı 2.1 milyar oldu. Bu artışlar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görüldü. Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerde aşırı kilo ve obezite prevalansı tüm yaşlarda gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, kadınlardan daha fazla erkek aşırı kilolu veya obez olarak kabul edildi; gelişmekte olan ülkelerde bunun tersi görüldü. ABD' de obezite oranları 20 yaş altı erkeklerde yaklaşık %12, 20 yaş ve üstü erkeklerde yaklaşık %32, 20 yaş altı kızlarda yaklaşık %14 ve 20 yaş ve üstü kadınlarda ise yaklaşık %34' dür (9).

2. Obezitede vitamin D düşüklüğü nedenleri

Yapılan çalışmalar serum 25(OH)D seviyeleri ile adipozite göstergeleri arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu durum D vitamininin

yağda eriyen bir vitamin olması ve yağ dokuda sekestrasyona uğraması bilgisi ile tutarlıdır. Yapılan çalışmalarda obez çocuk ve erişkinlerde vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ve bu hastalara verilen D vitamini takviyelerinin daha yüksek dozlarda verilmesi gerektiği bulunmuştur. Obez olan hastalarda ciltte güneş ışınları yoluyla D vitamin sentezinin azalır. Onun için obez hastalarda sadece kış ve sonbahar aylarında değil, yıl boyunca D vitamin takviyesi kullanması önerilir (10). D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D obez hastalarda adipoz dokuda adipogenez gen transkripsiyonu, inflamasyon ve insülin direncini regüle eder. Ayrıca kas ve pankreasta 1,25(OH)₂D yoluyla bu dokulardaki kalsiyum akışının düzenlenmesi, insülin duyarlılığını artırabilir. Pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır. Periferik dokulardan insülin reseptör ekspresyonunu artırır (11).

Ergenlik öncesi çocuklardan elde edilen son sonuçlar, 25(OH)D serum seviyeleri ile insülin direnci göstergeleri arasında, adipozite için ayarlandıktan sonra bile hafif bir ters ilişki olduğunu göstermektedir. 25OHD için 75 nmol/L cut-off değeri bu koşullarda en iyi belirleyicidir. Vitamin D bağlayıcı protein (DBP/GC), vitamin D 25-hidroksilaz (CYP2R1) ve 7-dehidrokolesterol redüktazdaki (DHCR7) mutasyonlar, dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarındaki varyasyonun en yaygın olarak araştırılan kaynağı olsa da, obeziteden bahsettiğimizde, vitamin D reseptör (VDR) genindeki varyasyon, daha önemlidir. Vitamin D durumunun genetik belirleyicileri ile obezitenin genetik belirleyicileri arasındaki sınırlı bir örtüşme vardır ve bu genlerin varyasyonunda benzer klinik tablolar görülmesi bu yüzdendir. VDR bu örtüşmenin olduğu en iyi bilinen gen konumundadır (12).

Bu durum VDR dışındaki genlerdeki varyasyonun obezite üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların eksikliğini düşündürebilir. Öte yandan, VDR' deki varyasyonun obezite fenotipinin dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarından daha önemli bir belirleyicisi olduğunu öne süren biyolojik bir önemi olabilir. VDR proteini yağ dokusunda mevcut olduğundan ve adipositlerde vitamin D ve analoglarının etkisine katkıda bulunabileceğinden, bu son hipotez daha da anlamlıdır. Bu şekilde obezite, VDR polimorfizmleri ile ilişkilerin, D vitamininin adiposit farklılaşması ve metabolizmasındaki doğrudan etkisi veya insülin sekresyonunun modülasyonu yoluyla dolaylı bir etkisi ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (13). Çalışmalar ayrıca VDR dışındaki vitamin D yolu genleri (DHCR7, CYP2R1, DBP/GC, CYP27B1, CYP27A1, CYP24A1 ve RXRG gibi) ve obezite ile ilgili birçok özellik arasındaki ilişkileri de bildirmiştir. Çoğu pozitif ilişki, Avrupa kökenli bireylerde obezite ve DBP/GC geni arasında

tanımlanmıştır. Bunun yerine, hidroksilazlar veya DHCR7 gibi genler, geçersiz ilişkilendirme sonuçlarının çoğunu yoğunlaştırır (14).

3. D vitamini düşüklüğünün obezitedeki klinik sonuçları nelerdir?

Epidemiyolojik veriler, çeşitli popülasyonlarda D vitamini eksikliğinin giderek yaygınlaşan bir fenomeni temsil ettiğini göstermektedir. D vitamini eksikliği, dolaşımdaki düşük 25(OH)D seviyeleri ile belirlenen klinik bir sendrom olarak kabul edilir. Çoğu çalışma, eksiklik veya yetersizlik durumunu tanımlamak için farklı düşük D vitamini aralıklarını dikkate almıştır. Son zamanlarda, dikkatler D vitamini uyguladığı pleiotropik etkilere odaklanmıştır (15). Bu nedenle, hipovitaminoz D' nin sağlık için bir takım olumsuz sonuçlara yol açtığı ve obezite de dahil olmak üzere modern çağ bağlantılı belirli hastalıkların tezahürü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aslında, D Vitamini ile bağlantılı önemli bir sağlık sorunu, artan obezite oranıdır. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında yaklaşık 2 milyar yetişkinin aşırı kilolu olduğunu ve bunların 650 milyonunun obez olduğunu belirtti (16).

Artmış yağ dokusu kütlesi olan kişilerde bu yağda çözünen vitaminin eksikliğini açıklamak için aşağıdaki olası mekanizmalar öne sürülmüştür: diyetle daha az alım; deride sentezini azaltan değişmiş davranış, azaltılmış sentez kapasitesi, azaltılmış bağırsak emilimi, değiştirilmiş metabolizma ve adipoz dokuda sekestrasyon (17). Hipovitaminoz D ile obezite arasında ilginç bir ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bell ve ark., obezitesi olan kişilerin sağlıklı kilolu kişilere kıyasla daha yüksek serum parathormon (PTH) konsantrasyonları gösterdiğine dair kanıtlara dayanarak ve PTH düzeylerinin D vitamini düzeyleriyle ters ilişkili olduğunu göz önünde bulundurarak ilk kez D vitamini durumunu etkileyen obeziteye dikkat çekmişlerdir. Çalışmaları, muhtemelen dolaşımdaki 1,25-dihidroksikolekalsiferol seviyelerinin artmasıyla metabolitin hepatik sentezinin geri bildirim inhibisyonu nedeniyle, obezitesi olan kişilerde zayıf olan kişilere kıyasla serum 25OHD' nin daha düşük olduğunu gösterdi (18).

Daha sonra birkaç farklı çalışma bu sonuçları hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yeniden üretti. Bu çalışmalar, VKİ' deki her bir artış biriminin 25(OH)D' de yaklaşık %1' lik bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi ve bu ters ilişkinin, fiziksel aktivite veya D vitamini alımındaki değişiklikten bağımsız olarak devam ettiğini doğruladı. Ayrıca, yazarlar deri altı ve visseral yağ ile düşük 25(OH)D konsantrasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (19).

Arunabh ve ark. düşük D vitamini düzeylerinin, ikili enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanılarak ölçülen toplam vücut yağıyla daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ancak VKİ ile olmadığını gösterdi ve vücut yağ yüzdesinin bağımsız, serum 25(OH)D ile ters ilişkili olduğu sonucuna vardı (20). Daha yakın zamanlarda, Brock ve meslektaşları bu ilişkiyi hem erkeklerde hem de kadınlarda doğruladı (21) ve González-Molero ve meslektaşları, obezitesi olan kişilerde daha düşük 25(OH)D değerlerinin, obeziteye ikincil olmaktan ziyade, obezitenin bağımsız bir belirleyicisi olabileceğini varsaydılar (22).

Aslında, düşük D vitamini durumunun sekonder hiperparatiroidizmi indükleyebildiği göz önüne alındığında, bunun sonucunda adipositlerde hücre içi kalsiyum artışı, lipitlerin birikmesinde anahtar bir düzenleyici enzim olan yağ asidi sentaz ekspresyonunun artmasından ve lipolizin azalmasından sorumlu olabilir (23). Yapılan bir çalışmada adipozite parametrelerinin hem D vitamini eksikliği insidansındaki artışın hem de ondan iyileşme şansının azalmasının öngörücüleri olarak kabul edilebileceğini gösterdi; yazarlar ayrıca leptin ve interlökin 6 (IL-6) gibi obezite ile ilişkili kronik proinflatuar durumun belirteçleri ile yaşlı erişkinlerde D vitamini eksikliği arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüşlerdir. Son olarak, hipovitaminoz D, bu bireylerde önemli bir erken metabolik bozuklukla birlikte, çocukluk döneminde adipozitedeki artışı belirleyebilir (24).

Obezite ile ilişkili D vitamini eksikliğinin nedeni olarak birkaç farklı mekanizma düşünülebilir; bunlar arasında diyetle daha düşük D vitamini alımı, zayıf bireylere kıyasla açık havada daha az fiziksel aktivite nedeniyle cildin güneş ışığına az maruz kalması, azalmış bağırsak emilimi, yağ dokusunda bozulmuş hidroksilasyon ve doku kütlesinde 25(OH)D birikimi. Bununla birlikte, D vitamini eksikliğinin kendisi obezite gelişimine katkıda bulunabilir veya etkili bir kilo kaybını engelleyebilir. Bu nedenle, hipovitaminoz D, insülin direnci ve T2DM dahil olmak üzere birçok komorbiditeye yol açan metabolik homeostaz üzerinde sonuç olarak olumsuz bir etki ile adipoz doku birikimine katkıda bulunabilir (25). Hamilelik sırasındaki D vitamini durumu epigenetik bir role sahip olabilir, çünkü sadece anne iskeletinin korunmasında ve fetal iskelet gelişiminde çok önemli değildir, aynı zamanda doğumdan hemen sonra kronik hastalığa yatkınlığı etkileyebilen fetal “imprinting” i de etkileyebilir. İlginç bir şekilde, hamilelik sırasında maternal D vitamini eksikliği, 6 yaşındaki yavrualarda bozulmuş akciğer gelişimi, 10 yaşında nörobilişsel zorluklar, ergenlikte artan yeme bozuklukları riski ve 20 yaşında daha düşük tepe kemik kütlesi ile ilişkilendirilmiştir (26).

Ayrıca, çeşitli sağlık yararları için gerekli olduğundan, ergenlik yıllarından yaşlılığa kadar optimal bir D Vitamini seviyesi de önemlidir. Serum D Vitamini seviyeleri puberte başlangıcıyla birlikte düşerek, özellikle prepubertal D Vitamini serum seviyeleri suboptimal olan hastalarda daha yüksek obezite ve insülin direnci riskine zemin hazırlar (27).

4. Vücut kitle indeksi için D vitamini dozu nasıl ayarlanmalıdır?

Daha düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları, normal kilolu muadillerine kıyasla obez deneklerde farklı enlemlerde tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir (28). Benzer şekilde, değişken süreli ve D vitamini takviyesi dozlarına sahip girişimsel çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar, VKİ durumu ve vücut yağına göre ters bir 25(OH)D yanıtı göstermiştir (29). Obez deneklerde düşük 25(OH)D düzeylerinin kesin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da, önceki çalışmalar sınırlı güneş maruziyeti, yağ dokusunda D vitamini biyoyararlanımının azalması veya basitçe hacimsel seyreltmenin bu ilişkiyi açıklayabileceği sonucuna varmıştır (30). Özellikle, Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nin (NHANES) yakın tarihli bir analizi, 400 ila 800 IU veya >800 IU/gün arasında D vitamini takviyesi alan obez yaşlı yetişkinlerin, yeterli olarak tanımlanan 25(OH)D konsantrasyonlarına ulaştığını göstermiştir (31).

Ancak, Agarwal ve ark. ABD'li yetişkinlerin %90'ından fazlasının tahmini ortalama D vitamini gereksinimlerinden daha azını tükettiklerini açıkladı. Ek olarak, normal kilolu muadilleriyle karşılaştırıldığında obezler arasında diyetle alınan D vitamini önemli ölçüde daha düşüktü. Agarwal ve ark. ayrıca, obez denekler için de geçerli olan, D vitamini takviyesi kullanıcıları arasında kullanmayanlara kıyasla daha düşük bir D vitamini yetersizliği prevalansı gözlemledi. Bu kanıtlara rağmen, VKİ durumu ile D vitamini takviyesi kullanımı arasındaki ilişkiye ilişkin çok az nüfusa dayalı veri vardır (32). Yapılan bir çalışma obez deneklerin normal kilolu muadillerine kıyasla daha düşük bir D vitamini takviyesi kullanım yaygınlığına sahip olduğu sonucuna varmıştır. Bu beslenme eşitsizliği, obezitede görülen düşük 25(OH)D konsantrasyonlarına da katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, 400 IU ile 800 IU arasında bir günlük D vitamini takviyesi alımı, obez kişiler arasında optimal 25(OH) seviyelerine ulaşmak için yeterli görünmektedir (33).

5. Bariatrik cerrahi ve D vitamini yetersizliği

Obezlerde D vitamini eksikliği yapılan çalışmalarla çok iyi belgelenmiştir. D vitamini konsantrasyonları ile obezite arasında ters bir ilişkiyi belgeleyen

araştırmalar tipik olarak geniş adipozite aralığına sahip popülasyonları içermiştir ve çok azı özellikle aşırı obezlere odaklanmıştır (34). Aşırı obez grup, hızla artan sayıları ve yüksek ölüm oranları nedeniyle önemlidir. Ek olarak, birkaç çalışma bariatrik cerrahiye takiben aşırı obez hastalarda belirgin D vitamini eksikliği tanımlamıştır ve bu tür bir müdahaleden önce gelen D vitamini eksikliği bu durumu şiddetlendirebilir (35). D vitamini eksikliğinin sekonder hiperparatiroidizm, kemik kaybı ve kırılma gibi iyi bilinen iskelet etkilerine ek olarak, son veriler artan kas zayıflığı ve düşmeler yoluyla kemik üzerinde dolaylı bir etkiyi desteklemektedir. Ayrıca, iskelet dışı ilişkilere dair kanıtlar insülin direnci, diabetes mellitus, hipertansiyon ve malignite gibi D vitamini eksikliği, zaten bu hastalıklar için risk altında olan obez popülasyonda bu sorunun tanınmasını ve tedavisini daha da önemli hale getirmektedir. 25(OH) D konsantrasyonları ile adipozite arasındaki ters ilişkiye PTH' deki yükselmeler eşlik eder. Çoğu çalışma bu artışın D vitamini eksikliğine ikincil olduğunu öne sürse de, PTH ile obezite arasında bağımsız bir ilişki de rapor edilmiştir (36).

Şiddetli obezitede yetersiz diyet alımı da dahil olmak üzere düşük D vitamini konsantrasyonlarını açıklamak için çeşitli varsayılan faktörler öne sürülmüştür. D vitamini içeren gıda ve takviyelerin kullanımı, sınırlı güneş ışığına maruz kalma ve yağda çözünen vitaminin aşırı yağ dokusunda tutulmasına ikincil olarak azalan D vitamini biyoyararlanımı gibi. Bariatrik cerrahiye takiben, D vitamini yetersizliği yaygın ve 25(OH)D düzeyi D vitamini alımındaki önemli artışlara rağmen genellikle düzelmez. Ameliyat öncesi D vitamini eksikliği, hastaları bu sorun için daha büyük risk altına sokabilir. Sonuç olarak, aşırı derecede obez ve sınırlı güneş ışığına maruz kalan kişilerde D vitamini yetersiz olma olasılığı yüksektir. Bu risk faktörlerinin çoğu kolaylıkla değiştirilemese de, D vitamini eksikliği açısından en büyük risk altında olan ve bariatrik cerrahiden önce takviyeden fayda görebilecek hastaları belirlemek için kullanılabilirler. Yaygın olarak reçete edilen ergokalsiferol ve kolekalsiferol preparatları 25(OH)D' yi yükseltmede etkiliyken, kolekalsiferol bu hastalarda PTH' yi düşürmede daha etkili olabilir. En sık uygulanan bariatrik prosedürün D vitamini malabsorpsiyonuna yol açtığı bilindiğinden, aşırı obez bireylerde ameliyattan önce D vitamini replasmanı için en uygun rejimi belirlemek ve replasmana başlamak gerekir (37).

6. D vitamini ve VKİ ilişkisi

D vitamininin köklü rolü, kalsiyum homeostazının ve kemik metabolizmasının düzenlenmesidir. D vitaminini metabolize eden enzimler

ve D vitamini reseptörü (VDR), birçok hücre ve dokuda yaygın olarak ifade edilir. Buna göre, çok sayıda çalışma, aktif D vitamini veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}'$ nin de birçok iskelet dışı veya klasik olmayan etkiye sahip olduğunu ileri sürmüştür. Bu etkiler, kanser ilerlemesinin inhibisyonunu, bazı otoimmün hastalıklarda immünomodülatör etkileri ve kardiyovasküler sistem ve obezite üzerindeki etkileri içerir (38). Obezite prevalansı dünya çapında artmaktadır. Abdominal veya visseral obezite, T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Farklı yağ depolarının her biri benzersiz özelliklere sahiptir ve visseral yağ dokusu (VYD), karın içi organları çevreleyen vücut yağının hormonal olarak aktif bir bileşenidir. Visseral obezite, kardiyometabolik sağlık üzerindeki zararlı etkilerle güçlü bir şekilde ilişkilidir çünkü VYD, deri altı yağ dokusundan (DYD) daha fazla lipolitik potansiyele sahiptir. Visseral obezite, karaciğere daha fazla miktarda serbest yağ asitlerinin (SYA) verilmesine neden olarak hepatik lipid ve karbonhidrat metabolizmasının bozulmasına yol açabilir (39).

Artan SYA akışı, doku insülin direncine ve hepatik glikoz ve trigliserid açısından zengin lipoproteinlerin artan üretimine katkıda bulunabilir. Bu durum visseral obezite ile T2DM, hepatik steatoz, hipertrigliseridemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilir. Ayrıca, fazla VYD, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi adipokinlerin üretimi ve azalmış adiponektin yoluyla düşük dereceli kronik enflamasyonu indükler. Aşırı VYD, DYD' nin hiperplazi yoluyla genişleme ve koruyucu bir lipid depolama organı olarak rolünü oynama konusundaki yetersiz yeteneğinin bir sonucu olarak DYD işlev bozukluğunun bir belirteci olarak da önerilmiştir. Bu nedenle, fazla VYD ektopik yağ artışına (karaciğer, kalp, böbrek ve iskelet kasında lipid birikimi) neden olur (40). Bir hayvan çalışması, D vitamini takviyesinin kilo kaybına, visseral yağın azalmasına ve leptin ve plazma TNF- α konsantrasyonlarının düşmesine yol açabileceğini göstermiştir (41). Bununla birlikte, sadece birkaç klinik çalışma, D vitamini desteğinin visseral yağ azaltma üzerindeki etkisini inceledi ve tutarsız bulgular gösterdi. Bazı klinik deneyler, toplam vücut yağımı ve/veya VYD' yu azaltmada D vitamini takviyesinin bir faydasını göstermiştir (42).

Bununla birlikte, birkaç çalışma, D vitamini takviyesinin visseral yağ azaltma üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını göstermiştir. Obez 947 katılımcıyı içeren 11 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) bir meta-analizi (43), D3 vitamini desteğinin (dozlar 25.000 ila 600.000 IU/ay, takip 1 ila 12 ay) kilo kaybını etkilemediğini gösterdi. Bununla birlikte, VKİ ve bel çevresi (BÇ), D3

vitamini takviyesi ile önemli ölçüde azaldı. 20 RKÇ ve 1146 katılımcının bir başka meta-analizi (44), 2-24 ay boyunca D vitamini takviyeli gıdaların etkisini araştırmıştır. Bu meta-analiz, BÇ' de ve bel-kalça oranında (BKO) önemli bir azalma gösterdi, ancak ağırlık, VKİ, yağ kütlesi veya yağsız kütle üzerinde hiçbir etkisi olmadı. 3153 sağlıklı katılımcıyı içeren 20 RKÇ' nin yakın tarihli bir meta-analizinde (45), D vitamini desteğinin VKİ, BÇ ve BKO üzerindeki etkisi değerlendirildi. Bu meta-analiz, D vitamini takviyelerinin (100 ila 8571 IU/gün arasında değişen dozlar ve 1.5 ila 36 ay arasında değişen süreler) plaseboya kıyasla VKİ, BÇ ve BKO üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdi. Ancak Asya'da yapılan çalışmalarda sadece kadın alt grubunda ve D vitamini desteğinin 6 aydan uzun sürdüğü durumlarda VKİ ve BÇ' de anlamlı bir azalma bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlıklar, çeşitli çalışma tasarımlarından (bazı çalışmalar D vitamini desteğini kalori kısıtlaması ve/veya egzersizle birleştirmiştir), farklı komorbid hastalıkları olan popülasyonlardan, D vitamini desteğinin dozu, şekli ve süresi, mevsimi ve deri D vitamini sentezini doğrudan etkileyebilen kayıtlı deneklerin yaşadığı coğrafi bölgesi gibi farklılıklardan dolayıdır. Ayrıca, genetik polimorfizmler ve hastanın başlangıç VKİ'si, D vitamini yanıtını etkiliyor görünmektedir (46).

7. Sonuç

Obezite, her yaşta ve farklı popülasyon gruplarında tutarlı bir şekilde bildirilen bir bulgu olan D vitamini eksikliği riskini artırır. Genetik çalışmalara göre bu durum 25(OH)D' nin dolaşımdaki konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olan daha yüksek adipozitenin etkisinden kaynaklanmaktadır. Tersine, daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonları obezite riskini etkilemiyor gibi görünmektedir. Kilo vermeyi sağlamak için D vitamini takviyesi kullanan klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte, bazı denemeler, D vitamini ve kalsiyum ile eşzamanlı takviyenin, özellikle diyetle düşük kalsiyum alımı olan kişilerde merkezi yağ birikintilerini potansiyel olarak azalttığını öne sürdü. Adipozite, D vitamini takviyesinin etkinliği için önemli etkilere sahiptir ve 25(OH)D konsantrasyonlarındaki artışlar genellikle obezlerde normal kilolu bireylere göre daha düşüktür. Aktif hormonal vitamin D' nin hem fizyolojik hem de biyokimyasal olarak, obezitenin metabolizma üzerindeki zararlı etkilerine karşı koyabilecek ve adipozite sonucu metabolik anormallikler ve doku hasarı risklerini azaltabilecek birçok mekanik etkisi vardır. Bununla birlikte, genel obezitenin metabolik profildeki iyileştirmelerin D vitamini takviyesi ile elde edilip edilemeyeceği hala bilinmemektedir.

Kaynakça

1-Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *AmJClinNutr* 2007;85:860-8.

2-Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press; Washington DC. 2011.

3-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:1911-30.

4-Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1087S-91S.

5-Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408.

6-Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.

7-Fitch A, Fox C, Bauerly K, et al; Institute for Clinical Systems Improvement. Prevention and management of obesity for children and adolescents. ICSI website. www.icsi.org/_asset/tn5cd5/S184_nwww.ajmc.com_nMAY_2016_Report_ObesityChildhood.pdf. Published July 2013. Accessed March 28, 2016.

8-Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011;183(14):E1059-E1066.

9-Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.

10-Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.

11-Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20(3):227-32.

12-Bahrami A, Sadeghnia HR, Tabatabaeizadeh SA, Bahrami-Taghanaki H, Behboodi N, Esmacili H, et al: Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4033–4043.

13-Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR: Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 18–29.

14-Almesri N, Das NS, Ali ME, Gumaa K, Giha HA: Independent associations of polymorphisms in vitamin D binding protein (GC) and vitamin D receptor (VDR) genes with obesity and plasma 25OHD3 levels demonstrate sex dimorphism. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 345–353.

15-Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365–408.

16-WHO—World Health Organization. Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 1 March 2018.

17-Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5:949–56.

18-Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest.* 1985;76:470–3.

19-Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, et al. Low vitamin D status and obesity: role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:215–25.

20-Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:157–61.

21-Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:462–6.

22-González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutierrez C, Rubio E, Pérez-Valero V, et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:680–2.

23-Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013;5:949–56.

24-Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med*. 2010;268:501–10.

25-Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:89–97.

26-Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015;135:e167–73.

27-Cediel G, Corvalan C, Lopez de Romana D, Mericq V, Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics*. 2016;138:e20160076–e20160076.

28-The association between obesity and vitamin D status among older adults in Ecuador: analysis of the SABE survey. Orces CH. *Nutr Hosp*. 2018;35:1066–1071.

29-25-Hydroxycholecalciferol response to single oral cholecalciferol loading in the normal weight, overweight, and obese. Camozzi V, Frigo AC, Zaninotto M, et al. *Osteoporos Int*. 2016;27:2593–2602.

30-Low vitamin D status and obesity: role of nutritionist. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, Colao A. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:215–225.

31-The Prevalence and Determinants of Vitamin D Inadequacy among U.S. Older Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. [Sep;2019]; Orces C, Lorenzo C, Guarneros JE. <https://www.cureus.com/articles/21039-the-prevalence-and-determinants-of-vitamin-d-inadequacy-among-us-older-adults-national-health-and-nutrition-examination-survey-2007-2014> Cureus. 2019.

32-Comparison of prevalence of inadequate nutrient intake based on body weight status of adults in the United States: an analysis of NHANES 2001-2008. Agarwal S, Reider C, Brooks JR, Fulgoni VL 3rd. *J Am Coll Nutr*. 2015;34:126–134.

33-Carlos Orces. The Association between Body Mass Index and Vitamin D Supplement Use among Adults in the United States. *Cureus*. 2019 Sep; 11(9): e5721.

34-Flancbaum L, Belsley S, Drake V, et al. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006;10:1033–1037.

35-Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Annals of Surgery*. 2006;243:701–704.

36-Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2004;291:1999–2006.

37-Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, et al. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone*. 2006;38:317–321.

38-Bouillon, R.; Marcocci, C.; Carmeliet, G.; Bikle, D.; White, J.H.; Dawson-Hughes, B.; Lips, P.; Munns, C.F.; Lazaretti-Castro, M.; Giustina, A.; et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019, 40, 1109–1151.

39-Chartrand, D.J.; Murphy-Despres, A.; Almeras, N.; Lemieux, I.; Larose, E.; Despres, J.P. Overweight, Obesity, and CVD Risk: A Focus on Visceral/Ectopic Fat. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022, 24, 185–195.

40-Neeland, I.J.; Ross, R.; Despres, J.P.; Matsuzawa, Y.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsenault, B.; et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019, 7, 715–725.

41-Cordeiro, M.M.; Biscaia, P.B.; Brunoski, J.; Ribeiro, R.A.; Franco, G.C.N.; Scomparin, D.X. Vitamin D supplementation decreases visceral adiposity and normalizes leptinemia and circulating TNF-alpha levels in western diet-fed obese rats. *Life Sci.* 2021, 278, 119550.

42-Rosenblum, J.L.; Castro, V.M.; Moore, C.E.; Kaplan, L.M. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 101–108.

43-Perna, S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina* 2019, 55, 368.

44-Emadzadeh, M.; Rashidmayvan, M.; Sahebi, R.; Sadeghi, R.; Ferns, G.A.; Ghayour-Mobarhan, M. The effect of vitamin D fortified products on anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020, 41, 101242.

45-Duan, L.; Han, L.; Liu, Q.; Zhao, Y.; Wang, L.; Wang, Y. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann. Nutr. Metab.* 2020, 76, 153–164.

46-Xenos, K.; Papisavva, M.; Raptis, A.; Katsarou, M.S.; Drakoulis, N. Vitamin D Supplementation and Genetic Polymorphisms Impact on Weight Loss Diet Outcomes in Caucasians: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study. *Front. Med.* 2022, 9, 811326.

BÖLÜM IV

KARDİYAK MUAYENE

Cardiac Examination

Serdar Gökhan NURKOÇ

(Dr.), Yozgat Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Orcid Id: 0000-0001-6575-9198

1. Giriş

Kardiyak semptomlarla başvuran bir hastanın değerlendirilmesi karmaşık ve çok adımlı bir süreçtir. Ayrıntılı bir öykü almanın yanı sıra ayrıntılı bir kalp muayenesi de büyük önem taşımaktadır. Tıbbi teknolojilerin hızla ilerlediği çağda, ekokardiyografi veya diğer radyolojik taramalar gibi bilinçli tıbbi teşhislerin, kapsamlı bir kalp muayenesinin yerini kolayca alabileceği düşünülebilir. Ancak şunu unutmamak gerekir ki, kapsamlı bir öykü ve ayrıntılı bir kalp muayenesinin birleşimi, kalp hastalıklarının neredeyse çoğunu teşhis edebilir.

Kardiyovasküler (KV) sistem muayenesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı veya kalp yetmezliği gibi hastanın semptomlarına neden olabilecek herhangi bir KV patolojiyi tespit etmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde alınan anamnezde özellikle sorgulanması gerekli risk faktörleri; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü, sigara içimi, hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin yanı sıra mesleki uğraşı, alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve fonksiyonel kapasitesi de ayrıntılı sorgulanmalıdır.

2. Kardiyak Anatomi ve Fizyoloji

Başarılı bir fizik muayene gerçekleştirmek için kalbin yapısal anatomisini anlamak gerekir. Kalp, diyaframın üzerinde, akciğerler arasında sınırlı bir göğüs organıdır. Sırasıyla iki atriyum ve iki ventrikül olmak üzere dört odaya

bölünmüştür. Atriyumlar interatriyal septum ile ayrılırken, interventriküler septum ise ventrikülleri ayırır.

Sağ atriyum, üst ve alt vena kavadan gelen oksijensiz kanı alır. Sağ atriyumdaki kan triküspit kapaktan sağ ventriküle geçer. Oradan oksijensiz kan, pulmonik valfi geçerek pulmoner artere geçer ve buradan gaz değişimi için akciğerlere gider. Oksijenli kan daha sonra pulmoner ven yoluyla sol atriyuma itilir ve sol atriyumdaki kan mitral kapaktan geçerek sol ventrikülü doldurur. Sol ventriküldeki kan yüksek basınçla aort kapağından geçerek aorta ve tüm vücuda pompalanır.

Fırlatılan kanın arter duvarına uyguladığı basınç, periferik damar direnciyle birlikte kan basıncını oluşturur. Sistolik kan basıncı, kalp atarken oluşan basınçtır ve atardamarlardaki maksimum basınçtır. Diyastolik kan basıncı ise kalbin gevşemesi sırasındaki basınçtır, atardamarlardaki minimum basınçtır ve periferik damar direncine bağlıdır. Kan basıncı aynı zamanda atım hacmine, kan hızına, arterlerin kompliyansına ve kanın viskozitesine de bağlıdır.

3. Kardiyak semptomlar ve bulgular

Dispne, anjina pektoris, çarpıntı, halsizlik, öksürük, ortopne, hemoptizi, noktüri, poliüri, senkop, baş dönmesi başlıca kardiyak semptomlardır.

3.1. Dispne: Dispne veya nefes almada rahatsızlık, kalp ve akciğer hastalığı olan milyonlarca hastayı etkileyen yaygın bir semptomdur. Hastanın solunumunu hissetmesi ve bundan rahatsız olması durumudur. Akciğer hastalığı, miyokardiyal iskemi ve disfonksiyonu, anemi, nöromüsküler bozukluklar, obezite veya kondisyon kaybının birincil belirtisi olabilir.

Akut nefes darlığı saatler, günler içinde hızla ortaya çıkabilir. Alerjiler, kaygı, egzersiz, soğuk algınlığı akut nefes darlığına neden olabilir. Kalp krizi, anflaksi, pulmoner emboli gibi daha ciddi durumlarda da akut dispne gelişebilir.

Kronik dispne, birkaç hafta veya daha uzun süren, tekrarlayan nefes darlığıdır. Astım, kalp yetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi devam eden sağlık koşulları kronik nefes darlığına neden olabilir.

KV sistem, oksijenli kanı akciğerlerden metabolik olarak aktif dokulara taşımak ve daha sonra karbondioksiti dokulardan akciğerlere geri taşımak için tasarlanmıştır. Bu sistemin en iyi şekilde çalışması ve nefes alma rahatsızlığının önlenmesi için, yüksek pulmoner kılcal basınç oluşturmadan çalışan bir pompaya sahip olunması gerekir. Ayrıca dokularda oksijeni taşıyacak yeterli hemoglobinin ve oksijeni kullanabilecek uygun enzimlerin bulunması gerekir.

Kalp yetmezliği (KY), ventriküllerin kanla dolma veya kan çıkarma yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel kalp bozukluğundan kaynaklanabilen klinik bir sendromdur. KY'de kalp debisindeki azalmaya bağlı olanlar yorgunluk, halsizlik, efor dispnesi, sistemik ve pulmoner konjesyona sekonder istirahat dispnesi, ödem ve asit gelişebilir. KY pulmoner venöz basınçta bir artışa neden olduğunda, hipoksemi üreterek veya pulmoner vasküler interstisyel J reseptörleri uyararak dispneye yol açabilir. Ayrıca KY'de ventriküler sistolik, diyastolik fonksiyon bozukluğunun yanı sıra kapak hastalıkları da başlıca nedenler arasında sayılmaktadır. Kalp tamponadı da pulmoner damar basıncını artırarak dispneye neden olabilir.

Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND) ve ödem, olası konjestif KY tanısını akla getirir. Boyun damarlarının şişmesi şiddetli KOAH, konjestif KY veya kalp tamponadının neden olduğu kor pulmonale anlamına gelir. Hışıltılı solunumun varlığı, astım veya KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalığında yaygındır.

PND, hastanın yattıktan bir süre sonra dispne ile kalkması durumudur. Çoğunlukla sol ventrikül yetersizliğine bağlı interstisyel ve alveoler ödeme sekonder gelişmekte.

Konjenital kalp hastalıkları ve miksoma gibi kardiyak tümörlerde de dispne gelişebilmekte. Tüm dispne nedenleri göz önüne alındığında hastanın fonksiyonel kapasitesini belirlemek önem arz etmektedir. Bu amaçla New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Fonksiyonel sınıflaması yapılmıştır.

Sınıf I Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları.

Sınıf II Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları.

Sınıf III Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması.

Sınıf IV İstirahatte bile nefes darlığı olması.

3.2. Göğüs ağrısı: Miyokardiyal iskemi ve dolayısıyla anjina, miyokardın oksijen ihtiyacı, oksijen arzını aştığında ortaya çıkar.

- Kalp atış hızı
- Sistolik kan basıncı (son yükün klinik belirteci)
- Miyokardiyal duvar gerilimi veya stresi (ventriküler diyastol sonu hacmi veya ön yük ile miyokardiyal kas kütesinin ürünü)
- Miyokard kontraktilesi kalbin oksijen ihtiyacını belirleyen temel unsurlardır.

Miyokardiyal kontraktilite ve duvar stresi klinik olarak ölçülemez. Sonuç olarak, miyokardın oksijen ihtiyacı klinik olarak kalp hızı ve sistolik kan basıncının çarpımı (**çift çarpım olarak da bilinir**) ile tahmin edilir. **Fonksiyonel kapasite iyi tanımlanmış bir anjina eşiğini** veya mutlak çift çarpım değerini aştığında, bireyler egzersiz testi sırasında tekrarlanabilir bir şekilde anjina yaşarlar. Oksijen arzının ana belirleyicileri: hemoglobinden dokulara oksijen boşalmasının derecesi, miyokarda iletilen koroner arter kan akışı, koroner arter çapı, tonusu (direnc), perfüzyon basıncı ve kalp atış hızı gibi başlıca faktörler etkili olmaktadır.

Perfüzyon basıncı, aorttan koroner arterlere kadar olan basınç gradyanları tarafından belirlenir. Epikardiyumdan endokardiyal kılcak damarlara olan koroner kan akışı, sol ventriküler diyastol sonu basıncı tarafından belirlenir.

Kalp atış hızı; koroner arter akışı öncelikle diyastol sırasında meydana gelir. Kalp hızı arttıkça diyastolik zaman yüzdesi azalır. Bu nedenle kalp atış hızı hem oksijen talebi hem de arzı için belirleyici bir faktördür.

Miyokard iskemili hastaların çoğunda birincil klinik belirti olarak tipik anjina pektoris ortaya çıkar. Tipik anjina pektoris, göğsün ortasında veya solunda eforla ortaya çıkan ve dinlenmeyle rahatlayan bir basınç, ağırlık, gerginlik veya daralma olarak tanımlanır. Ağrı (keskin, donuk) veya iğnelenme olarak tanımlanmaz. Bununla birlikte, miyokard iskemisi olan bazı hastalarda göğüs rahatsızlığından ziyade egzersize bağlı nefes darlığı, bulantı, terleme veya yorgunluk gibi anjinaya eşdeğer semptomlar ortaya çıkabilir. Hastalar ayrıca göğüs rahatsızlığı veya anjinal eşdeğer semptomlar olmaksızın iskemik ataklar da yaşayabilirler.

Angina tipik olarak kademeli olarak başlar ve sona erer. Rahatsızlığın şiddeti birkaç dakika içinde artıp azalır. Bunun aksine, kalp dışı ağrı genellikle başlangıcında en yoğundur ve sıklıkla ani bir başlangıç ve bitişe sahiptir. Anjina, yansıyan bir rahatsızlık olduğundan, hastalar tekrarlayan iskemik ataklarla aynı kalitede göğüs rahatsızlığına sahip olma eğilimindedirler. Genellikle aynı yerde hissedilir. Rahatsızlık genellikle miyokard enfarktüsü öncesinde veya sırasında aynıdır. Solunumla ya da çoğu pozisyon değişikliğiyle değişmez. Ayrıca göğüs duvarının palpasyonu da tetiklenmez veya kötüleşmez. Bununla birlikte, solunumla, pozisyon değişikliği ile ağrıda bir değişiklik olması beklenmez. Anjina, torasik ve servikal sinirler yoluyla nöral refleks yolunun etkilenmesi nedeniyle iletildiğinden yansıyan bir ağrıdır. Sonuç olarak, belirli bir noktada hissedilmez, genellikle lokalize edilmesi zor olabilecek yaygın bir rahatsızlıktır.

Kalp, C5-6 ve T1-T6 ile inerve edilmekte. Bu nedenle, anjina sıklıkla üst karın (epigastrik), omuzlar, kollar (üst ve önkol), bilek, parmaklar, boyun, boğaz, alt çene ve dişler (ancak üst çene değil) dahil olmak üzere vücudun diğer bölgelerine yayılır. Nadiren de sırtta yayılım gösterebilmektedir. Anjina genellikle fiziksel aktivite, soğuk, emosyonel stres, cinsel ilişki, yemek yeme gibi miyokardiyal oksijen talebini arttıran aktivite durumlarında ortaya çıkar

Anjina, sempatik tonustaki günlük artışa bağlı olarak sabahları daha sık görülür. Artan sempatik aktivite kalp atış hızını, kan basıncını, damar tonusunu ve direncini artırır. Böylece serotonin ve tromboksan gibi vazoaaktif maddeler salınır bu da trombosit agregasyonuna neden olur. Angina genellikle iki ila beş dakika sürer. Sadece birkaç saniye veya bir dakikadan daha kısa süren geçici bir rahatsızlık değildir ve hastada akut koroner sendrom, özellikle de miyokard enfarktüsü geçirmediği sürece genellikle 20 ila 30 dakika sürmez.

Oksijen talebini azaltan veya oksijen arzını artıran faktörler anjinanın hafiflemesine neden olacaktır. Aktivitenin durdurulması, provoke edici faktörün sonlandırılması, nitrogliserin kullanımı (venöz dönüşü azaltan bir venodilatör ve koroner kan akışını artıran bir koroner arter vazodilatörüdür), dik oturma (venöz dönüşü ve ön yükü azaltır) anjinayı azaltan etkenlerdir. Göğüs rahatsızlığının nitrogliserinle hafifletilmesi anjinaya özgü değildir, çünkü nitrogliserin düz kasları da gevşettiği için özofagus spazmı veya diğer mide, bağırsak problemlerinde de benzer bir yanıt görülebilir.

Göğüs ağrısının kalp dışı nedenleri arasında akut aort diseksiyonu, pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks, miyokardit, perforan peptik ülser ve özofagus rüptürü sayılabilir.

Dispne (Diyastolik gevşeme enerjiye bağlı gerşeklemekte, koroner arter hastalığı varlığında diyastolik işlev bozukluğu oluşur. Bu durum, pulmoner damarlara iletilen sol ventriküler diyastol sonu basıncında, sol atriyum basıncında ve pulmoner venöz basınçta bir artışa neden olur.), geçirme, mide bulantısı, hazımsızlık, terleme, baş dönmesi, terleme ve yorgunluk anjina eşdeğeri semptomları olarak sayılabilmektedir.

Göğüs ağrısı yapan kardiyak nedenler:

- Akut miyokard enfarktüsü
- Aort diseksiyonu
- Perikardit
- Miyokardit

Mitral kapak prolapsusu
Hipertrofik kardiyomyopati

Göğüs ağrısı yapan non-kardiyak nedenler:

Pulmoner emboli
Pnömoni
Pnömotoraks
Pulmoner hipertansiyon
Özefajit,
Özefageal spazm, reflü
Osteokondrit
Servikal disk hernisi
Anksiyete
Psikolojik nedenler
Herpes zoster

3.3. Senkop: Senkop, yetersiz serebral kan akışı ve oksijenlenme döneminden kaynaklanan, çoğunlukla sistemik kan basıncındaki ani bir düşüşün sonucu olan geçici bilinç kaybı durumudur. Kardiyak ve non-kardiyak nedenlere bağlı gelişebilir. Kardiyak senkoba konvülviz hareketler, idrar kaçırma, postiktal konfüzyon eşlik etmez. Kardiyak senkobun en sık nedeni otonom sinir sistemi tarafından yönlendirilen nörokardiyojenik senkoptur. Bilinç geldiğinde hasta genellikle solgun ve bradikardiktir.

Bir diğer kardiyak senkop nedeni de hipovolemik kişilerde görülür ve hasta ayağa kalktığında ortostatik hipotansiyona bağlı senkop gelişir. Bunun yanı sıra aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, miksoma, sol atriyal veya ventriküler trombüsler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, uzun QT sendromlarına eşlik eden aritmiler, atriyoventriküler bloklar, hasta sinüs sendromu gibi durumlar kardiyak senkop nedenleri arasında gösterilebilir.

3.4. Çarpıntı: Kalbin güçlü, hızlı veya düzensiz atışına dair hoş olmayan hissetme durumu olarak tanımlanırlar. Çarpıntıların en yaygın nedenleri arasında kalp bozuklukları, endokrin ve metabolik anormalliklerin dahil olduğu tıbbi durumlar, psikiyatrik bozukluklar, ilaç ve diğer madde kullanımı gibi etkenler yer alır.

3.5. Ödem: İnterstisyel sıvının artması ile ödem oluşmakta. Hidrostatik basınç artışı veya onkotik basıncın azalması ödem oluşumunda başlıca

mekanizmalardır. Masif ve jeneralize olduğunda aşırı sıvı birikimine anazarka adı verilir. KY, siroz ve nefrotik sendromun yanı sıra venöz ve lenfatik hastalık gibi lokal durumlar da dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda ödem gelişebilir.

3.6. öksürük: Trakeobranşial sistemdeki sekresyonları ve yabancı cisimleri atmak için istemli veya refleks olarak oluşan ekspirasyon hareketidir. Pulmoner venöz HT, pulmoner ödem, aort anevrizması nedeniyle trakeobronşyal sisteme bası başlıca KV öksürük nedenleridir.

4. Kardiyovasküler Sistemin Muayenesi

Kardiyak muayene genellikle inspeksiyon, palpasyon, perküsyon ve oskültasyonu içerir. Muayene eden kişi yatağın sağ tarafında olmalıdır ve hastanın konforu için yatağın başı hafifçe yükseltilebilir.

4.1. İnspeksiyon: Hastanın genel görünümünü inceleyerek başlanmalı. Daha sonra cilt, tırnaklar, ağız, boyun ve ekstremitelerin incelenmesine geçilebilir.

- Cilt: Kalp hastalığına dair birçok ipucu gösterebilir. Cildin ısısı kontrol edilmeli; soğuk cilt, çoğu zaman kalp debisinin azalmasından kaynaklanan zayıf perfüzyona işaret eder. Hiperkolesterolemi ile ilişkili ksantomlar görülebilir. Akantozis nigricans, insülin direnci durumlarında mevcut olabilir.

- Tırnaklar: Kıymık kanamalar, klasik olarak enfektif endokardit ile ilişkilendirilir ve tırnak yatağında kırmızımsı kahverengi çizgilerdir. Bu bulgu genellikle spesifik değildir ve diğer birçok durumda da görülebilir.

- Ağız: Palatal peteşiler aynı zamanda enfektif endokardit ile de ilişkilidir. Yüksek kemerli damak, mitral kapak prolapsusu gibi konjenital kalp hastalıklarıyla ilişkilidir.

- Boyun: Juguler venöz nabızdaki anormallikler klinisyenleri atriyal fibrilasyon, triküspit yetersizliği, triküspit stenozu, pulmoner arter hipertansiyonu, pulmonik stenoz ve kalp tamponadı gibi hastalıklara yönlendirebilir. Juguler venöz dolgunluk sağ kalp basınçları hakkında tahminini bilgi verebilir.

- Ekstremiteler: Ödem önemli bir bulgudur. Çukurlaşan ödem, derinliğe ve girintinin ne kadar süre devam ettiğine bağlı olarak 1+ ile 4+ arasında derecelendirilmelidir.

4.2. Palpasyon: Prekordiyal palpasyonun temel amacı, kalp dinamikleri ve fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendirmede yardımcı olan sağ ve sol ventriküler uyarının karakterini tespit etmektir.

Prekordiyumun palpasyonu;

- Apikal bölge
- Sol parasternal bölge (3, 4, 5. interkostal aralıkları içerir)
- Sol ve sağ parasternal (2. İnterkostal aralık)
- Suprasternal
- Epigastrik alanları içermelidir.

Apikal bölge: Midklaviküler hattın beşinci interkostal aralıkla birleşim noktasına denk gelmektedir. Normal şartlarda sol ventrikül tarafından oluşturulur. Fakat Mitral yetmezlikte, aort yetmezliğinde volüm yüklenmesine sekonder olarak sola ve aşağıya kayar. HT ve aort darlığı gibi hipertrofi oluşturan durumlarda apeks sola kayar.

Sol parasternal bölge: Sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonunda bu bölgede pulsasyon hissedilir. Özellikle triküspit yetmezliği,atriyal septal defekt gibi sağ ventrikül volüm yüklenmesine neden olan durumlarda kısa süreli vuru alınır. Pulmoner kapak darlığı, pulmoner hipertansiyon gibi sağ ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda ise yavaş yükselen ve kalıcı olan vurular alınmakta.

Sol ve sağ parasternal bölge: Pulmoner hipertansiyon varlığında pulmoner kapakların kapanmasına bağlı olarak diyastolik vuru ve pulmoner kapak darlığında ise sol ikinci interkostal bölgede tril hissedilebilir. Aort genişlemesine bağlı olarak sağ interkostal bölgede pulsasyon hissedilirken, aort kapak dalığı ve yetmezliğine sekonder tril hissedilebilir.

4.3. Oskültasyon: Kalp seslerinin oskültasyonu herhangi bir fizik muayenenin temel taşıdır. Genellikle bir stetoskop yardımıyla yapılır. Çoğu stetoskobun iki alanı vardır; çan ve diyafram. Çan cilde hafifçe uygulanmalı, atriyoventriküler kapak darlığı üfürümleri ve uğultu gibi düşük perdeli seslerin tanımlanmasında faydalıdır. Diyafram cilde sıkıca bastırılmalıdır ve kapak kapanmaları, sistolik ejeksiyon gibi tiz seslerin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır.

Muayene eden kişi oskültasyonu dört standart pozisyonda yapmalıdır; sırtüstü, sol lateral dekübit, dik, öne eğilmiş. Genel olarak, muayeneyi yapan kişi hasta sırtüstü pozisyonda iken S1 ve S2 sesleri, sistolik üfürümler için aortik, pulmonik, triküspit ve mitral bölgelerdeki tüm kalp alanlarını dinlemelidir. Sol alt sternal kenarda oskültasyon yapılırken S3 veya

S4 kalp sesinin duyulup duyulmadığı belirlenmelidir. S3 kalp sesi çocuklarda ve sporcularda fizyolojik olabileceği gibi kalp yetmezliği olan hastalarda da duyulabilmektedir. S4 kalp sesi, kanın sert bir ventriküle fıskırması sonucu oluşur ve kalp yetmezliğinde de mevcuttur. Muayene eden kişi daha sonra mitral stenozun düşük perdeli diyastolik üfürümünü dinlemek için hastayı lateral dekübit pozisyonuna getirmelidir. Hasta daha sonra dik konuma getirilir ve S1 ve S2 seslerini, sistolik ve diyastolik üfürümleri dinlemek için stetoskobun diyaframı ile tüm alanlar incelenir. Ardından hasta öne eğilmeli ve nefesini tutması istenmelidir; muayeneyi yapan kişi aort yetersizliğinin üfürümünü ve sürtünme seslerini dinlemelidir. Bu sesler ekstrakardiyak olup genellikle plevra veya perikarddan kaynaklanır ve zımpara kağıdının çizilmesine benzer bir sese sahiptir. Bunlar, plörit veya perikarditte olduğu gibi bu zarların tahriş olması durumunda ortaya çıkabilir. Muayeneyi yapan kişinin nefes almanın kalp seslerinin doğası ve yoğunluğu üzerindeki etkisine çok dikkat etmesi gerekir.

Kalp seslerinin oskültasyonu ile muayeneyi yapan kişi üfürümleri tanımlayabilmelidir. Üfürümler sistolik veya diyastolik olabilir, dolayısıyla S1 ve S2'ye göre zamanlaması çok önemlidir. Karotis arter nabzına karşılık gelen kalp seslerinin zamanlaması, S1 ve S2'nin güvenilir bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olabilir. Karotis arter pulsasyonundan önce gelen ses S1, onu takip eden ses ise S2'dir. Bunun işe yaraması için, S2 sesi ile nabız arasında önemli bir gecikme olduğundan, radyal değil, yalnızca karotis nabızı kullanılmalıdır.

Üfürüm mevcutsa aşağıdaki özelliklerin incelenmesi gerekir; zamanlama, konum, yayılım, süre, yoğunluk, perde, kalite, solunumla ilişkisi ve valsava veya el kavrama gibi manevralar. Üfürümlerin sistol ve diyastole göre zamanlaması kritiktir, yani S1 ile başlayan ve S2'ye kadar devam eden bir üfürüm muhtemelen holosistolik veya pansistolik bir üfürümdür. Sistolik ejeksiyon üfürümü S1 ile başlar ancak S2'den önce biter. Üfürüm zirveye ulaşıyor mu, yoksa her yerde aynı mı? Aort darlığı üfürüm klasik olarak kreşendo dekreşendo üfürüm olarak tanımlanır; ortada bir zirve vardır. Muayeneyi yapan kişi ayrıca üfürümün hangi bölgede duyulduğunu ve üfürümün koltuk altı, boyun veya sırt gibi diğer bölgelere yayılıp yayılmadığını da belirlemelidir.

Üfürüm daha sonra I'den VI'ya kadar derecelendirilmelidir. Levine üfürüm derecelendirme sistemi, yoğunluğun belgelenmesinde altın standarttır.

- **I**: en düşük yoğunluk, çoğunlukla duyulmuyor
- **II**: yumuşak fakat her pozisyonunda duyulur
- **III**: Orta şiddette, kolayca duyuluyor ancak heyecan yok

- **IV:** Orta yoğunlukta, heyecan verici
- **V:** Yüksek yoğunluk, göğsün üzerine hafifçe yerleştirilen bir stetoskolla heyecanla kolayca duyulabilir
- **VI:** Stetoskop cilde temas etmediğinde heyecanla duyulabilen en yüksek yoğunluk.

Kalp kapak seslerinin duyulduğu odaklar:

- **Aort odağı:** sağ ikinci interkostal aralığın sternumla birleştiği nokta.
- **Pulmoner odak:** sol ikinci interkostal aralığın sternumla birleştiği nokta.
- **Triküspit odak:** Sol alt sternal kenarın dördüncü ve beşinci interkostal aralıkla keşştiği bölge.
- **Mitral odak:** sol beşinci interkostal aralığın midklaviküler çizgi ile birleştiği nokta.
- Ayrıca aort ve pulmoner patolojilerde seslerin duyulduğu sol üçüncü interkostal aralığa da mezokardiyak odak (Erb odağı) denilmektedir.

1.1.1. Birinci kalp sesi (S1): İlk hipotez S1'in yüksek frekanslı bileşenlerini mitral ve triküspit kapak kapanmasıyla ilişkili olduğudur. S1'in ilk bileşeni mitral kapak kapanmasına (M1), ikincisi ise triküspit kapağın (T1) kapanmasına atfedilir. Kapanma seslerinin daha detaylı incelenmesi aynı zamanda korda tendinea ve küspisler üzerindeki en yüksek gerilimin M1 ve T1 üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. İkinci bir hipotez, S1'in temel yüksek frekanslı elemanlarının, erken sistolde kanın hareketi ve hızlanması ile ilgili olduğunu ve sol ventriküler sistolik basıncın yükselişinin zirve hızından etkilendiğini ileri sürmektedir. Aort köküne kasılma ve kanın fırlatılmasının bir ölçüsü olduğu ifade edilmektedir. M1 sesi, kalbin sol tarafındaki basıncın daha yüksek olması nedeniyle T1 sesinden çok daha yüksektir; bu nedenle M1 tüm prekordiyal alanlara yayılır (en yüksek ses apekte) ve T1 genellikle yalnızca sol alt sternal kenarda duyulur. Bu, M1 sesini S1'in ana bileşeni haline getirir ve en iyi stetoskopun diyaframı ile duyulur. Taşikardi, PR intervali kısaldığında (<160 msn), mitral ve triküspit darlığında S1 şiddetlenir. Ciddi aort yetmezliğinde, uzun PR (>200 msn), dilate kardiyomyopati, atriyoventriküler (AV) kapakların hareketini kısıtlayan durumlarda S1 zayıflar. Atriyal septal defekt, triküspit darlığı, sağ dal bloğu gibi durumlarda S1 çiftleşir.

4.3.2. İkinci kalp sesi (S2): S2 iki bileşenden oluşur: geleneksel olarak sırasıyla A2 ve P2 olarak adlandırılan aort ve pulmoner kapak kapanma sesleridir. S2'nin iki bileşeni en iyi stetoskobun diyaframı ile duyulur. S2, hastalar yarı yatar durumdayken (30 ila 40 derece dik) sessiz nefes alırken duyulur.

S2'nin fizyolojik çiftleşmesi: Normal fizyolojik koşullar altında S2'nin A2 ve P2 bileşenleri solunumla değişir. A2 ve P2 genellikle sürekli solunumun ekspiratuar fazı sırasında kaynaşır, ancak inspiratuar faz sırasında A2 ve P2 ayrılır. İspirasyon sırasında S2'nin normal bölünmesinin altında yatan mekanizma, sol ventrikül ile karşılaştırıldığında inspirasyon sırasında sağ ventrikül ejeksiyonunun daha uzun sürmesi ile ilgilidir; bu da sağ tarafta artış ve sol tarafta azalma ile ilişkilidir. S2'nin genişliği ve bölünme sırası çeşitli klinik ortamlarda değişir.

S2'nin geniş çiftleşmesi: Sağ dal bloğu, pulmoner darlık, akut masif pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, mitral yetmezlik, ventriküler septal defekt, erken atımlar başlıca nedenlerdir.

S2'nin sabit çiftleşmesi: İspirasyon ve ekspirasyon esnasında aynı genişlikte çiftleşme duyulmasıdır. Atriyal septal defekt durumunda duyulur.

S2'nin paradoksal çiftleşmesi: P2, A2'den önce duyulur. Aort kapak geç kapanmaktadır. İletim bozukluklarından (sol dal bloğu), aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, sağ ventriküle implante edilmiş kalıcı kalp pili varlığında duyulabilir.

4.3.3. Üçüncü ve dördüncü kalp sesleri (S3, S4): S3 ve S4, ventriküllerden kaynaklanıyor gibi görünen düşük frekanslı diyastolik seslerdir. S3 ve S4'ün oluşumunun mekanizması kesin olarak belirlenmemiştir. Zaman zaman "ventriküler dolum sesleri" olarak da adlandırılan her iki sesin de ventriküler dolum ve ventriküler boyutlardaki artışla ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Sırasıyla ventriküler diyastolün hızlı doluş ve atriyal dolum aşamalarında duyulurlar.

S3, diyastolün hızlı dolma aşaması tamamlandığında ortaya çıkar. AV kapakların açılıp kanın ventriküllere hızlı dolması esnasında belli bir dolum noktasından sonra AV akım ventriküler dirençle karşılaşır. Bu hızlı doluş ve ventrikül direncinin oluşturduğu titreşim sonucu S3 oluşur. Genellikle ikinci kalp sesinden (S2) 0,14 ila 0,16 saniye sonra meydana gelir.

S3, çocuklar, genç erişkinlerde, gebelerde fizyolojik olarak duyulabilir. Her ne kadar S3 sağlıklı küçük çocuklarda ve genç yetişkinlerde duyulabilse de, 40 yaşın üzerindeki hastalarda genellikle anormaldir ve genişlemiş bir ventriküler odacığı düşündürür. S3 gallop, dilate kardiyomiyopati ile ilişkili kalp yetmezliğinin önemli ve yaygın bir erken bulgusudur. Aort kapak hastalığı, mitral, triküspit yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda da duyulabilir.

S4, geç diyastolde atriyal kasılmanın etkisi ile ventriküllere dolan kanın meydana getirdiği titreşimle oluşmaktadır. Elektrokardiyogramda p dalgasından

sonra, S1 'den önce oluşur. Atriyal fibrilasyon ve ciddi AV kapak darlığında genellikle oluşmaz. Anormal bir S4 en sık sol ventrikül genişleyebilirliği azalmış hastalarda görülür. S4, hipertansif kalp hastalığı, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopatide yaygındır.

4.4. Üfürüm

Kardiyak üfürümler kanakışıtürbülansının doğrudan sonucudur. Türbülansın miktarı ve dolayısıyla kalp üfürümünün yoğunluğu, kanın aktığı deliğin veya damarın boyutuna bağlıdır. Bir üfürümün karakteri, yoğunluk (derece), perde (frekans), konfigürasyon, zamanlama, kalite, konum ve yayılım dahil olmak üzere çeşitli özelliklerle tanımlanır.

Sistolik üfürümün yoğunluğunu sınıflandırmak için altı derece kullanılır:

- **1/6 Derece:** Duyulabilen en zayıf üfürüm.
- **2/6 Derece:** Kolayca tespit edilebilen yumuşak üfürüm.
- **3/6 Derece:** Derece II' den daha yüksek ancak elle tutulur bir prekordiyal heyecan yok.
- **4/6 Derece:** Aşık bir prekordiyal heyecanla ilişkili yüksek sesli üfürüm.
- **5/6 Derece:** Çok gürültülü üfürüm; göğsün üzerine hafifçe yerleştirilen stetoskolla duyulabilir; elle tutulur bir prekordiyal heyecanla ortaya çıkar.
- **6/6 Derece:** En gürültülü üfürüm; stetoskop göğüstten uzaktayken duyulabilir; elle tutulur bir prekordiyal heyecanla ortaya çıkar.

4.4.1. Sistolik üfürümler

● **Midsistolik üfürüm:** Midsistolik üfürümün en yaygın nedenleri iyi huylu (masum) akış üfürümleri, normal semilunar kapakçıklar boyunca akış hızındaki artış ve aort kapak sklerozudur. Bu fizyolojik üfürümlerin, sabit veya dinamik çıkış yolu tıkanıklığı olan hastalarda anormal midsistolik üfürümden ayrt edilmesi gerekir. Aort kapak stenozu, tipik olarak sağ ikinci interkostal boşlukta en gürültülü olan ve karotislere yayılan anormal bir midsistolik üfürüme neden olur. Tek bir S2 ile ilişkili midsistolik üfürüm, ciddi aort darlığını düşündürür. Sabit aort kapak tıkanıklığı, dinamik subaortik çıkış yolu tıkanıklığından manevralarla üfürümdeki değişikliklerle ayrt edilir.

● **Holosistolik üfürüm:** Holosistolik üfürüme mitral yetersizliği, triküspit yetersizliği veya küçük bir ventriküler septal defekt (bazı küçük müküler ventriküler septal defektler hariç) neden olur.

- **Erken sistolik üfürüm:** Erken sistolik üfürüme, akut şiddetli veya hafif kronik mitral yetersizlik, normal sağ ventriküler basınçlarla birlikte primer triküspit yetersizliği, büyük bir ventriküler septal defekt veya küçük bir müsküler ventriküler septal defekt neden olur.

- **Geç sistolik üfürüm** en sık olarak mitral kapak prolapsusunun neden olduğu ve buna triküspit kapak prolapsusunun geç sistolik üfürümünün eşlik edebildiği bir durumdur. İskemik mitral yetersizlikte üfürüm (enfarktüs veya iskeminin neden olduğu) sıklıkla geç sistoliktir.

4.4.2. Diyastolik üfürüm

- Erken diyastolik üfürüm genellikle aort veya pulmonik yetersizliğe bağlıdır

- Mitral darlığı orta diyastolik üfürüme, geç diyastolik üfürüme veya her ikisine birden neden olur.

- Sinüs ritmindeki triküspit darlığı geç diyastolik üfürüme neden olurken, atriyal fibrilasyonlu triküspit darlığı orta diyastolik üfürüme neden olur.

- Miksoma orta veya geç diyastolik üfürüme neden olur.

4.4.3. Sürekli üfürüm: Sürekli üfürümün nedenleri arasında patent duktus arteriyozus, aortopulmoner pencere, bazı şantlar, arteriyovenöz fistüller ve aort koarktasyonu bulunur.

5. Kan basıncı

HT'nin küresel prevalansı yüksektir. Kanın damar duvarında yapmış olduğu basınca arteriyel kan basıncı (KB) denmektedir. Hastaların ofiste değerlendirildiği gündüz KB saatten saate değişebilir. Zihinsel, fiziksel aktiviteden, stresten ve antihipertansif ilaçların alınmasından etkilenebilir.

Oskültatör ölçüm yöntemini kullanan cıvalı ve aneroid tansiyon ölçerler daha az kullanılmaktadır: birincisi cıvanın zehirliliği nedeniyle, ikincisi ise sık sık yapılan yanlışlıklar nedeniyle. Osilometrik ölçüm cihazları (otomatik veya otomatik olmayan) tıbbi ofislerde giderek daha fazla kullanılmaktadır ayrıca evde izleme için de kullanılmaktadır.

KB, hasta oturma pozisyonunda, sırtı desteklenmiş ve bacaklar çaprazlanmamış haldeyken alınmalıdır. Sırt desteklenmiyorsa diyastolik basınç 6 mmHg daha yüksek olabilir ve bacaklar çaprazsa sistolik basınç 5 ila 8 mmHg artabilir. Kol kalp seviyesinde desteklenmelidir. Kolun desteksiz olarak sarkmasına izin verilirse, yerçekiminin neden olduğu ilave hidrostatik basınç

nedeniyle ölçülen KB 10 ila 12 mmHg artacaktır. Kan basıncı ölçülmeden önce hasta beş dakika sessizce oturmalıdır. Farklı yöntemlerle kan basıncı ölçümü yapılabilir.

Oskültasyon ölçüm yöntemi: Oskültasyon yöntemleri, operatörün becerisine ve deneyimine bağlıdır. Manşon, palpasyonla brakial arterdeki nabzın kaybolmasından tahmin edildiği üzere sistolik basınçtan yaklaşık 30 mmHg daha yüksek bir basınca kadar şişirilmelidir. Manşon saniyede 2 ila 3 mmHg oranında yavaşça indirilmelidir. Sistolik basınç, oskültasyonda nabzın ilk duyulduğu basınçtır (Korotkoff faz I). Manşon sistolik basıncın altına indirildiğinden, ani bir boğukluk oluşana (faz IV) ve yaklaşık 8 ila 10 mmHg sonra ses kayboluncaya (faz V) kadar nabız duyulmaya devam eder. Erişkinlerde diyastolik kan basıncını belirlemek için faz V'in kullanılması gerektiğine dair genel bir fikir birliği vardır.

Osilometrik ölçüm yöntemi: Osilometrik cihazlar, arterlerin basınç salınımlarını kaydeden ve manşonu otomatik olarak şişirip söndüren bir elektronik basınç sensörüne sahiptir. Bu cihazlar sistolik ve diyastolik KB hesaplamak için özel algoritmalar kullanır. **KB başlangıçta her iki koldan** ölçülmelidir. Tek taraflı arteriyel lezyon nedeniyle büyük bir eşitsizlik varsa (genellikle subklavyen stenozu), daha yüksek basınçlı kol kullanılmalıdır.

KB, her muayenehane ziyareti sırasında en az iki kez alınmalı ve ölçümler, sıkışan kanın salınmasına izin verecek şekilde bir ila iki dakika arayla yapılmalıdır. İkinci değer birinciden 5 mmHg'den fazla farklıysa, stabil bir değer elde edilene kadar ölçümlere devam edilmelidir. Son iki ölçümün ortalaması hastanın KB olarak kabul edilmeli.

Kaynakça

1. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1454-1471.
2. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med.* 1978;299(13):695-702.
3. Ganz P, Abben RP, Barry WH. Dynamic variations in resistance of coronary arterial narrowings in angina pectoris at rest. *Am J Cardiol.* 1987;59(1):66-70.
4. Benson CJ, Eckert SP, McCleskey EW. Acid-evoked currents in cardiac sensory neurons: A possible mediator of myocardial ischemic sensation. *Circ Res.* 1999;84(8):921-928.

5. Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:74-95.

6. Lagerqvist B, Sylvén C, Beermann B, Helmius G, Waldenström A. Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain—an inquiry into the nature of visceral pain. *Cardiovascular research,* 1990;24(8):609-613.

7. Gaspardone A, Crea F, Tomai F, et al. Muscular and cardiac adenosine-induced pain is mediated by A1 receptors. *Journal of the American College of Cardiology,* 1995;25(1):251-257.

8. Crea F, Gaspardone A, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Relation between stimulation site of cardiac afferent nerves by adenosine and distribution of cardiac pain: results of a study in patients with stable angina. *Journal of the American College of Cardiology,* 1992;20(7):1498-1502.

9. Chung WY, Sohn DW, Kim YJ, et al. Absence of postprandial surge in coronary blood flow distal to significant stenosis: a possible mechanism of postprandial angina. *Journal of the American College of Cardiology,* 2002;40(11):1976-1983.

10. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med.* 1985;145(1):65-69.

11. Constant J. The clinical diagnosis of nonanginal chest pain: the differentiation of angina from nonanginal chest pain by history. *Clin Cardiol.* 1983;6(1):11-16.

12. Christie LG Jr, Conti CR. Systematic approach to evaluation of angina-like chest pain: pathophysiology and clinical testing with emphasis on objective documentation of myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1981;102(5):897-912.

13. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 21;63(2):195-200]. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1240-1249.

14. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population [published correction appears in *JAMA.* 2011 Mar 23;305(12):1200]. *JAMA.* 2010;304(22):2503-2512.

15. Mineo K, Cummings J, Josephson R, Nanda NC. Acquired left ventricular outflow tract obstruction during acute myocardial infarction: a new cardiac murmur diagnosis. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001;10(5):283-285.

16. Mangione S. Cardiac auscultatory skills of physicians-in-training: a comparison of three English-speaking countries. *Am J Med.* 2001;110(3):210-216.

17. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2021 Feb 2;143(5):e229] [published correction appears in *Circulation.* 2023 Aug 22;148(8):e8]. *Circulation.* 2021;143(5):e72-e227.

18. Vahanian A, Praz F, Milojevic M, Beyersdorf F. The “ten commandments” for the 2021 ESC/EACTS Guidelines on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(41):4207-4208.

19. Pelech AN. The physiology of cardiac auscultation. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(6):1515.

20. Høyte H, Jensen T, Gjesdal K. Cardiac auscultation training of medical students: a comparison of electronic sensor-based and acoustic stethoscopes. *BMC Med Educ.* 2005;5(1):14.

21. McGee S. Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults. *Am J Med.* 2010;123(10):913-921.

22. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med.* 2000;108(8):614-620.

BÖLÜM V

YAŞLIDA OSTEOPOROZ YÖNETİMİ

Osteoporosis Management in Older Adults

Bahar BEKTAN KANAT

*(Uzm. Dr.), İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Geriatrici Bilim Dalı, e-mail: baharbektan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3998-2350*

1. Giriş

Osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar dünya çapında önde gelen halk sağlığı sorunlarından biri olup geriatric popülasyonda oldukça yaygındır. Osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar bireylerde birçok sağlık sorununa yol açmakta, ülke ekonomisi için ciddi yük oluşturmaktadır. Bu nedenle erken dönemde osteoporoz risk faktörleri tanınmalı, geciktirilmeden tanı koyulup tedaviye başlanmalıdır. Bu bölümde osteoporoz kapsamlı bir şekilde ele alınacak, yaşlı hastalarda osteoporozla yaklaşım detaylıca anlatılacaktır.

2. Osteoporozun tanımı

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun bozulmuş mikromimarisi ile karakterize, kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan ilerleyici bir kemik hastalığıdır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerine veya fragilite fraktürünün varlığına göre de tanımlanabilmektedir. (1)

3. Epidemiyoloji

Hastalığın yeterince teşhis edilmiyor olması nedeniyle osteoporoz insidansını tahmin etmek oldukça zordur. Dünyada 200 milyon üzerinde osteoporoz vakası olduğu tahmin edilmektedir. FRAKTÜRK çalışmasında ülkemizde osteoporoz sıklığı altıncı dekatta %3-4 iken 80 yaş ve üzerinde %30'un üzerinde saptanmıştır. (2) Toplumda en sık görülen kemik hastalıklarından biri olan osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Kırık oluşana kadar

hastalık genellikle asemptomatik olduğundan belli bir yaşın üzerindeki veya kırık için klinik risk faktörüne sahip bireylerde tarama önerilmektedir. Tarama yapılması önerilen hasta gruplarından bölüm içerisinde bahsedilecektir.

4. Etiyoloji ve risk faktörleri

Osteoporoz primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer osteoporoz yaşlanma ile ilişkili iken sekonder osteoporoz belirli hastalıklar ve ilaçlara bağlı oluşur.

Primer osteoporoz osteoporozun en sık görülen tipi olup kendi içinde ikiye ayrılır. Tip 1, postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılmaktadır. Menopozla birlikte östrojen progesteron dengesinin değişmesi osteoblast ve osteoklast aktiviteleri arasındaki dengenin de bozulmasına neden olur. Primer tip 2 osteoporoz ise senil osteoporoz olarak da adlandırılan ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili olan osteoporoz tipidir.

Sekonder osteoporoz erkek bireylerde daha sık görülür. Hiperparatiroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, bazı kan hastalıkları, Cushing, multipl myelom sekonder osteoporozu neden olabilmektedir. İlaçlardan ise glukokortikoidler, tiroksin, antikonvülzanlar, bazı kanser ilaçları, alüminyum içeren antiasitler osteoporoz etyolojisinde yer almaktadır. İlaça bağlı osteoporozun en sık nedeni glukokortikoidlerdir. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda kırık riskinde artış mevcuttur. (3)

Osteoporoz için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri bulunmaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri beslenme alışkanlıkları, sigara, alkol, egzersiz, ilaçlar, düşük beden kitle indeksi, vitamin D düşüklüğü, yetersiz kalsiyum alımı ve sık düşme olarak sayılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, aile öyküsü, genetik, kırık öyküsü, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit varlığı, hipogonadizmdir.

5. Frajilite kırığı

Osteoporozun en önemli klinik sonucudur. Normalde kırık oluşumuna neden olmayacak derecede düşük enerjili dış güçler sonucu oluşan kırıklardır. Osteoporotik zeminde kişinin boyu yüksekliğindeki bir mesafeden travmasız veya minimal bir travma ile olan düşmelerde oluşurlar. En sık görüldüğü bölgeler vertebra, ön kol (distal radius), kalça ve omuz olup bunlardan mortalitesi en yüksek olan kalça kırıklarıdır.

6. Osteoporoz taraması

65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkeklerde risk faktörü varlığına bakmadan tarama önerilmektedir. (4) Kırık riski olan 65 yaş altı

kadınlar ve 70 yaş altı erkeklerde ise bazı risk faktörlerinin varlığında dual X-ray absorbsiyometri (DXA) ile tarama yapılması önerilmektedir.

7. Osteoporoz tanısı

Osteoporoz tanısı için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilmele beraber KMY ölçümünde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen altın standart yöntem DXA'dır. Bunun dışında kantitatif bilgisayarlı tomografi veya kantitatif ultrason da kullanılabilir.

Ölçüm bölgeleri femur boynu, total kalça, lomber vertebralar ve ön koldur. Primer hiperparatiroidizm, morbid obezite, protez veya kifoskolyoz gibi kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı bazı durumlarda radiustan da ölçüm yapılabilmektedir. Bazı durumlarda radiustan da ölçüm yapılabilmektedir. Osteoporoz tanısı için T skoru kullanılmaktadır. T skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin aynı cinsiyetten genç erişkinlerin KMY ortalamasının kaç standart sapma alt veya üstünde olduğunu ifade eder. T skorunun -2,5 SD altında olması osteoporoz tanısı koydurmaktadır. DSÖ tarafından belirlenen osteoporoz sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz sınıflaması

Normal	T skoru > -1 SD
Osteopeni	T skoru -1 ve -2,5 SD arasında
Osteoporoz	T skoru < -2,5 SD
Şiddetli osteoporoz	T skoru < -2.5 SD ve eşlik eden fragilite kırığı varlığı

Bazı durumlar KMD'nin yanlış ölçümüne ve yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bunlar; hastanın yanlış pozisyonda olması, vertebralardaki osteofitler, kompresyon fraktürleri, aorttaki kalsifikasyonlar ve omurgada enstrüman varlığıdır.

Vertebral görüntüleme için birtakım endikasyonlar belirlenmiş olsa da yaşlı hastalarda kompresyon kırıkları sık görüldüğünden ve ağrının algılanmasını etkileyebilecek olumsuz birçok faktör bulunduğu klinik pratikte yaşlılarda genellikle DXA ile birlikte iki yönlü dorsolomber vertebra grafisi de çekilmektedir.

Kemik döngüsünü gösteren belirteçler osteoporoz tanısında kullanılmamaktadır. (5) Tedaviye başlanmamış hastalarda kemik kayıp hızını belirlemede kullanılabilirler. Tedavinin 3-6. ayında yeniden bakılarak tedaviye uyumu değerlendirmede, tedavi öncesinde ve sonrasında kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikleri, ilaç tatili ve ilaca yeniden başlama zamanını

belirlemede kullanılabilirler. Yıkım belirteçlerinde yüzde 50 veya 30'dan fazla azalma, uyum ve ilaç etkinliği lehine değerlendirilir.

8. Kırık riskinin değerlendirilmesi

Osteoporozun en korkulan komplikasyonu kırıklardır. 10 yıllık kırık olasılığını belirlemek için FRAX kırık riski değerlendirme aracı ortaya çıkarılmıştır. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kırık öyküsü, frajilite kırığı öyküsü, anne-babada kalça kırığı öyküsü, sigara, alkol, steroid kullanımı, romatoid artrit ve sekonder osteoporoz varlığını değerlendirir. Bu araç 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık) geçirme olasılığını göstermektedir. (6) 2011 yılında Türkiye popülasyonuna uygun güncellenmesi yapılmıştır (FRACTURK). (2) FRAX'a göre 10 yıllık kalça kırığı riski %3 ve üzerinde, 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski %20 ve üzerinde ise farmakolojik tedavi başlanması önerilir. Her ne kadar FRAX'ın sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu düşünülse de lomber KMY'yi değerlendirmedeğinden FRAX'ın vertebral kırıklarda kırık riskini olduğundan düşük saptadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (7) Bunun dışında sigara, alkol, steroid kullanımının süre ve dozunu veya geçirilmiş kırık sayısını dikkate almaz. Bu nedenle FRAX kırık riskini tahmin etmede yönlendiricidir ancak tek başına yeterli değildir.

9. Osteoporoz tedavisi

Osteoporoz tedavisinin temeli beslenme, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavidir.

Hastalarda ölçülmüş düşük T skoru değerleri veya buna ilaveten yüksek kırık riskinin varlığı veya tek başına frajilite kırığı varlığında farmakolojik tedavi endikasyonundan söz etmek mümkündür. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde farmakolojik tedavi başlama endikasyonları şu şekildedir:

- Femur boynu, total kalça veya lomber vertebralardaki T skorunun -2.5 SD ve altında olması,
- T skorunun -1 ile -2.5 SD arasında olduğu durumlarda FRAX'a göre 10 yıllık kalça kırığı riskinin %3 ve üzerinde veya major osteoporotik kırık riskinin %20 ve üzerinde olması
- T skorundan bağımsız olarak tek başına frajilite kırığı varlığında

Glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporozda ise ilk yapılması gereken kullanılmakta olan glukokortikoid dozunun azaltılmasıdır. En az üç ay süreyle günlük 7,5 mg prednizon ve eş değeri kullanan hastalarda, osteopenik olup uzun süreli steroid tedavisi planlanan hastalarda farmakolojik tedavi önerilmektedir. (8)

9.1. Non-farmakolojik tedavi

Kemik kütlesini korumak için tüm bireylere önerilen farmakolojik olmayan tedaviler diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, egzersiz (yürüyüş, jogging, ağırlık egzersizleri, aerobik, tenis, pilates), sigaranın bırakılması, yoğun alkol kullanımından kaçınılması, kafein alımının 200 mg/gün'ün altında olacak şekilde sınırlandırılması ve düşmelerin önlenmesidir.

9.1.1.Kalsiyum

Kalsiyum maksimum kemik kitlesine ulaşılmasında ve kemik sağlığının korunmasında önemlidir. Vücudumuzdaki kalsiyum deposunun tamamına yakını kemiklerdedir. 50 yaş üzeri yetişkinlerde 1200 mg/gün (en az 1000 mg) kalsiyum alımı önerilmektedir. 1200-1500 mg'ın üzerinde kalsiyum alımı birçok olumsuz durumda risk artışına neden olabilir (böbrek taşı, kardiyovasküler olay vb.). Kalsiyum ihtiyacı daha çok beslenme ile sağlanmaya çalışılmalıdır, yeterli gelmediği takdirde takviye edilmelidir. Diyetle kalsiyum alımının yetersiz olduğu durumlarda serum kalsiyum düzeyinin sağlanması amacıyla kemik rezorpsiyonu gerçekleşmektedir.

9.1.2.D vitamini

Kemiklerde koruma sağlayabilmek için 800-1500 IU/gün D vitamini alınması önerilir. Günlük maksimum 4000 IU/gün D vitamini alımının güvenli olduğu ve hedef serum 25(OH)D seviyesinin 30-50 ng/ml olması gerektiği belirtilmiştir. Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması halinde 8 hafta boyunca haftada 50.000 IU (toplam 400.000 IU) oral D vitamini verilip sonrasında günlük 1500-2000 IU ile idame tedaviye geçilir. Serum D vitamin düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde ise direk 1500-2000 IU/gün olmak üzere vitamin D3 verilir. D vitamini birimi laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterebildiğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır. Ampul formunun kullanımı D vitamini toksisitesine neden olabileceğinden önerilmemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda yüksek doz D vitamininin düşme riskinde azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. (9)

9.1.3.Egzersiz

Osteoporoz ve buna bağlı kırıkları azaltmak için yerçekimine karşı düzenli egzersiz önerilmektedir. Yapılan bu egzersizler kas gücünün artmasına katkıda bulunarak sarkopeninin ve düşmelerin önlenmesinde de önemli bir yere sahiptir. Yürüyüş, jogging, ağırlık egzersizleri, aerobik, tenis, pilates, merdiven çıkma Thai Chi yapılabilecek egzersizler arasındadır. Yüzmenin kemik kütlelerini arttırdığına dair bir kanıt bulunamamıştır ancak kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir. LIFTMOR çalışması yüksek yoğunluklu egzersizin kemik mineral yoğunluğu düşük olan postmenopozal kadınlarda T skorunun arttırdığını göstermiştir. (10) Geriatrik bireylerde haftada en az 2 gün 30-60 dakika egzersiz önerilmektedir.

9.2. Farmakolojik tedavi

Non-farmakolojik tedavilerin yanı sıra osteoporoz tanısı konan bireylere farmakolojik tedavi de başlanmalıdır. Farmakolojik tedavide anti-rezorptif ve anabolik ajanlar mevcuttur. Bu tedavilerden bazılarının kalça kırığı riskini bazılarının ise vertebral kırık riskini azaltmadaki etkinlikleri kanıtlanmıştır, her ikisine etkili ajanlar da mevcuttur.

9.2.1.Anti-rezorptif ajanlar

Anti-rezorptifler bifosfonatlar, denosumab (RANKL inhibitörü), östrojenler, kalsitonin, raloksifen ve doku selektif östrojen kompleksidir.

Bifosfonatlar

Osteoporoz tedavisinde ilk basamak tedavide en çok tercih edilen ajan bifosfonatlardır. İnorganik pirofosfat analoglarıdır. Osteoklastların fonksiyonlarını ve çoğalmalarını inhibe ederler. Kemik rezorpsiyonunu baskılar, kemik yoğunluğunu arttırırlar. Oral ve parenteral formları bulunur. Alendronat, risedronat ve ibandronat oral olarak kullanılırken zoledronik asit parenteral olarak kullanılmaktadır.

Alendronat, risedronat ve zoledronik asit postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir. Vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır. İbandronat'ın ise vertebral kırık riskini azalttığı gösterilirken nonvertebral ve kalça kırığı riskini azaltmadığı saptanmıştır. (11) Erkek osteoporozunda endike değildir.

Oral bifosfonatların gastrointestinal sistemden emilimi çok kısıtlı olup sıkça üst gastrointestinal şikayetlere yol açmaktadır. Bunun önlenmesi için

sabah aç karnına, bir bardak suyla alınmaları önerilir. Hastalar alendronat ve risedronat için 30 dakika, ibandronat için 60 dakika dik pozisyonda durması ve yatar pozisyona geçmemesi açısından uyarılmalıdır. Bu uyarılara uyamayacak hastalara reçete edilmemelidir.

Zoledronik asit ise yılda bir 5 mg intravenöz olarak uygulanır, 6 yıllık güvenlik verileri mevcuttur. Zoledronik asit kalça onarımı operasyonlarından sonra yeni gelişebilecek kırıkların önlenmesinde etkinliği gösterilmiş tek ajandır. Genel öneri, postoperatif 2 hafta sonrası gibi erken dönemde anti-rezortif tedavinin verilmesi yönündedir.

Bifosfonatların kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Oral formlar gastrit, reflü özefajit gibi aktif üst gastrointestinal sistem yakınması olanlarda, anatomik veya fonksiyonel özofagus sorunu (akalazya, özofageal striktür, Barrett özofagus, özofageal varis gibi) olanlarda, cerrahi anastomoz yapılan bariyatrik cerrahilerden sonra kullanılmazlar. Yine hem oral hem de parenteral formlar hipokalsemi varlığında ve böbrek fonksiyon bozukluklarında (GFR <30-35 mL/dk) kullanılamazlar. Bu ilaçlardan özellikle zoledronik asitin ilk kullanımında daha sık olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları, halsizlik, eklem ağrısı, ateş ve grip benzeri semptomlar görülebilmektedir. Hastalar bu açıdan uyarılmalı, ilacın beraberinde alınan parasetamol ile bu gribal semptomların gerileyebileceği akılda tutulmalıdır. Nadiren ritm bozukluğu (daha çok atrial fibrilasyon) görülebilmektedir. Oral hijyeni bozuk olan veya malignitesi olan kişilerde nadiren çene osteonekrozu ortaya çıkabilmektedir. (12) Atipik femur fraktürü ise diğer bir nadir görülen komplikasyondur. (13) Hastalar genellikle ağırlık taşıyan aktivitelerle veya sonrasında uylukta veya kasıkta ağrı ile prezente olurlar. 5 yıldan fazla bifosfonat tedavisi alan hastalarda atipik femur fraktürü riskinin dikkate alınması gerekmektedir. Düşük ila orta derecede kırık riski olan hastalarda, oral bifosfonatlardan 5 yıl sonra ve intravenöz bifosfonatlardan 3 yıl sonra tedavi tatili verilerek riskin azaltılabileceği önerilmektedir. 75 yaş ve üstü önceki kalça veya vertebra kırığı öyküsü olanlarda, tedavi sürecinde patolojik kırık gelişen hastalarda ve kırık açısından yüksek riskli hastalarda ilaç tatili önerilmez.

Denosumab

Denosumab osteoklast prekürsör hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyon göstermesini inhibe eden nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ligandının reseptör aktivatörüne karşı monoklonal antikordur. Osteoporoz tedavisinde genellikle ilk basamakta düşünülmez ancak diğer osteoporoz ilaçlarına yanıt alınamamış ya da o ilaçları kullanamayan postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozu

hastalarında kullanımı onaylanmıştır. (14) Meme kanseri tanısı olup aromataz inhibitörü kullanan kadınlarda ve androjen deprivasyon tedavisi alan prostat kanseri erkek hastalarda da kullanılmaktadır. (15)

Dozu altı ayda bir 60 mg olup subkutan uygulanır. 10 yıla kadar güvenlik verileri mevcuttur. KMY'yi en çok artırır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda öncelikli tercihtir. Hastaların tedaviye uyumu yüksektir. Hipokalsemiye neden olabildiğinden hastalar tedavi başlamadan önce hipokalsemi açısından mutlaka araştırılmalı, hipokalsemi tespit edilmesi halinde düzeltildikten sonra ilaç verilmelidir. Çene osteonekrozu ağız hijyeni ileri derecede bozuk olan kişilerde veya kanser vakalarında nadir de olsa görülebilmektedir. Bifosfonatlara kıyasla daha nadir olmak üzere denosumabın da atipik femur fraktürlerine yol açabildiği gösterilmiştir. İlaç tatili düşünülmez. Denosumab tedavisi kesildiğinde kemik mineral yoğunluğunda çok hızlı bir kayıp meydana gelir, bu nedenle farklı bir tedaviyle devam edilmesi düşünülmelidir.

9.2.2. Anabolik ajanlar

Teriparatid

Teriparatid (*rekombinant* insan paratiroid hormonu [PTH (1-34)]), dünyada genellikle kırık riskinin yüksek olduğu ve diğer tedavilere yanıtız ya da diğer tedavileri tolere edememiş, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozu hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Teriparatid tedavisine başlamadan önce parathormon ve D vitamini ölçümü zorunludur. Onaylanmış dozu günde bir defa 20 mcg subkutan enjeksiyon şeklindedir. Kullanım süresi 18-24 aydır. Vertebral kırık riskinde %65-69, nonvertebral kırık riskinde %53-54 azalma sağlamaktadır. Kalça kırığı verisi yoktur. (16) 24 aydan uzun süreli kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

Yüksek osteosarkom riskinin bulunduğu Paget hastalığı veya açıklanamamış alkalin fosfataz yüksekliğinde, daha önce kemiğe radyoterapi uygulanmış hastalara ve kemik metastazları ya da kemik malignitesi olan hastalara, primer ya da sekonder hiperparatiroidi varlığında, hiperkalsemi, ciddi böbrek yetmezliğinde (GFR 30 ml/dk altı) ve aktif ya da yakın zamanda tanı almış ürolitiazis vakalarında teriparatid kullanılmaz. Teriparatid özellikle ilk dozlarda bulantı ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Hiperkalsemi nadir olup genelde hafiftir. İlaç alerjileri, ürtiker, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları nadiren de olsa görülebilmektedir.

Teriparatid kesildikten sonraki yıl kalça kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir azalma olur ancak vertebralarda koruyuculuk bir süre daha devam eder. İlaç kesildikten sonra anti-rezorptif ilaçlarla tedaviye başlanırsa, kemik yoğunluğunda artış sağlanır. (17)

Romozozumab

Monoklonal anti-sclerostin analogudur. Sclerostin kemik kütleini düzenleyen çözünebilir bir Wnt sinyal inhibitörü olup osteositlerde üretilir ve kemik yapımında inhibisyona neden olur. Romozozumab sclerostini inhibe ederek osteoblastların fonksiyonlarını iyileştirir, kemik yoğunluğunda artış sağlar. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2019 yılında osteoporoz tedavisinde onaylanmıştır.

Başlangıç tedavisi olarak önerilmemekle beraber çoklu frajilite fraktürü bulunan, diğer osteoporoz ilaçlarını tolere edememiş veya diğer tedavilerden fayda görmemiş kişilerde kullanılır. Ayda bir 210 mg olarak subkutan uygulanır. Kullanım süresi 1 yıldır. Myokard infarktüsü veya inme anamnezi olan ya da artmış riski olan hastalarda romozozumab kullanımı önerilmemektedir.

10. Osteoporotik bireylerin takibi

Tedavi alan osteoporoz hastalarının takiplerinde T skoru yerine KMY ölçümleri (g/cm^2) kullanılmakta ve daha öncekilerle kıyaslanmaktadır.

KMY ölçümleri tedavi almayan hastalarda 2 yılda bir, tedavi altındakilerde yılda bir, teriparatid uygulanan hastalarda 6 ayda bir, sekonder osteoporoz varlığında 6 ay ya da yılda bir, steroid kullanımında 6 ay veya yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır.

11. Sonuç

Osteoporoz kırık gelişene kadar sessiz seyrettiğinden kriterlere uyan kişilerde tarama yapılması büyük önem taşımaktadır. Osteoporoz tanısının kırık gelişmeden konulması ve tanı konulduğunda da erken müdahale edilmesi sağlanmalıdır. Hekimler her bir hastaya verilecek osteoporoz tedavisini planlarken ilacın potansiyel yarar ve zararlarını düşünmeli, bunun yanı sıra hem vertebral hem de non-vertebral kırık riskini azaltan ilaçlardan seçmelidir. Yine hastanın özellikleri, komorbid hastalıkları, tercihleri ve maliyet etkinlik de tedavi ajanı seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynakça

1. Reid IR. Extensive expertise in endocrinology: Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):R65-R80. doi:10.1530/EJE-22-0574
2. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, ve ark. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949-955. doi:10.1007/s00198-011-1655-5.
3. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):98-109. doi:10.1038/nrrheum.2014.188
4. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(2):164-171. doi:10.1056/NEJMcp042092
5. Bektan Kanat B, Ulugerger Avci G, Bayramlar OF, ve ark. Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Ratio: A Biomarker of Bone Resorption in Geriatric Osteoporosis?. *Ann Geriatr Med Res.* 2023;27(2):151-157. doi:10.4235/agmr.23.0024
6. FRAX kırık riski değerlendirme aracı. <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu>. Erişim tarihi 07 Eylül 2023.
7. Ye C, Leslie WD, Morin SN, ve ark. Adjusting FRAX Estimates of Fracture Probability Based on a Positive Vertebral Fracture Assessment. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2329253. Published 2023 Aug 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.29253
8. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, ve ark. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(3):491-498. doi:10.1007/s41999-020-00297-z
9. Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):1428-1439. doi:10.1002/jcsm.12759
10. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-intensity exercise did not cause vertebral fractures and improves thoracic kyphosis in postmenopausal women with low to very low bone mass: the LIFTMOR trial. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):957-964. doi:10.1007/s00198-018-04829-z
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women:

An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi:10.1210/jc.2019-00221

12. Nogueira D, Caldas IM, Dinis-Oliveira RJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Clinical and forensic aspects [published online ahead of print, 2023 Aug 16]. *Arch Oral Biol.* 2023;155:105792. doi:10.1016/j.archoralbio.2023.105792

13. Lo JC, Yang W, Park-Sigal JJ, Ott SM. Osteoporosis and Fracture Risk among Older US Asian Adults [published online ahead of print, 2023 Aug 5]. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;10.1007/s11914-023-00805-7. doi:10.1007/s11914-023-00805-7

14. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, ve ark. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1914]. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765. doi:10.1056/NEJMoa0809493

15. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin Interv Aging.* 2012;7:363-372. doi:10.2147/CIA.S27930

16. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *Bisphosphonates, teriparatide and deno-sumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis: IQWiG Reports – Commission No. A19-10.* Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); June 28, 2023.

17. Sindel D. Osteoporosis: Spotlight on current approaches to pharmacological treatment. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2023;69(2):140-152. doi:10.5606/tftrd.2023.13054

BÖLÜM VI

ROMATOİD ARTRİT

Rheumatoid Arthritis

Nurdan YILDIRIM

(Dr. Öğr. Üyesi), Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Romatoloji Bilim Dalı

E-mail: nurdanorucoglu@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-8613-5373

1. Giriş

Romatoid artrit (RA) eklemlerde şişlik, hassasiyet ve sinoviyal yapıların hasarı ile karakterize, ciddi sakatlık ve erken ölümle sonuçlanabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. (1) RA'nın gelişim riskinin %50'si genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Sigara içmek en önemli çevresel risk faktörüdür. RA'nın toplumda görülme sıklığı yaklaşık %0,5-1'dir.

Son yıllarda RA'nın erken tanı ve tedavisi en önemli hedef haline gelmiştir. Erken RA kavramı eklem semptom ve bulgularının görülmeye başladığı ilk hafta veya ayları tanımlamaktadır. Bu dönem RA hastalığı için terapötik bir fırsat penceresidir. Uygun tedavi metodu ile hastalığın seyri değiştirilebilmektedir. (2)

2. Epidemiyoloji

Toplam 41 ülkeden, 67 adet RA kohort insidans ve prevalans çalışmasının değerlendirildiği 2021 yılında yapılan bir meta-analiz, 1986-2014 yılları için RA prevalansını %0,46 olarak bildirmiştir. (3) Küresel olarak, RA kadınlarda erkeklerden daha yaygın görülmektedir. Kadın-erkek cinsiyet oranı genç bireylerde yaklaşık 4:1 iken daha yaşlı popülasyonlarda bu oran 2:1'in altına kadar inmektedir. (4, 5)

3. Patogenez

RA'nın kesin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra otoimmünitenin de patogenezde önemli rolü olduğu

bilinmektedir. Genetik faktörler, solunum maruziyeti, hormonal faktörler, diyet, ağız sağlığı ve yaşam tarzı gibi birçok faktör RA gelişme riskine katkıda bulunabilir. (6)

3.1. Genetik Faktörler

RA için aile öyküsünün bulunması, hastalık riskini yaklaşık 3-5 kat artırır. RA'nın kalıtılabilirliğinin yaklaşık olarak %50-60 olduğu tahmin edilmektedir. (7) RA, sınıf II major histokompatibilite antijenleri (MHC)/insan lökosit antijenleri (HLA)-DR ile güçlü ilişkilidir. Özellikle HLA-DRB*01 ve DRB1*04 gibi ortak epitop allelleri RA yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur. (8) Aynı zamanda HLA dışı antijenlerle de ilişkisi bulunmaktadır. (9) Genetik faktörler, RA'nın gelişimi için çevresel risk faktörleriyle etkileşime girer. HLA ve belirli HLA-dışı genlerin sitrüllinlenmiş proteinlere ve sigara dumanına yanıtta rol oynadığı gösterilmiştir. Sitrüllinlenmiş peptidlerin HLA-DR aracılığıyla etkili bir şekilde sunulması, T hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. T hücreleri, FOXP3, CTLA4 (inhibitör reseptörler) ve PTPN22 (T hücresi sinyalizasyonunda rol oynayan bir fosfataz) gibi genlerdeki bozukluklar nedeniyle yüksek oranda aktive olurlar. Diğer taraftan, CD40 ve CD40L arasındaki etkileşim, T hücrelerinin daha da aktive olmasına yol açar. T ve B hücreleri arasındaki etkileşim, Anti-sitrüline protein antikor (ACPA) ve romatoid faktör (RF) gibi patolojik antikorların üretilmesine neden olur. İnflamatuar mediyatörler (MMP-9, CRP, TNF- α , IL15, IRF5), immünoresseptörler (IL2RB, IL2RA, IL23R, IL-4R), kemokin ve kemokin reseptörleri (CCL21, CCR5, CCL20, CCR6) RA'da kronik inflamasyon sırasında rol oynar. Tüm bu etkileşimler sonunda eklem ve kıkırdak harabiyeti meydana gelir. (8)

3.2. Çevresel Faktörler

Sigara içme, silika ve hava kirliliği, bağırsak ve diş enfeksiyonları, diyet gibi çevresel faktörler genetik faktörlerle birlikte hastalığın başlamasını tetikleyebilir. (8)

Sigara, özellikle ACPA'nın varlığıyla birlikte RA gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içmek peptidylarginin deiminaz (PAD2) enziminin daha yüksek ekspresyonuna yol açarak akciğerdeki sitrülinsiyon düzeyini artırır. (10)

3.3. Hormonal Faktörler

Postmenapozal dönemde östrojen seviyelerindeki ani düşüşler RA gelişimini kolaylaştırırken, yüksek östrojen maruziyeti koruyucu etki göstermektedir. (6, 11)

Büyük bir İsveç kohortunda, oral kontraseptif kullananların RA geliştirme riski, hiç kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. (12) Benzer şekilde, İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ise hormon replasman tedavisi ile ACPA-pozitif RA arasında koruyucu bir ilişki saptanmıştır (13). RA riski açısından parite ve emzirme arasında negatif bir ilişki mevcutken, postpartum periyod, özellikle ilk bir yıl, artmış RA gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. (14-17).

4. Klinik Bulgular

RA'nın kliniği oldukça değişkenlik gösterebilmekle beraber sinsi başlangıçlı ağrı ve küçük eklemlerin simetrik şişliği en sık rastlanan bulgulardır. RA'nın başlangıçlı hastaların %25'inde akut veya subakut şekilde olabilir. Diğer prezentasyonları ise palindromik başlangıç, monoartiküler tutulum, tenosinovit veya bursit gibi extra-artiküler sinovit, polimiyalji benzeri başlangıç ve genel konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş) şeklinde ortaya çıkabilir. (18)

Polimiyaljik form, yaşlılarda polimiyaljiia romatikadan ayırt edilemeyebilir. Palindromik başlangıç, rekürren oligoartrit epizodları ile karakterize olup rezidüel radyolojik hasar görülmez.

RA'nın klinik bulguları eklem bulguları ve eklem dışı bulgular olmak üzere ikiye ayrılabilir.

4.1 Eklem Bulguları

RA karakteristik olarak simetrik artrite neden olmaktadır. Artiküler ve peri-artiküler belirtiler arasında eklem palpasyonla hassasiyeti, şişlik, sabah tutukluğu ve daha ileri dönemlerde eklemlerde ciddi hareket bozukluğu ve deformateler yer alır. RA sıklıkla metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve el bilek eklemlerini etkiler. Bunun dışında metatarsofalangeal eklemler, dizler, kalça, omuzlar, dirsekler, servikal omurga, temporomandibular eklem, krikoaritenoid eklemler de etkilenebilir. Herhangi bir eklem tutulabilmesine rağmen distal interfalangeal, sakroiliak, lomber spinal eklemler nadiren etkilenir. (18) Sinovitin klinik özellikleri sabahları daha belirgindir. Sabah tutukluğu tipik olarak bir saatten uzundur ve süresi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (19).

4.2 Eklem Dışı Bulgular

RA tipik olarak eklemleri etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır ancak sistemik inflamasyon diğer doku ve organları da etkileyebilir. Birçok eklem dışı bulgu tanımlanmıştır ve varlığı daha kötü uzun dönem sonuçları ile ilişkilidir. Erkek cinsiyet, sigara alışkanlığı, şiddetli eklem hastalığı, yüksek pro-

inflamatuvar belirteç seviyeleri, yüksek RF titresi ve HLA ile ilişkili paylaşılan epitop, romatoid komplikasyonların ortaya çıkması için klinik prediktörler olarak bildirilmiştir. (20)

Konstitüsyonel semptomlar, kardiyovasküler, pulmoner, oküler, nörolojik, cilt, hematolojik, renal ve hepatik tutulum şeklinde görülebilir. (18) Romatoid nodüller hastaların yaklaşık %30'unda görülen en sık ekstra artiküler bulgudur. (20)

Göz tutulumu; episklerit, sklerit, eşlik eden Sjögren sendromuna bağlı kuru göz, ülseratif keratit şeklinde olabilir.

Pulmoner tutulum; sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir. İnterstisyel akciğer hastalığı, havayolu hastalığı, plevral hastalık, pulmoner hipertansiyon, vaskülit olarak prezente olabilir.

RA'da kardiyovasküler hastalık riski artmıştır ve RA'lı hastalarda başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Perikardit, miyokardit, koroner vaskülit, valvüler tutulum da görülebilir. (21)

5. Laboratuvar

RA'lı hastalarda sistemik inflamasyonun göstergesi olarak akut faz reaktanları genellikle anormaldir. Günlük pratikte sedimentasyon ve C-reaktif protein en sık kullanılan testlerdir. Normokrom normositer anemi, lökositoz, hipergamaglobulinemi görülebilir. Bazı hastalarda antinükleer antikor pozitifliği saptanabilir. (18)

Romatoid faktör (RF), immünglobulin G'nin Fc bölgesine karşı oluşan genellikle IgM, daha seyrek olarak da IgG ve IgA yapısında antikorlardır. (22) RF, sağlıklı popülasyonda, diğer bağ doku hastalıkları, viral enfeksiyonlar, sarkoidoz, infektif endokardit, karaciğer hastalıkları ve tüberkülozda da pozitif olabilir. (18, 23)

ACPA'lar tanısal amaçla da kullanılan bir diğer antikorudur. Sitrülinasyon, arginin'in PAD ile enzimatik reaksiyon yoluyla sitriline dönüştürülmesidir. ACPA'lar post-translasyonel modifikasyon olan sitrülinasyonu tanırlar. (22)

RF ve ACPA'ların sensitivitesi benzerdir (ACPA için yaklaşık %67 ve RF için %69). Ancak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ACPA'lar RF'ye kıyasla RA için daha spesifiktir (ACPA IgG'nin özgüllüğü ~%95 ve RF IgM ~85 %). (24) Bu otoantikorların varlığı, farklılaşmamış artrit hastalarında RA gelişimini ön gördürür. (25, 26) Bununla birlikte bu antikorların varlığı daha ciddi hastalık ve daha fazla eklem erozyonuyla ilişkilidir. (27)

Son yıllarda RA hastalarında tanımlanan yeni bir antikor da homositrülini tanıyan anti-karbamile proteindir (anti-CarP). RA hastalarının yaklaşık %45'inde saptanabilir. Önemli bir nokta da bu antikorların ACPA negatif

hastaların yaklaşık %30'unda tespit edilebilmesi olup, bu hastalarda anti-CarP antikorlarının daha şiddetli radyografik ilerleme ile ilişkili olmasıdır. (28) Anti-CarP RA tanısından yıllar önce ortaya çıkabilir. (29)

6. Görüntüleme

RA görüntülemesinde konvansiyonel radyografi, tomografi, manyetik rezonans (MR), ultrasonografi (US) kullanılabilir. Özellikle tanısal şüphe varlığında görüntüleme tanı koymaya yardımcıdır. (30)

6.1. Radyografi: El ve ayakların konvansiyonel radyografi ile görüntülenmesi eklem hasarının tespit edilmesinde başlangıç görüntüleme tekniği olarak önerilmektedir. Radyografi yerleşik hastalığı olan hastalarda yapısal eklem hasarını tespit edebilir ancak yumuşak doku değişiklikleri ve başlangıç dönemindeki kemik hasarı gibi belirtileri erken aşamada tespit etme konusunda yeterince hassas değildir.

Servikal omurganın fonksiyonel insitabilitesini değerlendirmede de kullanılmaktadır. Klinik olarak servikal omurga tutulumu şüphesi olanlar ilk olarak fleksiyon ve nötral pozisyonda lateral servikal omurga grafisi ile görüntülenmelidir. (30)

6.2. Manyetik Rezonans: Klinik olarak veya biyokimyasal ve konvansiyonel radyografik yöntemlerle tespit edilemeyen sinovit, tenosinovit veya erken dönemdeki kemik tutulumları MR ile saptanabilir. (31) MR görüntülemesinde kemik iliği ödeminin varlığı erken RA'da radyografik ilerlemenin bağımsız güçlü bir prediktörüdür. (30) Hastalar klinik olarak remisyonda olsa bile, MR eklemlerde persistan inflamasyonu göstermekte oldukça etkilidir. (31)

6.3. Tomografi: Bilgisayarlı tomografi kemik erozyonlarının saptanmasında oldukça yararlı bir görüntüleme tekniği olmakla beraber, yumuşak doku değişikliklerini saptama yeteneği sınırlıdır. (31)

6.4. Ultrasonografi: US, eklem inflamasyonunun saptanmasında klinik muayeneye üstündür. Özellikle konvansiyonel radyografi ile eklem hasarının gösterilemediği hatalığın erken dönemlerinde kullanılabilir. Tedavi yanıtının ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde de oldukça yararlıdır. (30)

7. Sınıflandırma Kriterleri

Amerikan Romatoloji Derneği'nin geliştirdiği 1987 kriterlerinin erken hastalık evresinde sensitivitesi yeterince yüksek olmadığından Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) 2010 yılında daha erken tanı olanağı sağlayan yeni RA sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır. (32)

Bu kriterler için ön koşullar: 1. Kesin klinik sinovit (şişlik) olan en az eklem olması, 2. Sinovitin başka bir hastalıkla açıklanamamasıdır. Kesin RA olarak sınıflandırmak için $\geq 6/10$ gereklidir.

Tablo 1. Romatoid Artrit için 2010 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) Sınıflandırma Kriterleri (32)

A. Eklem Tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulumu ile veya tek başına)	2
2-10 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulumu ile veya tek başına)	3
10'dan fazla eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomların süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, ACPA: anti-sitrüline protein antikor; küçük eklemler: metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, 2-5. metatarsofalangeal, başparmak interfalangeal eklemlerini ve el bileklerini ifade eder; büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileklerini ifade eder; düşük pozitif; normalin üst sınırı (NÜS) ile NÜS'ün 3 katına kadar olan değerler, yüksek pozitif NÜS'ün 3 katının üzerindeki değerler

8. Tedavi

8.1. Non-Farmakolojik Yaklaşımlar

RA'da non-farmakolojik yaklaşımlar, hastaların hastalığın semptom ve sonuçları ile baş etmelerine ve hastalık yönetiminde aktif rol oynamalarına destek olur. Hasta eğitimi, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü, diyetin düzenlenmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, osteoporozun önlenmesi

önemlidir. Eklem hareket açıklığını koruyucu, aerobik kapasite artırıcı egzersizler, güçlendirme egzersizleri ve el egzersizleri kişinin eklem kısıtlılıkları ve ihtiyaçlarına göre düzenlenmelidir. (33)

8.2. Farmakolojik Tedaviler

8.2.1. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) sıklıkla inflamatuvar artritlerin semptomatik tedavisinde kullanılır. Hemen hemen tüm NSAİİ'ler, enflamasyonu baskılamak için gerekenden daha düşük dozlarda kullanıldığında ağrıyı hafifletirler. NSAİİ'lerin analjezik etkisi, periferik dokularda ve merkezi sinir sisteminde prostoglandin üretiminin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. NSAİİ'lerle ağrı ve tutuklulukta iyileşme olmasına rağmen, bu ajanlar genellikle akut faz reaktanlarının düzeyini değiştirmez veya radyografik ilerlemeyi durdurmaz. (34)

8.2.2. Glukokortikoidler: Glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçların etkinliğinin başlamasına kadar hızlı bir etki başlangıcı sağlama avantajına sahiptir, bu sebeple köprü tedavisi olarak kullanılırlar. Hızlı semptomatik rahatlamaya ihtiyaç duyan hastalar için yaygın olarak kullanılır, ancak radyografik progresyon açısından olumlu yapısal etkileri de bulunmaktadır. Oral, parenteral veya eklem içi enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. Yan etki riski nedeniyle mümkün olan en düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir. (35)

8.2.3. Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) (36)

8.2.3.1. Sentetik DMARD'lar

8.2.3.1.1. Konvansiyonel sentetik DMARD (ksDMARD): Hidroksiklorokin, sulfasalazin, metotreksat, leflunomid günümüzde en sık kullanılan ajanlardandır. Temel olarak RA tanısı alan tüm hastalarda ilk basamak tedavi seçenekleridir. Tek başlarına kullanılabilirdiği gibi birbirleri ile kombine edilerek de kullanılabilirler.

8.2.3.1.2. Hedefe yönelik sentetik DMARD (hsDMARD): Tofasitinib, barisitinib, upadasitinib gibi Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri RA tedavisinde kullanılmaktadır.

8.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar (bDMARD): RA tedavisinde monoterapi olarak veya sentetik ajanlarla kombinasyon şeklinde kullanılabilirler.

8.2.3.2.1. Orijinal biyolojik ilaçlar: Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri: etanersept, adalimumab, infliksimab, golimumab ve sertolizumab

pegol; T hücresi kostimülatör inhibitörü: abatacept; İnterlökin-6 reseptör inhibitörü tosilizumab; B hücre inhibitörü (B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor): rituksimab kullanılmaktadır.

8.2.3.2.1. Biyobenzerler: Şu an infliksimab, etanercept, adalimumab ve rituksimab için biyobenzer ajanlar mevcuttur.

8.3. Tedavi Önerileri

EULAR'ın yayınladığı RA'nın sentetik ve biyolojik DMARD'larla tedavi önerilerinin 2022 yılı güncellemesinde genel ilkeler şunlardır: (36)

1. RA hastalarının tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve hasta ile romatolog arasında paylaşılan bir karara dayanmalıdır.

2. Tedavi kararları hastalık aktivitesi, güvenlik sorunları ve komorbiditeler gibi diğer hasta faktörleri temel alınarak verilmelidir.

3. RA hastalarına öncelikle bakması gereken uzmanlar romatologlardır.

4. RA'nın heterojenliğini ele alabilmek için hastaların farklı etki mekanizmalarına sahip birden fazla ilaca erişimi olmalıdır; hayat boyu ardışık tedaviler gerekebilir.

5. RA, yüksek bireysel, tıbbi ve toplumsal maliyetlere yol açar; tüm bu faktörler tedavi eden romatolog tarafından yönetimde dikkate alınmalıdır.

6. DMARD tedavisi, RA tanısı konulur konulmaz başlatılmalıdır.

7. Tedavi, her hastada sürekli remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşmayı amaçlamalıdır.

8. Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (her 1-3 ayda bir); tedavinin başlamasından en fazla 3 ay sonra iyileşme yoksa veya 6 ayda hedefe ulaşılammışsa tedavi düzenlenmelidir.

9. Metotreksat, ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

10. Metotreksat kontrendikasyonu (veya intoleransı) olan hastalarda, leflunomid veya sulfasalazin ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünölmelidir.

11. Kısa dönem glukokortikoidler, farklı doz rejimleri ve uygulama yolları ile ksDMARD'ların başlanması veya değiştirilmesi sırasında düşünölmelidir, ancak klinik olarak mümkün olduğunca hızlı bir şekilde azaltılmalı ve kesilmelidir.

12. İlk ksDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşılammışsa, kötü prognostik faktörlerin olmaması durumunda, diğer ksDMARD'lar düşünölmelidir.

13. İlk ksDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşamamışsa, kötü prognostik faktörler varsa, bir bDMARD eklenmelidir. JAK-inhibitörleri de düşünülebilir, ancak ilgili risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

14. bDMARD'lar ve hsDMARD'lar bir ksDMARD ile kombine edilmelidir; ksDMARD'ları kullanamayan hastalarda ise IL-6 inhibitörleri ve hsDMARD'lar diğer bDMARD'lara göre bazı avantajlara sahip olabilir.

15. Bir bDMARD veya hsDMARD başarısız olmuşsa, başka bir bDMARD veya bir hsDMARD tedavisi düşünülmelidir; bir TNF veya IL-6 reseptör inhibitörü tedavisi başarısız olmuşsa, hastalar başka bir etki mekanizmasına sahip bir ajan veya ikinci bir TNF veya IL-6 inhibitörü alabilirler.

16. Glukokortikoidler kesildikten ve hasta sürekli remisyonda olduktan sonra, DMARD'ların (bDMARD'lar/hsDMARD'lar ve/veya ksDMARD'lar) dozu azaltılabilir. Top of Form

8.4. Cerrahi Tedavi

Yeterli kontrol altına alınamayan kronik sinovit, uzun vadede eklem hasarına ve deformitelere neden olarak düzeltici veya koruyucu cerrahi gerektirebilir. Total diz ve kalça artroplastisi, el ve ayak bileği artrodezi ve artroplastileri en sık uygulanan cerrahiler arasındadır. Kaliforniya'da yapılan ve RA hastalarındaki eklem cerrahi oranlarındaki değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada, RA tedavisindeki gelişmelerle beraber uzun dönem sonuçların iyileşmesine bağlı olarak eklem cerrahi oranlarının 1990'lı yıllardan sonra düştüğü gözlenmiştir. (37)

RA'da servikal omurganın sıklıkla etkilenmesine bağlı olarak atlantoaksiyel insitabilite ve sublüksasyon da cerrahi gerektirebilen bir diğer önemli durumdur. (38)

9. Ayırıcı Tanı

RA ayırıcı tanısı, eklem ağrısı ve şişlik ile seyredabilen oldukça geniş hastalık grubunu kapsamaktadır. Viral enfeksiyonlar (Parvovirus B19, Hepatit B ve C, HIV), erişkin başlangıçlı Still hastalığı, polimiyaljiya romatika, spondiloartritler, kristal artritler, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve diğer bağ doku hastalıkları RA benzeri klinik ile prezente olabilen başlıca hastalıklardır. (39)

10. Prognoz

Yüksek akut faz reaktanları, şiş eklem sayısının fazla olması, erken erozyonların varlığı, özellikle yüksek düzeyde RF ve/veya ACPA varlığı, iki veya daha fazla ksDMARD yanıtısızlığı, ksDMARD tedavisine rağmen persistan orta veya yüksek aktivite düzeyleri kötü prognostik faktörlerdir. (36)

11. Sonuç

RA, persistan sinovit, sistemik inflamasyon ve eklem dışı bulgularla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kontrolsüz aktif hastalık, eklem hasarı, engellilik, yaşam kalitesinin azalması, kardiyovasküler ve diğer eşlik eden hastalıklara neden olabilir. Erken tanı ve tedavi, remisyonu veya düşük hastalık aktivitesini hedefleyen tedavilerin optimal şekilde düzenlenmesi eklem hasarının önlenmesi için en önemli koşullardır. Semptomatik tedavide NSAİİ'ler ve steroidler kullanılabilir. Sentetik veya biyolojik DMARD'lar ana terapötik ajanlardır, sinoviti ve sistemik inflamasyonu azaltır ve fonksiyonu iyileştirir. Farmakolojik tedavilerin yanı sıra egzersizler de tedavinin önemli bir parçasıdır.

Kaynakça

1. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:13–22.
2. da Mota LM, Brenol CV, Palominos P, Pinheiro Gda R. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2015;34 Suppl 1(Suppl 1):S29-S44.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863-877.
4. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med.* 2012;9(6):490-510.e5.
5. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1254-1263.
6. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):591-602.
7. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010;42(6):508-514

8. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;702:8-16.
9. Viatte S, Lee JC, Fu B, et al. Association Between Genetic Variation in FOXO3 and Reductions in Inflammation and Disease Activity in Inflammatory Polyarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2629-2636.
10. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med*. 1991;173(2):487-489.
11. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1676-1684.
12. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1845-1852.
13. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):449-457.
14. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1842-1848.
15. Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1563-1569.
16. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):332-336.
17. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2253-2260.
18. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998;27 Suppl 1:S18-S24.
19. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J, Buchanan WW. Circadian rhythm in pain, stiffness, and manual dexterity in rheumatoid arthritis: relation between discomfort and disability. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(4):243-248.

20. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735.

21. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018;70(4):212-224.

22. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102392.

23. van Schaardenburg D, Lagaay AM, Otten HG, Breedveld FC. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Br J Rheumatol.* 1993;32(7):546-549.

24. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.

25. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490-494.

26. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741-2749.

27. van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1110-1116.

28. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(42):17372-17377.

29. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):780-783.

30. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-814.

31. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med.* 2019;124(11):1128-1141.

32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.

33. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):259-264.
34. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S2.
35. Hua C, Buttgereit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1):e000536.
36. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):e76]. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
37. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):868-871.
38. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid Arthritis and the Cervical Spine: A Review on the Role of Surgery. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:252456.
39. Brasington RD, Miner JJ. Clinical features of rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Gravalles EM, Smolen JS, van der Heijde D, Weinblatt ME, Weisman MH, ed(s). *Rheumatology*. 8.ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2023:757-762.

BÖLÜM VII

GRAVE'S HASTALIĞI

Grave's Disease

Ayten GİRGIN

(Uzm Dr.), Mudanya Devlet Hastanesi

ayten_grgn@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2176-1912

1. Giriş

Egzoftalmik guatr olarak da bilinen Graves Hastalığı 1835 yılında Robert James Graves tarafından tanımlanmıştır.(1) Genel olarak troid bezinin oto-antikorlar ile sitümlasyonu sonrası oluşan hiperfonksiyone guatr olarak bilinmesine rağmen troid dışı dokuların tutulumu da tabloya eşlik edebilir. Göz içi yapıların tutulumu sonucu Graves oftalmopatisi, pretibial miksödem olarak adlandırılan dermopati ve nadiren hipertrofik osteopati (akropati) olarak bilinen tırnak, parmak ve uzun kemiklerin tutulumu hastanın kliniğine eklenebilir. (2)

2. Etiyoloji

Otoimmün hastalıkların genelinde olduğu gibi aile öyküsü olan hastalar veya başka bir otoimmün hastalığa sahip kişiler daha çok etkilenir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülür. Graves hastalarının %30 'unda stress, enfeksiyon, yoğun sigara kullanımı, iyot maruziyeti ve post partum dönem gibi çevresel faktörler, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde bağışıklık sistemini tetikleyerek, hastalığın başlangıcında rol almaktadır. (3,4)

3. Epidemiyoloji

Hipertiroidi vakalarının %60 - 80' inini Graves hastalığı oluşturur, en yaygın hipertiroidi nedenidir. En sık 20 ila 50 yaş arasındaki kadınlarda görülse de her yaş grubunu etkileyebilir. Bazı çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde yaşam boyu riskin sırasıyla %3 ve %0,5 olduğunu göstermektedir. (2,5)

4. Patofizyoloji

Troid bezinde bulunan B lenfositler tarafından Tiroid Stimulan Hormon Reseptörüne karşı otoantikorlar (anti-TSHR-Ab) sentezlenir; tiroisit hücre yüzeyinde ki TSH reseptörüne bağlanır. Otoimmün troid hastalıklarının genelinde bulunan bu antikorların reseptörle bağlanması sonucu TSH etkisi taklit veya bloke edilebilir. (6) Graves hastalığında bu bağlanmanın sonucu tiroid hormonu sentezi ve tiroid bez büyümesi uyarılarak tiromegali ve hiperfonksiyonun görüldüğü «oto-immün hipertiroidizm “ gelişir. (6) Trosit veziküllerinden sitoliz nedeniyle kana troid hormonunun salgılandığı akut-subakut troidit , ilaç veya radyasyon maruziyeti sonrası görülen hipertroidi ile patofizyolojisi ve kliniği , bu immünite nedeniyle ayrılmaktadır. (6)

Graves orbitopatisi (GO) orbital dokuların otoimmün bir iltihabıdır ve hastalığın seyrinde en sık görülen extra troid tutulumdur (%25-50'sinde). (7) Tiroid uyarıcı antikorlar ve T lenfositler tarafından salınan sitokinler periorbital fibroblastlar ve adipositleri aktive eder, glikozaminoglikanların (GAG) sentezlenmesine neden olurlar. Aşırı hidrofilik yapıya sahip GAG sentezlendiği yağ dokuda hipertrofiye ve kas dokusunda ödem gelişimine neden olur. Hafif vakalar göz muayenesinde konjonktivit veya alerji olarak teşhis edilebilir, Graves tanısının zamanında konulamaması nedeniyle, teşhis ve tedavi süreci uzayarak kalıcı hasar gelişebilir. (8) Daha şiddetli vakalarda konjonktiva ve göz kapağında kızarıklık, periorbital ödem, diplopi, ekzoftalmus ve retrobulber ağrı kliniğe hakimdir. Ağır vakalarda kaslarda kalıcı fibrozis ve orbita tutulumuna bağlı görme kaybı görülebilir. (9,10)

Tiroid dermopatisinde histopatolojik olarak aktive fibroblastların (daha az miktarda mast hücrelerinin) birikimi ve glikozaminoglikan üretimi gösterilmiştir. Pretibial miksödemde artan GAG'lar sıvı retansiyonu, lenfatik drenajın bozulması ve lenfödemden sorumludur.

Hastalarda görülen taşikardi, tremor, terleme, sinirlilik gibi birçok semptomunun katekolamin hassasiyetine bağlıdır. (2,11)

5. Klinik

Graves hastalığında hipertiroidizmin belirtileri kliniğe hakimdir ve hastanın yaşına, hastalığının şiddet ve süresine bağlıdır. Genç hastalarda sıcaklık intoleransı, yorgunluk, kilo kaybı, sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete, kadınlarda oligomenore veya amenore, libido kaybı semptomları baskındır. Fizik muaneyede taşikardi, sistolik hipertansiyon, hiperrefleksi, kalp yetmezliği belirtileri , nabız basıncında artış, ritim bozukluğu, tremor, palpabl guatr tespit

edilebilir. Yaşlı hastalarda belirtiler daha silik olabilir; yorgunluk, kilo kaybı ve yeni başlayan ritim bozukluğu gibi şikayetler ile başvurabilirler. Hipertroidi kliniği olmadan sadece orbitopati veya miksödem ile hastalığın başlaması nadirdir. (2,4,11)

Tiroiddermatopatisi (pretibial miksödem) Graves hastalarının %2 ila %3'ünde görülür ve Graves oftalmopatisi olmadan görülmesi nadirdir. Kalınlaşmış deri nedeniyle cilt portakal kabuğu (peau d'orange) görünümündedir. Yaşlı ve kadın hastalarda daha yaygındır. (2)

Akropaki, Graves hastalığının çok nadir görülen bir ekstratiroidal tutulumdur, hastalığın şiddetini yansıtır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. El-ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma görülür. Görüntülemelerde subperiosteal kemik oluşumu tespit edilir. (2)

6. Tanı

Graves hastalığının tanısı detaylı aile öyküsüne de içeren anemnez ve fizik muayene ile başlar. Graves açısından aile hikayesinin olması, orbitopati, palpabl guatr ve pretibial miksödem varlığı tanıyı büyük ölçüde düşündürür. (12)

6.1. Laboratuvar

Troid hastalıkları için ilk test Tiroid Stimulan Hormon (TSH) testidir. TSH baskılı hastada Serbest T4 (FT4) ve Serbest T3 (FT3) testleri değerlendirilir. (12)

TSH baskılı , FT4 ve FT3 normal: Subklinik hipertiroidizm

TSH baskılı , FT4 ve/veya FT3 yüksek : Hipertroidizm

TSH reseptör antikoru: TSH-R-Ab'ın Graves hastalığı için duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla 97 ve 98 olduğu gösterilmiştir, hastalığa özgü spesifik bir testtir. (13–15) Son yıllarda son derece hassas hücre tabanlı biyo-tahliller sayesinde TSH-R-stimulating Ab (TSAb) ve TSH-R-blocking Ab arasında ayırım da yapılabilmektedir. (6,16–18) Özellikle TSAb 'in fetal ve yenidoğan hipertiroidizmde (plasentayı geçerek bebeği etkileyebilir) öngörücü olarak kullanımı mevcuttur. (19,20)

6.2. I-123 veya I-131 ile Radyoaktif İyot Uptake taraması (RAIU): İyot, triiyodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) sentezinde kullanılır. Ağızdan alınan iyot gastrointestinal sistem tarafından hızla emilerek kana geçer ve tiroid bezinin foliküler hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörler sayesinde hücre içine taşınır. Ekspresyonları TSH tarafından düzenlenen bu reseptörler, hücre içi iyot konsantrasyonunu plazma seviyesinin 40 katına kadar çıkarabilir. (21,22) İyot-

123 (I-123), RAIU için en yaygın kullanılan izotoptur. (23) Graves hastalığında artmış RAIU ile birlikte diffüz büyük tiroid bezi mevcuttur. (23)

6.3. Tiroid Doppler Ultrasonu: Graves hastalığında tiroid bezi genellikle hipervaskülerdir. (24)

Graves hastalarında, bilirubinemi, yüksek transaminazlar, mikrositer anemi, trombositopeni, hiperkalsemi, yüksek alkalin fosfataz, düşük LDL ve HDL kolesterol olabilir.

7. Tedavi

Graves hastalığının tedavisi semptom kontrolü ve tiroid hormon sentezinin azaltılmasından oluşur:

Semptomatik hastalarda (özellikle nabız >90 atım/dk), koroner arter hastalığı olanlarda ve geriatric hastalarda beta bloker başlanmalıdır. Atenolol (kardiyoselektif beta bloker) veya propranolol (T4'ün T3'e periferik dönüşümünü bloke etmesi) bu amaçla başlanabilir. (12,25)

Tiroid hormonu sentezini azaltmak için antitiroid ilaçlar, Radyoaktif İyot (RAI) ve tiroidektomi uygulanan tedavilerdendir. (25,26)

7.1. Antitiroid ilaçlar

Metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU) Türkiye'de kullanılan anti-tiroid ilaçlardır. Tiroid bezinde tiroglobulinin tiroid peroksidaz aracılı iyodinasyonunu bloke ederek T4 ve T3 sentezini azaltır. Propiltiourasil ayrıca periferik T4'ün T3'e dönüşümünü de bir miktar inhibe etmektedir. (27,28) Metimazol daha az görülen yan etkiler, yüksek potens, normal tiroid fonksiyonuna daha hızlı ulaşılması ve günde tek doz kullanım avantajı nedeniyle öncelikle tercih edilmektedir. Her iki ilaç da teratojenik etkilere sahiptir fakat ilk trimesterde daha az teratojenik yan etkileri nedeniyle propiltiourasil başlanmalıdır. (11)

Antitiroid ilaçlar özellikle genç hastalarda ilk basamak tedavi , RAI tedavisi veya cerrahi öncesinde GD'nin kısa süreli tedavisi için endikedir . (29)

MMI'nin başlangıç dozu genellikle günde bir kez 10-30 mg, PTU her 8 saatte bir 100 mg dozunda bölünmüş dozlar olarak verilir. Tedaviye başladıktan 3-4 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri kontrolü yapılır ve doz serbest T4 ve serbest T3 seviyelerine göre ilaç dozu titre edilir. Hastaların önemli bir kısmı tedavinin 3-4 haftası içinde ötiroid hale gelir. İlk birkaç ay boyunca TSH seviyeleri genellikle baskılanmış olarak kalır ve bu nedenle erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde hassas değildir. (26) Tedavi altında TSH değeri uzun süredir ötiroid olan hastanın tedavisi 12-18 ay sonra kesilerek rutin

poliklinik takibine alınabilir. Maksimum remisyon oranları 12-18 ay içinde elde edilir. nüks olasılığı en sık tedavi kesilmesinden sonraki ilk 6-12 ay yüksektir ancak yıllar sonra da ortaya çıkabilir. (26) Tedavi öncesi tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır; mutlak nötrofil sayısı 1000/ml'den az ise veya transaminaz düzeyleri üst sınırın 5 katından fazla ise antitroid tedavi başlanmamalıdır. hastalar ilaç reaksiyoları açısından (kaşıntı ve döküntü, vaskülit, toksik hepatit ve agranülositoz) yakın takip edilmelidir. (26)

7.2.RAI Tedavisi

Gebe olmayan yetişkin hastalarda, cerrahi için riskli olan hastalarda ve antitroid tedavi için kontrendikasyonları olan hastalarda tercih edilir. (30) Hamilelik, emzirme, orta-şiddetli Graves orbitopatisi olan hastalarda kontrendikedir. (31)

Hastalar beta bloker ve metimazol troid hormon seviyesi çok yüksek olan semptomatik hastalara RAI tedavisinden önce başlanabilir. Metimazol başlanırsa, RAI tedavisinden yaklaşık 5 gün önce kesilmelidir. (26,30)

7.3.Tiroidektomi

Tiroidektomi Graves tedavisinde en az tercih edilen seçenektir. Troid dokusu büyük olduğunda (>80 gr) , bası semptomları varlığında, eşlik eden primer hiperparatiroidizm veya malign nodül şüphesi olduğunda, büyük tiroid nodüllerinde (4 cm'den büyük) tiroidektomi etkili bir tedavidir. (32) Cerrahi tedavinin avantajları arasında radyasyon riskinin olmaması, hipertiroidin hızı kontrol altına alınması ve oftalmopati üzerinde olumsuz etkilerinin olmaması sayılabilir.

Ameliyat esnasında ve sonrasında hiperretroidinin etkilerini en aza indirmek için ameliyat öncesinde antitroid ilaçlar ile ötroid durum sağlanmalıdır. Preoperatif dönemde on gün potasyum iyodür solüsyonu kullanımı tiroid vaskülaritesini ve intraoperatif kan kaybını azalmasını sağlar. (33) Post op hipokalsemiden korunmak için D vitamin eksikliği ameliyattan önce tedavi edilmelidir. (34) Post op dönemde Levotiroksin kg vücut ağırlığı başına 1,6 mikrogram olarak başlanır ve doz her 6-8 haftada bir ara kontrol TSH düzeyine göre ayarlanır. (35)

REFERANSLAR

1. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in Graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(3):135-144. doi:10.1177/2042018811408488

2. Bartalena L. Graves' Disease: Complications. *Endotext*. Published online February 20, 2018. Accessed September 22, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285551/>

3. Ota Y, Avram AM. Graves Disease. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Volume 1-4*. 2023;4:31-35. doi:10.1016/B978-0-12-822960-6.00203-9

4. Wémeau J louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(6):599-607. doi:10.1016/J.ANDO.2018.09.002

5. Hussain YS, Hookham • J C, Allahabadia • A, Balasubramanian • S P. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine*. 2020;56:568-578. doi:10.1007/s12020-017-1306-5

6. Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(12):853. doi:10.1055/A-0723-9023

7. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-285. doi:10.1530/EJE-07-0666

8. Perros P, Dayan CM, Dickinson J, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clinical Medicine*. 2015;15(2):173-181. Accessed September 20, 2023. www.nice.org.uk/about/what-we-do/accreditation.

9. Gontarz-Nowak K, Szychli M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Zbieta Bandurska-Stankiewicz E. Clinical Medicine Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2021;10:16. doi:10.3390/jcm10010016

10. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):528-534. doi:10.1097/ICU.0000000000000529

11. Ota Y, Avram AM. Graves Disease. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Volume 1-4*. 2023;4:31-35. doi:10.1016/B978-0-12-822960-6.00203-9

12. Kahaly Luigi Bartalena Lazlo Hegedüs Laurence Leenhardt Kris Poppe Simon H Pearce GJ, Kahaly GJ. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-186. doi:10.1159/000490384

13. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):107-113. doi:10.1016/J.AUTREV.2012.07.003

14. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734. doi:10.1038/NRENDO.2013.193
15. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):115-120. doi:10.1111/CEN.12688
16. Diana T, Wüster C, Olivo PD, et al. Performance and Specificity of 6 Immunoassays for TSH Receptor Antibodies: A Multicenter Study. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):243. doi:10.1159/000478522
17. Diana T, Wüster C, Kanitz M, Kahaly GJ. Highly variable sensitivity of five binding and two bio-assays for TSH-receptor antibodies. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(10):1159-1165. doi:10.1007/S40618-016-0478-9
18. Diana T, Wüster C, Olivo PD, et al. Performance and Specificity of 6 Immunoassays for TSH Receptor Antibodies: A Multicenter Study. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):243. doi:10.1159/000478522
19. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2123-2131. doi:10.1210/JC.2009-2470
20. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, et al. Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):6-9. doi:10.1210/JC.2016-2999
21. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-022516-034125
22. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/ SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2514-2525. doi:10.1007/S00259-019-04472-8/METRICS
23. Kim PD, Tran HD. I-123 Uptake. *StatPearls*. Published online July 31, 2023. Accessed September 23, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559314/>
24. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007;17(3):223-228. doi:10.1089/THY.2006.0104

25. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018;50(2):177. Accessed September 23, 2023. <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/817>
26. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs 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. doi:10.1159/000490384
27. Cooper DS. Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-3481. doi:10.1210/JC.2003-030185
28. Cooper DS. Antithyroid Drugs. <https://doi.org/101056/NEJMra042972>. 2005;352(9):905-917. doi:10.1056/NEJMRA042972
29. MEANS JH, LITTLEFIELD J. Graves' disease. *Am Pract Dig Treat*. 1948;2(7):488-493. doi:10.1056/NEJMRA1510030/SUPPL_FILE/NEJMRA1510030_DISCLOSURES.PDF
30. Tijrning O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2986-2993. doi:10.1210/JCEM.81.8.8768863
31. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):479-490. doi:10.1111/J.1365-2265.2008.03222.X
32. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *J Endocrinol Invest*. 2016;39(10):1105-1114. doi:10.1007/S40618-016-0505-X/METRICS
33. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, et al. Effect of Lugol Solution on Thyroid Gland Blood Flow and Microvessel Density in the Patients with Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2182-2189. doi:10.1210/JC.2007-0229
34. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP, Edafe MO. Systematic review Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Published online 2013. doi:10.1002/bjs.9384
35. Garstka M, Kandil E, Saporova L, et al. Surgery for Graves' disease in the era of robotic-assisted surgery: a study of safety and feasibility in the Western population. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(7):891-896. doi:10.1007/S00423-018-1713-Y/METRICS

BÖLÜM VIII

DİYABETES MELLİTUSUN AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Acute and Chronic Complications of Diabetes Mellitus

Abdulvahap HOHLUOĞLU

(Uzm. Dr.), Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi

İç Hastalıkları Bölümü,

vahap.hohluoglu@gmail.com

Orcid id:0000-0002-8203-7215

Diyabetes mellitus (DM); insülin eksikliği, insülinin etkisine periferik direnç veya her ikisinin birlikteliği sonucu oluşan hiperglisemi ile giden kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM tanı anında ya da hastalık seyrinde komplikasyonlara yol açan kronik bir hastalıktır. DM komplikasyonları morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1). Diyabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (2).

1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetin takip ve tedavideki tüm yeniliklere rağmen mortaliteye sebep olmaktadır. DM hipoglisemi, hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetik ketoasidoz (DKA), laktik asidoz gibi akut komplikasyonlara yol açmaktadır.

1.1. Diyabetik Ketoasidoz

DKA, tip 1 diyabetli hastalarda daha sık görülmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda veya gestasyonel diyabeti olanlarda nadir olarak DKA görülmektedir. Tip 1 diyabetli hastaların ilk klinik bulguları olarak DKA görülebilmektedir.

İnsülin eksikliği ve ağır hiperglisemi diyabetik ketoasidoza neden olmaktadır. Ön plandaki sorun; DKA'da insülin eksikliğidir. DKA'da mutlak insülin eksikliği lipolizin baskılanamamasına neden olur. Lipolizin sonucu olarak ketonemi ve ketonüri gelişir.

Diyabetik ketoasidoz da ketonemi, hiperglisemi ve metabolik asidoz görülür. DKA diyabetin mortal bir akut komplikasyonudur. Çoğu durumda tetikleyici neden bir enfeksiyondur. İnsülin tedavisinde ya da uygulamasında yapılan hatalar da diğer bir önemli tetikleyici nedendir.

Hastalar karın ağrısı, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, iştahsızlık, poliüri, polidipsi, bilinç bozukluğu gibi semptomlar ile gelirler. Fizik muayenede taşikardi, takipne, kussmaul solunumu, dehidratasyon, hipotansiyon, ağızda keton kokusu gibi bulgular saptanır. Laboratuvarında $\text{pH} \leq 7.30$, plazma glukoz düzeyi ≥ 250 mg/dl, bikarbonat düzeyi ≤ 15 mEq/l, idrarda keton $\geq 2+$ ve keton düzeyi ≥ 3 mmol/l saptanır. Hafif lökositoz görülebilir. Anyon açığı yüksek metabolik asidoz tablosu mevcuttur. Serum osmolaritesi yükselmiştir. (>295 mOsm/L)

Öglisemik DKA: SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda görülen kan glukoz seviyesi daha düşük seviyelerde gelişen tablodur. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve DKA bulguları gösteren hastalar, daha düşük kan glukoz seviyelerinde bile DKA yönünden değerlendirilmelidir.

DKA'da tedavi amacı sıvı tedavisi ile dehidratasyonu düzeltmek, serum glukozu ve pH'ı normal aralıklara getirmek, elektrolit imbalansını önlemek ve altta yatan predispozan faktörü tedavi etmektir. Sıvı tedavisi ile ortalama 6-7 litre sıvı açığının yerine konulması hedeflenir. Kardiyolojik bir problemi olmayan hastalarda, tedavide ilk bir saatte 1000-1400 ml (veya 15-20 ml/kg/st) % 0.9 NaCl verilmelidir (3). Sıvı verilme hızı volüm ve idrar durumuna göre ayarlanmalıdır. Sıvı hızı ilk 3-4 saatte ortalama 500 ml/st şekilde düzenlenir. Sıvı açığının 24-36 saatte yerine koyulması amaçlanır.

İnsülin tedavisi için sürekli i.v. insülin kullanılmalıdır. 0,1-0.15 U/kg/hlık bir bolus uygulanması ve ardından 0,1 U/kg/saatlik infüzyonu veya bolus uygulanmadan 0,14 U/kg/saat insülin infüzyonu şeklinde tedaviye başlanabilir (4). Plazma glukozu 250 mg/dl'ye ulaştığında i.v. insülin dozu 0.02-0.05 IU/kg/st'e indirilir ve 100 cc/st %5 dekstroze infüzyonuna başlanır. Hastanın asidoz tablosu düzeline kadar, plazma glukoz düzeyini 150-200 mg/dl aralığında tutacak şekilde insülin infüzyonu sürdürülmelidir(5).

Serum potasyum düzeyine 2-4 saatte bir değerlendirilmelidir. Serum potasyum düzeyi normal ise 20-30 mEq/l, düşük ise 20-30 mEq/st KCl replasmanı sağlanmalı, potasyum düzeyi yüksek ise replasmanına ara verilmelidir. Başlangıçta potasyum normalden (<3.3 mEq/l) düşük ise insülin tedavisine başlanmadan önce ilk olarak potasyum düzeyi düzeltilmelidir.

Glukoz <250 mg/dl, serum bikarbonat düzeyi >18 mEq/l, $\text{pH} > 7.30$ olana kadar tedavi devam edilmelidir. Bu değerlere ulaşıldığında bazal

bolus insülin tedavisi başlanır. İnsülinde kesintiye neden olmamak için ilk subkutan insülin uygulandıktan sonra insülin infüzyonu 2 saat boyunca insülin sürdürülmelidir.

1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Hiperosmolar hiperglisemik durum(HHD) ,diyabetin akut mortal bir komplikasyonudur. En sık tip 2 diyabette görülür. HHD'de ölüm oranı %20'ye kadar yükselebilmektedir. DKA'dan farklı olarak HHD'de insülin olması nedeniyle keton cisimlerinin oluşumu minimum düzeydedir. İnsülin ketogenezi inhibe eder. En önemli predispozan faktör DKA'da olduğu gibi enfeksiyonlardır.

HHD, plazma glukoz düzeyi> 600 mg/dL, plazma ozmolaritesinin 320 mOsm/L'den büyük olması ve ketoasidozun olmaması olarak tanımlanmaktadır. Serum osmolalitesi $2Na + Glikoz / 18 + BUN / 2.8$ formülüyle belirlenir. HHD'de sıvı açığı DKA'ya kıyasla daha şiddetlidir. Kardiyovasküler kollaps riski daha fazladır. İştahsızlık, takipne, taşikardi, baş ağrısı gibi semptom ve bulgularla gelir. Fokal nörolojik bulgular ve nöbet daha sıktır.

Hiperozmolar hiperglisemik durumun tedavi yönetimi DKA ile benzerdir. Sıvı replasmanı tedavinin en önemli basamağıdır. Sıvı ve elektrolit kaybı DKA'dan daha belirgindir. Ortalama sıvı açığı 9-10 litredir. HHD'de genellikle hipotonik sıvılar (%0.45 NaCl) tercih edilmelidir. Ozmolarite 320 mOsm/L olduğunda izotonik sıvılara geçilmelidir. İlk saatte 1000-1400 ml (veya 15-20 ml/kg/st), 3-4 saatte 500-700 ml/st verilmelidir

İnsülin tedavisi DKA da olduğu gibi i.v. infüzyon olarak uygulanır. İnsülin tedavisine 0.10 IU/kg/st hızında başlanması önerilir. Plazma glukoz seviyesi 250-300 mg/dl olduğunda insülin infüzyonu 0.02-0.05 IU/kg/st'e düzeyine indirilir ve %5 dekstroz infüzyonu başlanır. Hiperozmolar durum düzeline kadar, plazma glukoz seviyesi 250-300 mg/dl aralığında olacak şekilde insülin infüzyonuna devam edilmelidir. (6).

1.3. Hipoglisemi

Sağlıklı bireylerde hipoglisemi tanısı Whipple triadı ile konulmaktadır. Whipple triadı; plazma glukoz düzeyi < 50 mg/dl, hipoglisemik semptomlar ve glukoz verilince bu semptomların ortadan kalkmasıdır.

Hipoglisemi diyabetli hastalarda plazma glukoz seviyesinin 70 mg/dl altında olmasıdır. Hipoglisemide görülen semptomlar adrenerjik ve nöroglikopenik olmak üzere iki grup olarak sınıflandırılmaktadır.

Adrenerjik bulgular; çarpıntı, titreme, terleme, çarpıntı, bulantı, kusma, açlık hissi, solukluk, sinirlilik gibi bulgulardır.

Nöroglikopenik bulgular; halsizlik, konfüzyon, letarji, koma, davranış değişiklikleri, konsatrasyon bozukluğu, baş dönmesi, geçici afazi gibi bulgulardır.

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir. Hafif hipoglisemide sadece adrenerjik bulgular görülür. Orta derecede hipoglisemide adrenerjik bulgulara ek olarak nöroglikopenik bulgularda görülmektedir. Hafif – orta derece hipoglisemide hastanın bilinci açıktır ve hastalar kendilerini tedavi edebilir. Ancak ağır hipoglisemide hastanın parenteral tedaviye ihtiyacı vardır.

DM’li hastalarda hipoglisemi hem tedaviyi zorlaştıran hem de komplikasyonlara yol açan önemli bir sorundur. Tip 1 DM’li hastaların %40’ında yaşam boyu en az bir kez hipoglisemik atak görülmüştür (7). Tip 2 DM’li hastalarda daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak yaşlı hastalar, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği insülin ve insülin sekretogogu ilaç kullanımı olanlarda hipoglisemi riski daha fazladır.

Hipoglisemi; miyokard infarktüsü, aritmi, ataksi, hemipleji koma ve konvulziyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Hipoglisemik hastanın bilinci açık ise 20 gr glukoz (4-5 kesme şeker veya 150-250 ml meyve suyu) oral olarak verilir. Hipoglisemik atak sonrası 30 dakika içerisinde yemek yemesi önerilir, yemek programı olmayan hastaya 20 gr kompleks karbonhidrat alması önerilir.

Hipoglisemik hastanın bilinci kapalı ise tedavi parenteral olarak yapılır. Hastaya i.v. 50-150 ml %20 dextroz uygulanır. Ağır hipoglisemide 1 mg glukagon i.v ya da i.m uygulanabilir.

1.4. Laktik Asidoz

Normal kan laktat düzeyleri 2 mmol/L’den azdır. Hiperlaktatemi ise laktat düzeylerinin 2 mmol/L ile 4 mmol/L arasında olması olarak tanımlanır. Laktat seviyesinin >5 mmol/L olması laktik asidoz olarak tanımlanmaktadır. Ph <7.30 ve bikarbonat < 10 mmol/L dir.

Laktik asidoz iki tipten biri olarak tanımlanır. Tip A laktik asidoz, oksijen tüketimi/dağıtım uyumsuzluğu meydana geldiğinde ortaya çıkan ve anaerobik glikolizle sonuçlanan hipoperfüzyon ve hipoksiden kaynaklanır. Tip A laktik asidozun örnekleri arasında tüm şok durumları, bölgesel iskemi, nöbetler/konvülsiyonlar yer alır.

Tip B laktik asidoz daha nadir olarak görülmektedir. Tip B laktik asidoz, doku hipoksisi veya hipoperfüzyon ile ilgisi olmayan bir durum olarak tanımlanır. Tip B laktik asidoza örnek olarak karaciğer hastalığı, malignite, ilaçlar (metformin, epinefrin), total parenteral beslenme, HIV, tiamin eksikliği, mitokondriyal miyopati ve etanol intoksikasyonu verilebilir.

Metformin kullanan diyabetli hastalarda çok nadir görülen bir komplikasyondur. Bu vakaların büyük çoğunluğu metformin kullanımı kontrendike olan hastalardır.

Laktik asidoz tedavisinin temeli altta yatan hastalığı tedavi etmektir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır. Tedavi hedefi 48 saatte kan laktat düzeyini < 3mmol/L getirmektir (8).

2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonlarına yol açan temel faktör kronik hiperglisemidir. Diyabet bir çok organ ve dokuda hasara yol açmaktadır (9). Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olarak gruplandırılır.

2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardan oluşur. Makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde hipertansiyon, ileri yaş ve sigara kullanımı en önemli risk faktörleridir.

Diyabet, koroner kalp hastalığı riskini iki ile dört kat artırmaktadır. Diyabetli hastalarda miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranı diyabeti olmayan hastalara göre daha yüksektir. Diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Mikroalbuminüri ve glomerüler filtrasyon hızı < 60 ml/dk olması kardiyovasküler olaylar için ciddi bir risk faktörüdür (10). Diyabet hastaları kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık olarak yarısında kalp yetersizliği görüldüğü tespit edilmiştir. Diyabet, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini ve hastanede kalma süresini artırmaktadır. Kalp yetmezliği tanısını dışlamak için pro-BNP ölçümleri yardımcı olabilmektedir. Tedavide sigaranın bırakılması, hipertansiyon kontrolü, kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır (11). Diyabetli hastalarda efor dispnesi, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi kardiyak semptomlar sorgulanmalı, mutlaka yılda bir EKG ile tarama yapılmalı ve gerekli durumlarda efor testi ve ekokardiyografi için ilgili branşa yönlendirilmelidir.

Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının görülme sıklığı artmıştır. Diyabetin sık görülen vasküler komplikasyonu alt ekstremitte arteriyel hastalığıdır. Hastalarda intermitan klaudikasyo, istirahatatta ağrı, ülser ve gangren gibi semptom ve bulgular saptanır. Diyabetli hastalarda her yıl ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılması önerilmektedir. Alt ekstremitte arteriyel hastalık

taraması için ayak bileği-brakiyal basınç indeksi (ABİ) kullanılmaktadır. ABİ ≤ 0.90 olması alt ekstremitte arteriyel hastalık düşündürür. Periferik arter hastalığı tedavide sigaranın bırakılması, hipertansiyon kontrolü, kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. Antiplatelet ve hiperlipidemi tedavisi verilmelidir(12).

2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; nöropati, nefropati ve retinopatidir.

Diyabetik retinopati (DRP) patofizyolojisinde damar permeabilitesindeki bozulma ve mikrooklüzyon yer almaktadır. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada diyabetli hastalarda DRP prevalansı %30.5 olarak bulunmuştur (13). Dünyadaki en önemli körlük nedeni DRP'dir. DRP taraması çok önemlidir. Çünkü retinopatinin progresyonu yavaştır ve ileri evreye kadar asemptomatiktir. Tip 1 DM hastalarında ilk göz dibi muayenesi tanı konulduktan sonra ilk 5 yıl içerisinde yapılmalı ve yılda bir tekrarlanmalıdır. Tip 2 DM olan hastalarda göz dibi muayenesi ilk kez tanı aldığı zaman yapılmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır. Gebe olan diyabetik hastalarda her trimesterde göz dibi muayenesi tekrarlanmalıdır. DRP gelişimini önlemek için hastaların kan şekeri regülasyonu sağlanmalı, kan basıncı kontrol altına alınmalı ve dislipidemisi tedavi edilmelidir (14).

Diyabetli hastalarda görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri diyabetik nefropatidir (DNP). Dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedeni diyabetes mellitustur. SDBY hastalarının yarısına yakını diyabetik hastalar oluşturmaktadır (15). DNP, böbreklerde bazı işlevsel ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. DNP böbreklerde Kimmelstiel-Wilson nodülleri, glomerul bazal membran kalınlaşması ve glomerüler skleroz gibi histopatolojik bulgular saptanır. DNP, azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve/veya albüminüri ile karakterize bir hastalıktır (16). Tip 1 DM hastalarında DNP genellikle 5-15 yıl arasında gelişirken Tip 2 DM hastalarında ise tanı konulduğu zaman bile tespit edilebilmektedir. Bu nedenle DNP taraması ilk olarak Tip 1 DM'li hastalarda tanı konulduktan 5 yıl sonra, tip 2'li hastalarda ise tanı aldığı zaman yapılmalıdır. Taramada idrarda albümin/kreatinin oranı, serum kreatinin ve GFR düzeyi değerlendirilmelidir.

DNP'nin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 24 saat boyunca idrar ile atılan albümin miktarının 30-300 mg aralığında olması durumudur. DNP 5 evrede değerlendirilmektedir. 1. evre (Glomerüler Hiperfiltrasyon) ve 2. evre (Sessiz Evre) de klinik olarak bulgu yoktur. Bu evrelerde başlangıçta

GFR de artış görülür, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. 3. evre mikroalbuminüri evresidir. Evre 4'de (Aşık Nefropati), glomerular hasar devam eder ve proteinüri ($>0.5\text{gr/gün}$) ile karakterizedir. Hipertansiyon GFR'deki düşüşü artırmaktadır. Kan basıncı kontrolü ile GFR'deki azalma yavaşlatılır ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş geciktirilebilir. Antihipertansif ilaç seçiminde öncelikli olarak renoprotektif olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB) tercih edilmelidir. Evre 5 'de GFR 15 ml/dk'nın altındadır ve bu dönemde hastalara renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi vs.) gerekmektedir. Diyabetik nefropatinin tedavisinde: kardiyovasküler riskin azaltılması, glisemik kontrol, kan basıncının kontrolü ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonu sağlanmalıdır (17, 18).

Diabetes mellitusun en sık görülen kronik komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati, periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturur. Hastalar en sık uyuşma, karıncalanma, yanma ve elektrik çarpması gibi semptomlar tarif ederler. En sık alt ekstremiteleri tutan periferik, simetrik, sensorinöral polinöropati görülür. Alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Nöropati taraması Tip 1 DM'lilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'lilerde ise tanı anında başlanarak her yıl yapılmalıdır. Diyabetik Nöropati tedavisinde öncelikle kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. oksidatif stres diyabetik nöropati patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Antioksidan özelliği olan alfa lipoik asit nöropatik semptomları azalttığı gösterilmiştir. Analjeziklere rağmen ağrısı olan hastalarda trisiklik antidepressanlar başlanabilir. Ağrının devam etmesi halinde pregabalin, gabapentin fluoksetin ya da duloksetin tedavide kullanılabilir. Bu tedavilerinde yetersiz kalması durumunda opiat grubu analjezikler denenebilir (19-21).

Kaynakça

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014;37 Suppl 1:S81-90. Epub 2013/12/21. doi: 10.2337/dc14-S081. PubMed PMID: 24357215.
2. Bingöl D, Özkaya Ö, Tasasız K, Akçay A, Öztürk İA. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Plastik Cerrahi Yaklaşımı. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31:72-81.
3. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult diabetic ketoacidosis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.

4. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes care*. 2008;31(11):2081-5.

5. Lizzo, Jenna M., Amandeep Goyal, and Vikas Gupta. "Adult diabetic ketoacidosis." *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2022.

6. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emergency Medicine Clinics*. 2014;32(2):437-52.

7. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1842-52.

8. Foucher CD, Tubben RE.. Lactic acidosis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; (2022)

9. Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2001). *Harrisons principles of internal medicine*. In *Harrisons principles of internal medicine-15th edition* (pp. 1187-1187).

10. Kim JH, Kim DJ, Jang HC, Choi SH. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(6), 571-577. 2011

11. ElSayed, Nuha A., et al. "Erratum. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190." *Diabetes Care* 46.4 (2023): 898-898.

13. Taş A, Bayraktar MZ, Üzeyir E, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. 2005.

14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.

15. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic medicine*. 1997;14(S5):S7-S85.

16. Önmez A. Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(2):117-9.

17. Fliser D, Wagner K-K, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra) renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(4):1135-40.

18. Varghese RT, Jialal I, Doerr C. (2022). Diabetic nephropathy (nursing). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

19. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(18):2721-31.

20. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes care*. 2006;29(11):2365-70.

21. Terzî M, Cengiz N. Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;21(1).

BÖLÜM IX

TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

Current Approach on Community-Acquired Pneumoniae

Şükran MUTLU

*(Uzm. Dr.), Kocaeli Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
(ORCID ID: 0009-0006-6663-9263)*

1. Giriş

Pnömoni akciğer parankiminin akut enfeksiyonudur. Oluşum mekanizmasına göre toplumda gelişen, hastanede gelişen ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda oluşan pnömoni olarak üçe ayrılır. Toplumda gelişen pnömoniler bağışıklık baskılanması olmayan hastalarda toplumdan edinilmiş etkenlerle oluşur. Toplumda gelişen pnömoni tedavileri morbiditesi ve mortalitesi nedeniyle önem taşımaktadır. 2021 yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre kaybedilen yaşam yılı nedenleri arasında onuncu en sık hastalıktır. Toplumda gelişen pnömonilerin yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Mortalite oranı ayakta tedavi eden hastalarda yüzde bir ila beş iken yoğun bakım desteği gereken hastalarda yüzde kırklara ulaşmaktadır.

Öksürük, ateş, solunum sıkıntısı gibi semptomlarla gelen hastalarda radyolojik görüntüleme bulguların görüntülenmesi ile tanı konulur. Etkeni saptamak ilk anda mümkün olmadığından ampirik tedavi düzenlenir. Oskültasyonda lokalize ince raller, tuber sufl duyulabilir. Perküsyonda matite alınabilir.

İki yönlü akciğer radyografisinde tanıya yönelik bulgular, hastalığın şiddeti, eşlik eden patolojiler ve komplikasyonlar saptanabilir. Hastalığın ilk 24 saatinde, dehidratasyon bulunmasında veya nötropeni durumunda radyografinin normal görülebileceği unutulmamalıdır. Yeterli tedavi yanıtı olmayan eşlik eden tümöral kitle şüphesi olan hastalarda bilgisayarlı tomografi istenebilir. Balgam incelemeye etkene yönelik mikrobiyolojik çalışmalar yapılabilir. Elde edilen

örnekler 2 saatten daha kısa bir sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Antibiyotik tedavisi başlanmadan alınan balgam kültürü etkenin belirlenmesinde önemli bir tanı yöntemidir. Hastane yatışı yapılan olgularda mümkünse ateşli dönemde kan kültürü alınmalıdır. Bronkoskopi gibi invaziv girişimler ancak tedavi yanıt alınamayan ve tedaviye yanıtı kötü olan hastalarda uygulanabilir. Moleküler testler daha hızlı olmalarına, duyarlılık ve özgürlükleri daha yüksek olmalarına rağmen daha pahalı yöntemlerdir. Moleküler testlerde klinik ile uyum aranmalıdır.

Rutin laboratuvar incelemeleri (örneğin tam kan sayımı) hastalığın prognozunu tayininde, hospitalizasyon kararında, tedavi seçimi ve dozunun belirlenmesinde yararlıdır. Nabız oksimetresi ve kan gazları solunum sıkıntısı ile başvuran hastalarda değerlendirilmesi gereken diğer kriterlerdir. CRP veya Prokalsitonin tedaviye başlamaktan ziyade tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Tedavinin dördüncü gününde CRP de düşme olmaması tedaviye yanıtın iyi olmadığını veya komplikasyon geliştiğini düşündürmelidir. Prokalsitonin düzeyinin yüksek olması bakteriyel enfeksiyonu düşündürmektedir. Pro-kalsitoninin takipte kullanılmasının tedavi süresini kısalttığı ve tedaviye bağlı oluşabilecek komplikasyonları azalttığı öngörülmektedir.

Toplumda gelişen pnömoni hastalarında tanı konulduktan sonra CURB-65 ve PSI ile hastaların tedavileri düzenlenmektedir. PSI prognozun belirlenmesinde CURB-65'e göre daha etkilidir. CURB-65'in kullanımı daha kolay olmasına rağmen PSI'nın prediktif değeri daha yüksektir.

Tablo 1: CURB-65 Skorlaması Bileşenleri

Confusion (Konfüzyon)
Urea (Üre)
Respiratory rate(Solunum sayısı)
Blood Pressure (Kan Basıncı)

Tablo 2: PSI Skorlaması Bileşenleri

Yaş	Akciğer Radyogramı	Gaz Alışverişi
Huzurevinde Kalmak	Plevral Efüzyon	Arter pH PaO ₂ , SaO ₂
Komorbidite	Vital Bulgular	Lab Bulguları
Tümör varlığı	Mental bozukluk	BUN
Karaciğer Hastalığı	Solunum Sayısı	Sodyum
Konjestif Kalp Yetmezliği	Sistolik TA	Glukoz
Serebrovasküler Olay	Isı	Htc
Böbrek Hastalığı	Kalp hızı	

1. Tedavi

Grup-1 ayaktan tedavi edilen hasta grubudur. Grup 1 ikiye ayrılır. Kronik hastalığı olmayanlar Grup 1A olarak adlandırılır. Bu grupta etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* ve virüslerdir. Kronik hastalığı bulunanlar ise Grup 1B olarak adlandırılır. Grup 1B’de Grup 1A’daki etkenlere ilave olarak *Haemophilus influenzae* ve enterik gram negatif basiller de bulunur. Grup 1A’da amoksisilin veya amoksisilin ile birlikte makrolid ya da doksisiklin tedavisi önerilir. 2009 rehberinden önemli bir fark olarak streptokoklarda gelişen direnç nedeniyle tek başına makrolid kullanılması önerilmemektedir. Grup 1B’de ikinci-üçüncü kuşak sefalosporin veya ikinci üçüncü kuşak sefalosporine ek olarak makrolid ya da Doksisiklin veya Amoksisilin klavulonik asit veya Amoksisilin klavulonik asit ve makrolia ya da doksisiklin veya tek başına solunum kinolonu kullanılabilir.

Grup 2 hastaları hospitalizasyon gerektiren hastalardır. Bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu grup hastalarda balgam örneği ve kan kültürü alınmalıdır. Bu hastalardan son bir yıl içinde solunum örneklerinde etken bakteriler elde edilen, son üç ayda antibiyotik kullanmış olan veya son üç ayda hastaneye yatış öyküsü olanlar dirençli etken açısından risk faktörü bulundurmaktadır. Risk faktörünün bulunmasına göre grup 2 ikiye ayrılır. Dirençli etken için risk faktörü olmayanlarda etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *legionella pneumophila*, *haemophilus influenzae*, enterik gram negatif basiller, *staphylococcus aureus*, *mycoplasma pneumoniae* ve virüslerdir. Risk faktörü bulunanlarda etkenler diğer grup 2 etkenleri ile birlikte *pseudomonas aereginosa*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten enterik gram negatif basiller bulunmaktadır. Grup 2’de dirençli etken için risk faktörü bulunmayan hastalarda 3. Kuşak anti-*pseudomonas* olmayan sefalosporin ve makrolid veya betalaktam+betalaktamaz inhibitörü ve makrolid veya solunum kinolonu (hospitalize hastalar) veya 3. Kuşak anti-*pseudomonas* olmayan sefalosporin ve betalaktam+betalaktamaz inhibitörü ve solunum florokinolonu (yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar) tedavide kullanılabilir. Dirençli etken için risk faktörü bulunan Grup 2 hastalarda tedavide anti-*pseudomonas* beta-laktam ve siprofloksasin veya anti-*pseudomonas* beta-laktam ve aminoglikozid ve makrolid kullanılabilir. Parenteral antibiyotik tedavisi sonrası en az 24 saat ateşi olmaması, takipne-taşikardi, hipotansiyon ve hipoksinin düzelmiş olması lökositozunun ve CHP düzeyinin gerilemesi, hastanın oral alımının kısıtlı olmaması ile oral tedaviye geçilebilir. Ardışık tedavi de kullanılabilen ajanlar sefuroksim/sefuroksim aksetil, amoksisilin-klavulanik asit, klaritromisin, florokinolonlar, klindamisin ve metronidazoldür. Tedavi beş

günden kısa olmamak şartıyla klinik bulguların düzelmesi ve komplikasyon gelişmediğinin saptanması ile sonlandırılabilir. Tedavinin takibinde akciğer görüntülemesi özellikle sigara öyküsü olan hastalarda önerilmiştir. 72 saat sonunda klinik bulgularında düzenli olmayan hastalarda tedavinin tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. İnfluenza, Rinovirüs ve Koronavirüsler de viral pnömonilere sebep olabilmektedir. İnfluenza tespit edildiğinde Oseltamivir tedavisi başlanabilir. Viral pnömonilerde ilk 48 saatte tedaviye başlamak daha etkilidir. Viral pnömoni bakteriyel pnömoni eşlik edebileceği unutulmamalı eşzamanlı antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Toplumda gelişen pnömoni hastalarında kortikosteroid kullanımı septik şokdaki hastalarda önerilmektedir. Gebelik döneminde toplumdan gelişen pnömonilerde Tetrasiklin, Kinolon ve Makrolid kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle yaşlı yetişkinlerde ve immün sistem baskılanması gibi riski olan her yaşta hastada invaziv pnömokok pnömonisinin önlenmesi için Pnömonik aşı önerilmektedir. İnfluenza aşılması çocuklarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda komplikasyon riski nedeniyle uygulanmalıdır. Eylül, Ekim, Kasım aylarında hastanede yatırılarak tedavi edilen toplumda gelişen pnömoni hastalarında influenza aşısı yaparak taburcu etmek önerilmektedir.

Kaynakça

1) Türk Toraks Derneği, Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021

2) <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679#:~:text=%C3%96l%C3%BCmler%20nedenlerine%20g%C3%B6re%20incelendi%C4%9Finde%2C%202022,ile%20solunum%20sistemi%20hastal%C4%B1klar%C4%B1%20izledi.&text=Grafikteki%20rakamlar%2C%20yuvarlamadan%20dolay%C4%B1%20toplam%C4%B1%20vermeyebilir.> Erişim tarihi: 18 Eylül, 2023.

3) <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/45316,siy2021-turkcepdf.pdf?0> Erişim tarihi: 18 Eylül, 2023.

4) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377

5) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402

BÖLÜM X

ALERJİK HASTALIKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

Sleep Disorders in Allergic Diseases

Özge CAN BOSTAN

(Uzm. Dr.), Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ozge.can20@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4528-5404

1. Giriş

Uyku kalitesi fiziksel ve mental sağlık üzerinde önemli etkileri olan ana bir faktördür. Kronik hastalıkların uyku kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmekle birlikte uyku bozuklukları da mevcut hastalıkların semptomlarının şiddetini veya alevlenme sıklığını artırabilmekte, hasta yönetimini daha zor hale getirmekte ve yaşam kalitesini azaltabilmektedir. (1) Alerjik hastalıklar gelişmiş ülkelerde genel nüfusun %40'ını etkilemekte olup bu yaygınlık giderek artmaktadır. (2) Alerjik hastalıkların uyku kalitesi üzerindeki etkileri güncel olarak araştırılmakta ve her iki durumun da birbiri üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. (3)

Astım ve alerjik rinit (AR)'e yönelik kılavuzlar, semptomların neden olduğu uyku bozukluğunu hastalıkla ilişkili morbiditenin temel göstergelerinden biri olarak tanımlamaktadır. (4, 5) Kötü uyku kalitesi alerjik hastalığın kontrol altında olmadığına bir göstergesidir ve hastanın fonksiyonelliği ve genel yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir. (6) Alerjik hastalıkların prevalansı ve uyku kalitesi nedeniyle semptom sıklıklarındaki artış potansiyeli göz önüne alındığında, alerjik hastalığı olan hastalarda uyku bozukluklarının öncelikli araştırma odağı olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Astım ve diğer alerjik hastalıklar patofizyolojik yollar (örneğin, inflamatuvar mediatörler), çevresel faktörler (örneğin, evde zayıf tetikleyici kontrolü), bireysel faktörler

(örneğin, tedaviye uyumsuzluk) veya ailesel/kültürel faktörler (örneğin inançlar, alışkanlıklar) gibi çeşitli sebeplerle uykuyu etkileyebilir.

2. Alerjik hastalıkların uyku üzerine etkileri: Patofizyolojik mekanizmalar

Astım ve AR gibi birçok alerjik hastalığın semptomları, inflamatuvar sitokin ve diğer mediatörleri etkileyen gece kortizol düzeylerindeki düşüş gibi birçok faktör nedeniyle sıklıkla gece saatlerinde artış ile kendini göstermektedir. (7) Gece saatlerinde astım hastalarında hava yolu tıkanıklığında artış, AR'li hastalarda burun tıkanıklığı, atopik dermatit (AD) hastalarında gece artan kaşıntı hissi inflamatuvar mediatörlerdeki sirkadiyen dalgalanmalarla ilişkili olabilmektedir. (8, 9) Uyku postürü de aynı zamanda hastalarda mukus üretiminin ve burun tıkanıklığının artmasına katkıda bulunabilir. Duyarlı hastalarda gece boyu artan alerjen maruziyetinin (ev tozu, polen gibi) neden olduğu hava yolu direnci de patofizyolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır. AD'li hastalarda ise cilt bariyeri işevindeki bozukluklar, çevresel ve enfeksiyöz ajanlar ile immün sistemdeki karmaşık etkileşimler, uyku sürecindeki mevcut hormonal ve çevresel faktörler ile birleştiğinde hastada hem kaşıntı ve rahatsızlıklar ile hem de uyku kalitesinde bozulma ile sonuçlanabilmektedir. (8)

Son yıllarda sirkadiyen ritmin anlaşılması üzerine yapılan çalışmalar, astımdaki hava yolu inflamasyonunun günlük değişimlerini anlamaya yardımcı olmaktadır. (10) BMAL1, sirkadiyen ritmi düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörü olarak gösterilmiştir ve geceleri çok daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir. Hayvan deneyleri miyeloid hücrelerinde BMAL1 delesyonu olan deneklerde daha yüksek seviyelerde interlökin (IL)-5 ve eozinofil seviyeleri olduğunu göstermiştir. (11) Bu durum sirkadiyen ritm bozukluklarının özellikle astım ve diğer alerjik hastalıkların patogeneze katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

3. Uyku ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiler

3.1. Astım ve Uyku

Akut veya kronik alt/üst solunum yolu hastalıkları genel popülasyonda dahi uyku kalitesinde bozulma ile ilişkili bulunmaktadır. Avrupa'da 5000'den fazla hasta ile yapılan bir çalışmada altı saatin altında olan kısa uykunun solunumsal ve nazal semptomlara ilişkili olduğu ve bu ilişkinin obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir. (12) Astım hastaları gece boyunca semptomlarında artış ile birlikte gece uyanmaları veya sabah erken uyanma gibi çeşitli zorluklarla karşı

karşıya kalmaktadır. Bu semptomlar hastalarda uyku latensinin artması, yavaş dalga uykusunda azalma ve uyku etkinliğinin azalmasına sebep olmaktadır. Bu durum tüm astım hastalarında çeşitli seviyelerde görülmekle birlikte ağır astım hastalarında daha siktir. Gece uyanmaları astım kontrolüyle de ilişkilendirilmiş olup iyi kontrollü ve hafif astımlı hastaların uyku bozukluğu insidansı daha düşüktür.

Astım semptomlarının gece boyunca devam edip uyku bozukluğuna neden olması yanı sıra, bronş aşırı duyarlılığının da gece boyunca arttığına ve potansiyel olarak gece astım semptomlarını şiddetlendirdiğine dair kanıtlar vardır. Geçmişteki çalışmalar stımlı hastalarda, metakolin ve histamin gibi ajanlarla yapılan provokasyonlarda sabahın erken saatlerinde öğleden sonraya göre daha yüksek bronşiyal reaktivite gösterilmiştir. (13) Benzer şekilde, alerjen yüklemesi uygulanan astımlı hastalarda alerjik yanıt gündüz saatlerine kıyasla gece saatlerinde daha yüksek bulunmuştur. (14)

Hem astım hem de uyku bozuklukları prevelansı yüksek olan hastalıklar olup her iki hastalık arasında bir örtüşme olması kaçınılmazdır. Ancak hem objektif polisomnografi (PSG) çalışmaları hem de geniş anket çalışmalarında astım hastalarında özellikle obstruktif uyku apnesi (OSA) prevelansının, astım dışı popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Prospektif bir çalışmada, başlangıçta OSA'sı olmayan astımlı hastaların 8 yıllık bir periyotta kontrollere göre daha yüksek bir OSA insidansına sahip olduğunu göstermiştir. (15) Astımdaki PSG çalışmaları incelendiğinde geniş bir prevelans aralığı rapor edilmiş olmakla birlikte bir kontrol grubunu içeren tüm çalışmalarda, astım grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bir OSA insidansı görülmekte ve daha ağır astımı olanlarda daha hafif olanlara göre daha fazla OSA riski izlenmektedir. (16, 17)

Astım ve OSA'nın rinit, gastroözefageal reflü, obezite gibi bazı ortak risk faktörlerini paylaştığı göz önüne alındığında, astımda OSA prevelansının daha yüksek olması beklenen bir durum olmakla birlikte her iki duruma sahip hastaların yüksek insidansının basit bir ilişkiden mi yoksa daha karmaşık ve potansiyel olarak çift yönlü bir etkileşimden mi meydana geldiğini tespit etmek zordur.

3.2. Alerjik Rinit ve Uyku

Alerjik rinitin hasta üzerindeki etkisi spesifik nazal semptomların ötesinde hastanın gündüz konsantrasyonunu azaltan ve gündüz uyuklamalarına neden olan uyku bozukluklarına neden olabilmekte ve yaşam kalitesinde düşüşe

sebeplere olabilmektedir. (18) AR’de görülen tipik uyku problemleri arasında uykuda solunum bozukluğu, uyku apnesi ve horlama yer almakta olup bunların büyük kısmı burun tıkanıklığı/doluluğu ile ilişkilidir. Ancak alerjik rinit patofizyolojisinde yer alan inflamatuvar mediatörlerinde uykuyu ve gündüz yorgunluğunu etkileyebilecekleri düşünülmektedir. (19) Leger ve arkadaşları alerjik rinit hastalarının %43.7’sinin normal bir gece uykusuna rağmen uyanırken yorgunluk hissi bildirdiğini belirtmiş olup uyanırken baş ağrısı, anksiyete, depresyonun ve gündüz uyku halinin alerjik rinitli hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede daha sık olduğunu rapor etmişlerdir. (20)

Alerjik rinitte burun tıkanıklığı genellikle geceleri ve sabahın ilk saatlerinde artış eğilimindedir. Her ne kadar postürel sebeplerle yatış pozisyonunda tıkanma eğiliminde artma olsa da sağlıklı kişilerdeki mekanizmalar tıkanıklığı azaltma yönünde işlerken alerjik rinitli hastalarda bu mekanizma oluşmaz. Serum kortizol seviyesindeki fizyolojik gece düşüşünün rinitin gece boyu semptomatik seyretmesinden sorumlu faktörlerden biri olması muhtemeldir.

Burun tıkanıklığı, adenoid ve tonsillerde büyüme ve uzun yüz yapısı, üst hava yolu boyutlarının azalmasına neden olan OSA riskini artırmaktadır. Öte yandan, mevcut burun tıkanıklığı OSA’nın birinci basamak tedavisinde kullanılan nazal sürekli havayolu basıncı (CPAP) tedavisine tolerasyonu da azaltabilmektedir. Ek olarak nazal CPAP, erken hava yolu enflamasyonunu indüklerken, nazal hava yolu tıkanıklığı ile CPAP toleransında korele bulunmuştur. (21, 22)

Aynı zamanda hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşıntısı gibi diğer AR semptomları da uyku kalitesinin azalmasına ve uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir. (23) Benzer şekilde oküler kaşıntının da uyku bozukluğunu artıran bir sebep olduğu gösterilmiştir. (24)

3.3. Atopik Dermatit ve Uyku

Uyku bozukluğu AD’li çocukların %47 ila %80’inde, yetişkinlerin ise %33 ila %87,1’inde rapor edilmiştir. (25) AD’li çocuk ve yetişkinlerin sağlıklı kontrollere göre daha sık uyandığı ve gece boyunca daha az uyuduğu çeşitli gözlemsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. (26) AD’li hastalarda uyku patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, uykuyu bozan ana ve en basit faktörün kaşıntı ve kaşıma hareketi olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, sirkadiyen ritmin, immün fonksiyonu, sitokin üretimini, kortizol sekresyonunu ve böylece cilt fonksiyonunu da düzenlediği bilinmektedir. IL-1b, IL-2, TNF-alfa, IFN-gama ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri gece artıp genellikle uykuyu desteklerken, IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler uyandıktan

sonra uyarılır ve uykuyu engelleyebilir. (27) Atopik dermatitte de özellikle akut lezyonlarda IL-4 ve IL-13'ün önemli rol oynadığı gösterilmiştir. (28) AD patogenezinde diğer bir çok sitokin ve kemokinin rol almasıyla birlikte, IL-4 gibi sitokinlerin düzensiz seviyelerinin uyku bozukluğuna katkıda bulunması mümkündür. (28) Aynı zamanda AD'li hastalarda görülen uyku bozukluklarında toz akarı duyarlılığının bir rolü olabileceği düşünülmüş olup uyku ortamında akar kontrolünün teşvik edilmesi önerilmektedir. (29)

3.4. Anti-alerjik İlaçlar ve Uyku

H1 reseptör antagonisti olan antihistaminik ilaçlar semptomatik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı hem alerjik rinit hemde ürtiker, atopik dermatit gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birinci kuşak antihistaminiklerin başlıca olumsuz yan etkisi hastaların %10-50'sinde görülen sedasyondur. (30, 31) Bu ilaçlar uykuyu tetiklemekte, uyanmayı olumsuz etkilemekte, uyanıklığı azaltıp uyku süresini uzatmaktadır. Bu tür olumsuz etkilen, bilişsel işlevi ciddi şekilde azaltabilir ve konsantrasyon ve yüksek derecede uyanıklık gerektiren işleri (sürüş performansı, öğrenme, çalışma gibi) olumsuz etkileyebilmektedir. Literatürdeki çalışmalar, birinci nesil antihistaminiklerin (difenhidramin, triprolidin, terfenadin, deksklorfeniramin, klemastin) hem tek seferlik hem de tekrarlanan uygulama sonrasında sürüş performansını önemli derecede etkilediğini göstermektedir. (30) Buna karşılık, antihistaminiklerin sedasyon profili üzerine yapılan incelemeler, ikinci nesil antihistaminiklerin, bilişsel veya psikomotor yeteneklerde bozulma yaşamadan günlük yaşam aktivitelerine devam etmek isteyen hastalarda alerji tedavisinde büyük bir avantaj sağladığını göstermektedir.

4. Sonuç

Alerjik hastalıklara bağlı uyku bozukluklarının hastalık yönetimi ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Birbirinden bağımsız olarak her iki hastalığın mevcut sıklıkları nedeniyle aynı hastada saptanabileceği bilinmekle birlikte birbirleri için risk faktörü oluşturabileceği dikkate alınmalıdır. Alerjik hastalıklarda uyku bozuklukları prevelansının yüksek olması ve tanı ve tedavi süreçlerinin uzmanlaşmış klinisyenleri gerektirmesi nedeniyle, alerji ve uyku merkezlerinin koordine çalışması ve alerjik hastalıklarda uyku bozuklukları konusunda klinisyen eğitimlerine önem verilmesi önemlidir.

Kaynakça

1. Baiardini I, Braido F, Cauglia S, Canonica GW. Sleep disturbances in allergic diseases. *Allergy*. 2006;61(11):1259-67.
2. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007;62 Suppl 85:9-16.
3. Xi Y, Deng YQ, Chen SM, ve ark. Allergy-related outcomes and sleep-related disorders in adults: a cross-sectional study based on NHANES 2005-2006. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):27.
4. Bousquet J, Toumi M, Sousa-Pinto B, ve ark. The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: As-Needed Treatment in Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2878-2888.
5. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, ve ark. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):7.
6. Sardana N, Craig TJ. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(4):297-306.
7. Cameron S, Donnelly A, Broderick C, ve ark. Mind and skin: Exploring the links between inflammation, sleep disturbance and neurocognitive function in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2023. doi: 10.1111/all.15818. Epub ahead of print.
8. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):198-201.
9. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1275-81.
10. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, Ray DW. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014;69(1):90-2.
11. Zaslona Z, Case S, Early JO, ve ark. The circadian protein BMAL1 in myeloid cells is a negative regulator of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;312(6):L855-L860.
12. Heinrich J, Nowak D, Sánchez-Ramos JL, ve ark. Respiratory symptoms are more common among short sleepers independent of obesity. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000206.
13. Bonnet R, Jörres R, Heitmann U, Magnussen H. Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J Appl Physiol (1985)*. 1991;71(4):1598-605.

14. Gervais P, Reinberg A, Gervais C, Smolensky M, DeFrance O. Twenty-four-hour rhythm in the bronchial hyperreactivity to house dust in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(3):207-13.

15. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA.* 2015;313(2):156-64.

16. Davies SE, Bishop A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma.* 2019;56(2):118-129.

17. Julien JY, Martin JG, Ernst P, ve ark. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):371-6.

18. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, ve ark. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):663-8.

19. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, ve ark. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):244-54.

20. Léger D, Annesi-Maesano I, Carat F, ve ark. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: An unexplored area. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1744-8.

21. Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep.* 2008;31(1):127-31.

22. Morris LG, Setlur J, Burschtin OE, Steward DL, Jacobs JB, Lee KC. Acoustic rhinometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2006;20(2):133-7.

23. Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):484-90.

24. Pitt AD, Smith AF, Lindsell L, Voon LW, Rose PW, Bron AJ. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11(1):17-33.

25. Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Oct;142(4):1033-1040.

26. Bender BG, Leung DY. Sleep disorders in patients with asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1200-1.

27. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015;146(3):349-58.

28. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):462.

29. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):462.

30. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(3):294-303.

31. Turner C, Handford AD, Nicholson AN. Sedation and memory: studies with a histamine H-1 receptor antagonist. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):506-17.

BÖLÜM XI

AKCİĞER NAKLİ İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİDE YENİLİKLER

Innovations in Lung Transplant Immunosuppressive Treatment

Ertan SARIBAŞ

SBÜ, Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Akciğer Nakli Kliniği, Kartal/İstanbul.

ertansaribas@yahoo.com

ORCID:0000-0003-0474-9118

1-Giriş

Vücudumuzun yapı taşları olan hücrelerin antijen adı verilen yüzey belirteçleri vardır. Bağışıklık sistemi bu antijenleri tanır ve vücudumuzdaki hücrelere karşı savaşmaz. Vücuda dışardan giren bir hücre ise farklı antijenlere sahiptir. Bu durum bağışıklık sistemini harekete geçirir. Bağışıklık sistemi yabancı gördüğü bir mikroba karşı nasıl savaşıyorsa, nakledilen akciğeri de yabancı görüp ona karşı savaşır. Bu aktivasyonu en aza indirmek için immünsüpresif ilaçlar kullanılır. Vücut yabancı organı asla unutmayacağı için de organ yaşadığı sürece bu ilaçları kullanmak gerekiyor. İmmünsüpresyon, herhangi bir organ naklinin başarısı için kritik öneme sahiptir. Özellikle akciğer naklinde bu durum farklı bir zorluk içermektedir. Solid organ transplantasyonunda immünsüpresif tedavinin amaçları organ reddini önlemek, organ fonksiyonunu sürdürmek, organ ve hasta sağkalım sürelerini uzatmak ve hasta yaşam kalitesini artırmaktır.(1) İlk insan akciğer naklinden bu yana, dünya çapında yaklaşık 65.000 akciğer nakli bildirilmiştir. (2) Ne yazık ki, medyan sağkalım, 6,5 yıl ile katı organ nakilleri arasında en düşük seviyededir.(2) Uzun süreli hayatta kalmanın ana zorlukları akut ve kronik rejeksiyon, enfeksiyöz komplikasyonlar, ilaç toksisiteleri ve malignitelerdir. Bir kalsinörin inhibitörü (KNI), anti-metabolit ve kortikosteroidlerden oluşan geleneksel idame

immünoşpresyon tedavisi, akciğer transplantasyonu için uygun ilaç rejimi olmaya devam etse de, immünoşpresif stratejiler gelişmeye devam etmektedir.

Solid organ transplantasyonundan sonra erken immünoşpresyon stratejileri önceden toplam vücut ışınlaması, siklofosfamid ve metotreksatı içeriyordu.(3) 6-merkaptopurin / azatioprinin keşfiyle, böbrek nakli sonuçları daha başarılı hale geldi ve uzun süreli organ sağkalımını sürdürmek için kombinasyon immünoşpresif tedavinin etkinliğini gösterdi.(3-5) Ne yazık ki, akciğer transplantasyonundaki gelişmeler, Dr. James Hardy'nin 1963'te ilk akciğer naklini gerçekleştirmesinden sonra bu kadar hızlı ilerlemedi.(6) Steroidler ilk immünoşpresif ilaç olarak kullanıldı ancak tek başına pek fayda sağlamadı. İmmünoşpresyonda ilk başarılı sonuç 1960'lı yılların başında azatioprin ve 6-mercaptopurine'in kullanımı ile sağlanmıştır. Daha sonra 1970'li yılların başında antilenfosit globülin (ALG) ve antitimosit globülin (ATG) kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1979 yılında siklosporinin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte organ sağkalımında önemli ilerlemeler sağlanmıştır.(7) Bu gelişmeye paralel olarak 1986 yılında insanlarda tedaviye uygun ilk monoklonal antikor olan muromonab CD3 (OKT3) ALG'ye alternatif olarak kullanıma girmiştir. Solid organ transplantasyonu immünoşpresyon tedavisi 1990'lı yıllardan itibaren takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus ve everolimus gibi ilaçların kullanımı ile önemli ilerlemeler kaydetmiştir. (1)

Modern çağın ilk akciğer nakli ameliyatları indüksiyon tedavisi kullanılmadan gerçekleştirildi.(8) Günümüzde immünoşpresif ilaçların gelişmesi ve nakil sonrası takip deneyiminin artması, nakledilen organların korunmasındaki başarı oranlarını artırmıştır. Bununla birlikte, akciğer transplantasyonunda primer greft disfonksiyonu (PGD), enfeksiyon, akut rejeksiyon ve kronik allogreft disfonksiyonu (KLAD) için hala yüksek bir risk vardır. Bu nedenle akciğer naklinden sonra hayatta kalma diğer organların alıcılarına kıyasla nispeten daha düşüktür.(9) Akciğer transplantasyonunda kullanılan immünoşpresif tedaviler hakkında kanıta dayalı kararlar vermek, sınırlı sayıda randomize klinik çalışma, cevapsız kalan önemli sorular ve nispeten az sayıda hasta nedeniyle zordur. Bu derlemenin amacı, akciğer naklinde kullanılan immünoşpresif ilaçlara genel bir bakış sunmaktır.

2. İmmünoşpresyonun Temel Prensipleri

İmmünoşpresif tedavi süreci temel olarak iki aşamadan oluşur. Nakil sonrası ilk iki haftayı kapsayan indüksiyon (başlangıç) tedavisi ve sonraki dönemi kapsayan idame tedavisidir. İndüksiyon tedavisinin amacı, rejeksiyon

riskinin en yüksek olduğu zamanda yoğun immünsüpresyon sağlamaktır. İdame aşaması ise bir hastanın hayatının geri kalanında devam ettiği uzun vadeli rejimi ifade eder. İdame rejiminin yoğunluğu genellikle zamanla azalır, ancak bazı immünosupresyonların varlığı kalıcıdır. Üç genel ilke, indüksiyon ve idame immünosupresif seçimlerin temelini oluşturur.(10)

1. İmmün reaktivite ve greft reddine eğilimin erken dönemde en yüksek olduğu (yani, transplant sonrası ilk 3-6 ay içinde) ve zamanla azalmasıdır.

2. İdeal rejimlerin birbiriyle örtüşmeyen toksisitelere sahip birkaç ilaç kullanılmasıdır.

3. Enfeksiyon ve malignite gibi istenmeyen komplikasyonlara yol açtığı için aşırı immünsüpresyondan kaçınılması gerektiğidir.

İndüksiyon aşamasında, bağışıklık sistemi güçlü bir şekilde baskılanır. İdame döneminde sürekli olarak yeterli dozda üçlü ilaç tedavisi kullanılır. Ayrıca organ reddi sürecinde farklı alternatif tedaviler uygulanmaktadır. Akciğer naklinde kullandığımız farklı mekanizmalarla etki eden birçok ilaç vardır. Akciğer nakli alıcıları için immünosüpresif protokoller merkezden merkeze ve hastadan hastaya farklılık gösterecektir. Tedavi sırasında reddedilme olasılığı daha yüksek olan hastalar daha agresif rejimlerle tedavi edilirken, aşırı immünsüpresyonun komplikasyonlarına karşı hassas olan hastalar, fırsatçı enfeksiyonlarla mücadele eden hastalar veya nakil sonrası maligniteler için daha az agresif rejimler uygun olacaktır. .

2.1. İndüksiyon İmmünosupresif tedavi

T hücre aracılı akut rejeksiyon ataklarını önlemek için ameliyat öncesi, sırası ve hemen sonrasında kullanılabilen güçlü ve profilaktik bir ilaç tedavisidir. İndüksiyon ajanları öncelikle T hücrelerini hedefler ve bunların aktivasyon ve proliferasyonlarının tükenmesine ve/veya kesintiye uğramasına neden olur. Bu tedavide amaç özellikle rejeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda organ disfonksiyonunun önüne geçmek ve akut rejeksiyon riskini azaltmaktır. En son Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği (ISHLT) kayıt verilerine göre, indüksiyon immünsüpresyonu alan hastaların oranı son on yılda artmıştır ve 2016'da yetişkin akciğer nakli alıcılarının %76'sı herhangi bir indüksiyon ajanı almıştır.(2) İndüksiyon tedavi ajanları, poliklonal antikorlar (ATG) ve monoklonal antikorlardan (basiliximab, Daclizumab, muromonab-CD3, alemtuzumab) oluşmaktadır. Daha önce kullanılmış olan daclizumab ve OKT3,

üreticilerin gönüllü geri çekilmesi nedeniyle artık mevcut değildir. İndüksiyon tedavisinde genellikle antikor bazlı ajanlara siklosporin ya da takrolimus eklenerek iki ilaç kombine ya da bu ilaçlara MMF ya da azatioprin eklenerek üç ilaç kombine şekilde kullanılmaktadır.(11) Bu ilaçlar hastane koşullarında intravenöz olarak uygulanmaktadır.

2.1.1T hücrelerini tüketmeyen antikorlar

Nakil sonrası immün sistemin yeniden yapılanması sürecinde temel amaç, organı T lenfositlerinin yıkıcı etkilerinden korumaktır. Monoklonal antikorlar da bu amaçla mevcut immünsüpresif ilaçlara yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bir kısmı indüksiyon tedavisinde, rejeksiyon önlenmesi için, bir kısmı da dirençli akut rejeksiyon tedavisinde kullanılırlar. İlacın IL-2'nin reseptöre bağlanmasını bloke etme yeteneği, reseptörün sinyal vermesini engeller, böylece T hücresi proliferasyonunu ve B hücresi aktivasyonunu önler. IL-2 reseptör antagonisti olan basiliximab ve daclizumab T hücrelerini tüketmeyen monoklonal antikor tedavisi rejimi olup, akut rejeksiyon oranlarında önemli azalmalar sağlamaları ve yan etkilerinin olmayışı nedeni ile oldukça benimsenen ve en yaygın şekilde kullanılan ilaçlardır. Bunların yanında alemtuzumab (anti-CD52) ve rituksimab (anti-CD20) gibi ilaçlar da yeni yeni kullanılmaya başlanan monoklonal antikorlardır. Basiliximab ve daclizumab, akut reddi tedavi etmek için değil, önlemek için kullanılır. Yarı ömürleri 7 günden uzundur. Basiliximab ameliyattan hemen önce ve ameliyattan sonraki dördüncü gün olmak üzere toplamda iki doz halinde 20 mg IV olarak verilir. Daclizumab ise iki haftada bir 1 mg / kg IV olarak beş doz uygulanır. Her ikisi de yan etkiler açısından iyi olarak kabul edilir. Anafilaksi ve ilk doz reaksiyonları basiliximab'da görülürken daclizumabda pek gözlenmez. Akciğer transplantasyonunda, bir randomize kontrollü çalışma, bir IL-2 reseptör antagonistini plasebo(12) ile ve üç randomize kontrollü çalışma da, bunları T hücre tüketen tedavilerle karşılaştırdı.(12-15) Mullen ve arkadaşları, 50 akciğer alıcısını daclizumab veya ATG olarak randomize etti.(14) Bu çalışma, enfeksiyon oranında %33'lük bir düşüş saptadı. Red açısından önemli bir fark kaydedilmedi. Enfeksiyon geçiren hasta sayısı önemli ölçüde farklı değildi, ancak daclizumab grubunda hasta başına önemli ölçüde daha yüksek sayıda toplam enfeksiyon, şiddetli enfeksiyon ve sitomegalovirüs enfeksiyonu vardı. Daclizumab'da bir yıllık sağkalım %96 ve ATG grubunda %88 idi. Senn ve arkadaşları, 24 akciğer alıcısını basiliximab veya ATG'ye randomize etti.(15) Conte ve arkadaşları 26 akciğer alıcısında daclizumab ile ATG'yi karşılaştırdı. Akut rejeksiyon,

bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) veya mortalite açısından tedaviler arasında fark bulunmadı.(12,13)

2.1.2. T hücre tüketen antikolar

T hücre tüketen antikor tedavisi, Tavşan ATG (rATG) , Alemtuzumab ve OKT3'ü ifade eder. ATG'ler poliklonal antikolardır, alemtuzumab ve OKT3 ise monoklonal antikolardır. Farmakolojileri ve mekanizmaları benzersiz olsa da bu tedavilerin nihai sonucu benzerdir. Hepsi, dozlamadan sonra aylarca devam eden T-hücresi tükenmesine neden olan güçlü immünosupresan ajanlardır. Bu tedavilerin dozajı, akciğer transplantasyonunda çeşitlidir. İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar olasıdır. Parasetamol ve antihistaminik alemtuzumab, parasetamol, antihistaminik ve kortikosteroidler ise ATG tedavileri için önerilen premedikasyonlardır. Tavşan ATG, tavşanların insan timositleri ile aşılmasıyla elde edilen saflaştırılmış, pastörize edilmiş bir immünooglobulin G iken, at veya at ATG'si (eATG), esas olarak monomerik IgG olmak üzere insan timus lenfositleri ile aşılması atların hiperimmün serumundan saflaştırılmış, konsantre ve steril bir gama globülinidir. ATG, T hücrelerini dolaşımdan tüketir ve T hücresi aktivasyonunu, hedef aramayı ve sitotoksik aktiviteleri modüle eder(16,17) Alemtuzumab, hücrelerin antikora bağımlı olarak parçalanmasına neden olan T ve B lenfositleri, NK hücreleri, monositler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilen bir yüzey glikoproteini olan CD52'ye yönelik rekombinant DNA'dan türetilmiş hümanize monoklonal bir antikordur.(18) Uzun süreli T- ve B-hücresi tükenmesine yol açar. Önceki kayıt verileriyle tutarlı olarak, antilenfosit/ATG kullanımı azaldıkça IL-2 reseptörü antagonistlerinin kullanımı artmaya devam etmektedir; alemtuzumab kullanımı, 2014'ten bu yana ılımlı bir düşüşle son on yılda değişken olmuştur.(2)

Antitimosit globulinler, iki randomize kontrollü çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır.(19,20) Palmer çalışması, BOS, enfeksiyon, malignite veya sağkalımda anlamlı bir fark olmaksızın rATG grubunda %23'lük A2 akut rejeksiyon sonuçlarıyla umut verici bir yıllık sonuçlar bildirdi. Bu çalışma kohortunun sekiz yıllık bir takibi de yayınlanmıştır.(21) 8 yılda gruplar arasında greft sağkalımı açısından fark yoktu. RATG grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha az erken red yaşadı. Ancak genel red insidansı farklı değildi. BOS başlangıcında gecikme eğilimi vardı. Enfeksiyon insidansında fark yoktu, ancak rATG grubunda daha yüksek malignite oranı vardı. Bir randomize kontrollü çalışmada alemtuzumab ile karşılaştırıldı.(22) Jaksch ve arkadaşları, 60 akciğer nakli alıcısını timoglobulin veya alemtuzumab'a rastgele atadı.

Timoglobulin ile tedavi edilen hastaların %17'sinde ve alemtuzumab ile tedavi edilen hastaların %0'ında A2 veya daha kötü şiddette akut ret atakları meydana geldi. Bununla birlikte, timoglobulin ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ve alemtuzumab ile tedavi edilen hastaların %13'ünde BOS oluştu. Timoglobulin grubunda bir ve iki yıllık sağkalım sırasıyla %96 ve %96, alemtuzumab grubunda %93 ve %90 idi. Bu nedenle, alemtuzumab mükemmel akut red oranları sunmasına rağmen, klinik olarak daha ilgili BOS veya hayatta kalma oranlarını iyileştirmedi. Birlikte ele alındığında, bu çalışmaların tümü, akciğer transplantasyonunda indüksiyon tedavisinin net bir faydasını göstermede başarısızdır.(13) Buna rağmen, merkezlerin çoğu indüksiyon immünosupresyonu vermeyi seçmektedir.(23) İkna edici kanıt, ISHLT ve United Network for Organ Sharing (UNOS) kayıt veritabanlarını kullanan iki büyük, retrospektif bir kohort çalışmasından gelmektedir. ISHLT sicilindeki 3970 erişkin tek ve çift taraflı akciğer nakli alıcısı arasında indüksiyon vermeye karşı sağkalım avantajı incelendi.(24) Bu çalışmada bir IL-2 reseptör antagonisti kullanımının daha düşük akut rejeksiyon insidansı (%15'e karşı %22) ve daha yüksek greft sağkalım oranı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. IL-2 reseptörü antagonisti alan hem tek hem de çift taraflı akciğer nakli alıcılarında indüksiyon uygulanmamasına karşı diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 4 yıllık sağkalım avantajı vardı ATG ile indüksiyon, indüksiyon yapılmamasına kıyasla yalnızca iki taraflı akciğer nakli hastalarında sonuçlarda iyileşmelere yol açtı; ATG alan tek akciğer nakli alıcıları ile indüksiyon almayanlar arasında sonuçlarda anlamlı bir fark yoktu. Transplantasyondan dört yıl sonra, indüksiyon, ATG veya IL-2 reseptör antagonisti almayan hastalar için hayatta kalma oranları sırasıyla %57, %60 ve %64 idi. Yarar, tüm akciğer alıcılarında IL-2 reseptör antagonistleri için çok değişkenli analizde ve yalnızca iki taraflı alıcılarda ATG için devam etti. Daha yakın zamanlarda, Furuya ve ark. 6.117 bilateral akciğer nakli alıcısını gözden geçirdiler ve alemtuzumab veya basiliximab kullanımının, indüksiyon immünsupresyonu yapılmamasına kıyasla daha uzun medyan sağkalıma yol açtığını buldular.(25) Ayrıca, 5 yılda KLAD gelişimi, alemtuzumab (%22,7) ile basiliximab (%55,4) alan hastalarda indüksiyon uygulanmamasına (%55,9) kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü.

Çoğu çalışma basiliximab ve alemtuzumab'ı ATG'ye tercih etme eğiliminde olmasına rağmen, bir indüksiyon ajanının diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır.(13,26,27) 2013 Cochrane incelemesi, farklı indüksiyon ajanlarını karşılaştırırken net bir fayda veya zarar bulamadı(13) Ancak bu derleme, metodolojik yanlılık açısından yüksek risk taşıyan ve toplam 278

hastayı içeren yalnızca altı randomize kontrollü araştırmaya dayanıyordu. Bu nedenle, yazarlar gelecekteki randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçlardaki belirsiz farklılıklar göz önüne alındığında, çoğu hasta tarafından genellikle iyi tolere edilen olumlu yan etki profili ve yukarıdaki veriler göz önüne alındığında bir indüksiyon ajanının uzun vadeli sonuçları iyileştirme olasılığı nedeniyle basiliximab kullanımı muhtemelen artmıştır. ATG ve alemtuzumab, ATG ile daha şiddetli olma eğiliminde olan sitokin salınımına bağlı olarak derin miyelosupresyona ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlara neden olabilir. Veriler çelişkili olsa da, böbrek transplantasyonu çalışmalarına dayalı olarak her iki ajanın da malignite riskini artırabileceği endişesi vardır.(28,29) Alemtuzumabın cazibesi, azaltılmış idame immünsupresyon dozlarını kullanan çalışma protokollerine dayanmaktadır. (30,31) Bu, nefrotoksik olduğu bilinen azaltılmış KNİ dozlarının kullanımına izin vereceği için özellikle caziptir. Bununla birlikte, 2012'den bu yana, alemtuzumab multipl sklerozda kullanılmak üzere yeni pazarlanmıştır(32) ve bunun dışında sınırlı olarak mevcuttur, bu da son zamanlarda kullanımındaki düşüşün bir nedeni olabilir. İndüksiyon ajanlarının akciğer transplantasyonunda kullanımı artmasına rağmen, indüksiyon ajanlarının evrensel hale gelmesinden önce fayda ve zararlarını net bir şekilde değerlendirmek için büyük randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekecektir.

Merkezimizde, indüksiyon immünsupresyonu için basiliximab kullanılmaktadır. Bu, ajanla ilgili deneyime, ilacın tolere edilebilirliğine, KLD'ın erken başlangıcıyla bağlantılı olan akut akciğer reddini azaltmadaki yararlarına dair kanıtlara(33) ve (IV) iyileşmeye dayanmaktadır. ISHLT kayıt veritabanı(2) kullanılarak kanıtlandığı gibi uzun süreli sağkalım. İndüksiyon tedavisinin ana kontrendikasyonu, Sitomegalovirüs (CMV) antikör primer uyumsuzluğu (pozitif CMV vericisi, negatif CMV alıcısı) olan vakalarda CMV dahil olmak üzere yüksek enfeksiyon riskidir.(34)

2.2. İdame İmmünsupresif Tedavi

Akciğer transplantasyonundan sonra idame tedavinin amacı, akut ve kronik rejeksiyonu önlemek ve organ sağkalımını uzatmaktır. Bunu sağlamak için, olumsuz yan etkileri, enfeksiyöz komplikasyonları ve immünosüpresiflerden kaynaklanan malignite riskini önleme ihtiyacı ile hassas bir şekilde dengelenir. İdame tedavide kullanılan 4 farklı grup ilaçtan genelde üçlü kombinasyonlar oluşturularak farklı rejimler uygulanmakta ve bundan da en az yan etki ile en güçlü immünsupresif etki elde edilmeye çalışılmaktadır. Geleneksel idame

immünsupresyon, üçlü ilaç tedavisi olmuştur ve en yaygın olarak bir KNI (takrolimus veya siklosporin), bir antiproliferatif ajan (mikofenolat veya azatioprin) ve kortikosteroidleri içerir.(11) 2018 ISHLT kayıt veritabanı raporuna göre 1 yıllık takipte en sık kullanılan kombinasyon takrolimus, mikofenolat ve kortikosteroidlerdir.(2) Siklosporin ve azatioprin kullanımı son on yılda istikrarlı bir düşüş görürken, mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) ve bir ko-stimülasyon blokleri, geleneksel bir rejimi tolere edemeyenler için idame immünsüpresyona yardımcı olmak üzere ortaya çıkmıştır.(34)

2.2.1.Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörlerinin immünosupresif faydası, temel olarak T hücreleri tarafından IL-2 üretiminin azalmasından kaynaklanır. Hücre içinde hedef takrolimus için FK bağlayıcı protein ve siklosporin için siklofilindir. İlaç hedef kompleksi, kalsinörin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Kalsinörin, aktive edilmiş T hücrelerinin (NF-AT) nükleer faktörünü defosforile edemediği için, NF-AT hücre çekirdeğine hareket edemez ve IL-2 oluşumu için gen transkripsiyonunu başlatamaz.(35,36) IL-2 üretimi olmadan, aktive edilmiş bir hücre, önemli bir bağışıklık tepkisi oluşturamaz. Takrolimus ile akut ve kronik rejeksiyon iyileştirilebilirken, nefrotoksisite gibi ilaca bağlı yan etkiler de dahil olmak üzere sağkalımı etkileyen başka faktörler de olabilir. Bu bağlamda, aerosol haline getirilmiş KNI'ler, başlangıç intravenöz bolus artı oral KNI'ler içeren karma formülasyon rejimleri ve uzatılmış salımlı KNI'ler gibi yeni formülasyonlar bildirilmiştir.(37-40) İlginç bir şekilde, en son ISHLT kayıt veri seti, takrolimus alan hastalarda siklosporine kıyasla hem 1 yıllık sağkalımı hem de 1 yıllık ret oranını iyileştirdiğini göstermektedir.(2) Ayrıca, daha önce atıfta bulunulan çalışmaların birkaçında, devam eden reddi tedavi etmek için hastalar siklosporinden takrolimusa geçmiştir. Bu nedenlerden dolayı takrolimus, birçok merkezde idame immünsupresyon için birinci basamak KNI'dir. Siklosporin, esas olarak hastalar takrolimus'u tolere edemediğinde kullanılır. Kalsinörin inhibitörleri, iki siklosporin formülasyonu ve üç takrolimus formülasyonu dahil olmak üzere beş farklı ilaçtan oluşur. İki siklosporin formülasyonu, modifiye edilmemiş siklosporin ve modifiye edilmiş siklosporin'dir. Aradaki fark, değiştirilmiş formülasyonun daha iyi ve daha tutarlı emilimle sonuçlanan bir mikroemülsiyon içermesidir.(41) Üç takrolimus formülasyonu, takrolimus kapsülleri, uzatılmış salımlı bir takrolimus kapsülü ve uzatılmış salımlı bir takrolimus tableti içerir. Bu formülasyonların her birinin farklı bir farmakokinetik profili vardır ve hiçbirini doğrudan bir başkasıyla değiştiremez.(42)

Önceleri kullanılan sandimmun formu bağırsaklardan kana geçişte çok kolay etkilendiği için son yıllarda besinlerden daha az etkilenen sandimmun neoral piyasa sürülmüştür. Yüksek dozlarda böbreğe ve karaciğere toksik etkilidir. Kas güçsüzlüğü, ellerde uyuşma ve titreme, sıcağa hassasiyet, kan basıncında yükselme, kıllanmada artış, dişeti kalınlaşması, kolesterol yüksekliği, bulantı-kusma-ışhal ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. İlacın dozu azaltıldığında yan etkiler azalır veya kaybolur. Takrolimus'da T hücrelerini baskılar. Ancak siklosporinden çok daha etkin bir ilaçtır. Olumsuz yan etkiler arasında nefrotoksisite, nörotoksisite (tremor, baş ağrısı, nöbet), hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve elektrolit bozuklukları (Hiperkalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi), uyku düzensizliği, baş ağrısı bulunur. Bu yan etkiler doz azaltıldığında ortadan kaybolabilir ya da hafifleyebilir. Tedavi protokolünde sikloporin ve takrolimus arasında değişimlere gidilebilir. Ancak ikisi bir arada asla kullanılmaz. Yine pek çok ilaçla etkileşime geçtiği için herhangi bir ilaç başlarken dikkat edilmelidir. Nispeten, takrolimusun hiperglisemi ve nörotoksisiteye neden olma olasılığı daha yüksekken, siklosporinin hipertansiyon ve hiperlipidemiye neden olma olasılığı daha yüksektir. Takrolimus saç dökülmesine neden olabilirken, siklosporin saç artışına neden olabilir. Hem siklosporin ürünleri hem de takrolimus, on iki saat aralıklarla günde iki kez verilir. Hedef kan düzeyine ulaşmak için tüm kalsinörin inhibitörü dozları gerektiği şekilde ayarlanmalıdır. İlaç etkileşimleri, özellikle sitokrom p-450 3A4 enzimlerini içerenler yaygındır ve klinik olarak önemlidir.

1983'te siklosporin ve ardından 1997'de takrolimusun FDA tarafından onaylanmasından bu yana, şu anda hiçbir ilaç özellikle akciğer transplantasyonu için FDA onaylı olmamasına rağmen, KNİ'ler geleneksel idame immünsupresyonunun bel kemiği haline gelmiştir. Takrolimus, idame immünsupresyonunda daha sık kullanılır, çünkü çoğu çalışma akut rejeksiyon insidansında bir iyileşme ve siklosporine kıyasla KLAD riskinin azalması da dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlar göstermiştir.(43-46) Takrolimus ve siklosporin, akciğer transplant alıcılarında yapılan birkaç randomize kontrollü çalışmada doğrudan karşılaştırılmıştır.(43-45,47) Keenan ve ark. 133 akciğer nakli alıcısında takrolimus ile siklosporini karşılaştırdı.(43) Takrolimus kullanan hastaların %86'sında ve siklosporin kullanan hastaların %88'inde akut rejeksiyon meydana geldi. 100 günde ortalama akut red atağı sayısı takrolimus için 0.85 ve siklosporin için 1.09 idi. Takrolimus grubunda daha az hastada obliteratif bronşiolit meydana geldi (%22'ye karşı %38). İki grup arasında bir ve iki yıllık sağkalım benzerdi. Treede ve Zuckermann ve diğerleri takrolimus,

74 akciğer nakli alıcısında siklosporin ile karşılaştırdı.(44,45) Takrolimus hastalarının %54'ünde ve siklosporin kullanan hastaların %65'inde ilk 12 ay içinde akut rejeksiyon meydana geldi. 100 günde bir akut rejeksiyon epizodu sayısı takrolimus için 0.22 ve siklosporin için 0.32 idi. İki grup arasında bir yıllık sağkalım benzerdi. Hachem ve arkadaşları, 90 akciğer nakli alıcısında takrolimus siklosporin ile karşılaştırdı.(46) Reddedilme son noktasını yaşayan hastalarda azatioprin yerine sirolimus başlandı. Çalışma reddi son noktası takrolimus kullanan hastaların %55'inde ve siklosporin kullanan hastaların %85'inde meydana geldi. Sırasıyla %41 ve %63'te ciddi retler meydana geldi. İki grup arasında greft sağkalımı benzerdi. Griffith ve arkadaşları, 74 akciğer transplant alıcısında takrolimus siklosporin ile karşılaştırmıştır.(47) Takrolimus kullanan hastaların %87'sinde ve siklosporin kullanan hastaların %97'sinde 120 gün içinde ret meydana geldi. 100 günde ortalama ret epizodu sayısı takrolimus için 1.2 ve siklosporin için 2 idi. İki grup arasında bir ve altı aylık sağkalım benzerdi. Çalışmanın amacı bu olmasa da bu sonuçlar, üç ilaçlı idame immünosupresif rejim kullanmanın önemini vurgulamaktadır. Son randomize kontrollü çalışmada, Treede ve arkadaşları beş Avrupa ülkesindeki 14 merkezde 249 akciğer nakli alıcısında takrolimus siklosporin ile karşılaştırdı. (48) Bu çalışmanın birincil son noktası, transplantasyondan üç yıl sonra BOS'un geliştirilmesiydi. Takrolimuslu hastaların %12'sinde ve siklosporin kullanan hastaların %21'inde BOS oluştu. Üç yıllık sağkalım iki grup arasında benzerdi. Benzer şekilde, 413 hastanın üç randomize kontrollü araştırmayı içeren bir 2013 Cochrane İncelemesi, takrolimusun KLAD insidansında ve lenfositik bronşit skorunda siklosporinden üstün olduğunu ancak mortalite veya akut rejeksiyon insidansında fark olmadığını göstermiştir.(49) Genel olarak, bu denemeler takrolimus ile eşdeğer sağkalım, ancak daha az akut ret ve daha az BOS gösterir. Enfeksiyonların ve ilaçla ilişkili advers olayların insidansı, denemelerin hiçbirinde istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, birkaç eğilim kaydedildi. Siklosporin kullanan hastalar daha fazla bakteriyel enfeksiyona(43,45,47) ve daha yüksek hipertansiyon insidansına sahip olma eğilimindeyken(45), takrolimus hastalarında daha fazla fungal(43-45) enfeksiyonu ve daha yüksek diyabet insidansı olma eğilimindeydiler.(45,46)

2.2.2.Antimetabolitler

Antimetabolit immünosupresifler, DNA sentezini baskılayarak Lenfosit çoğalmasını engelleyen ve İL 2 sentezini bloke eden antiproliferatif ajanlardır. Bu ajanlar arasında azatioprin, mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum

bulunur. Eskiden kullanılan azatioprinden daha az yan etkisi ve daha etkin olması sebebiyle mikofenolat mofetil kombine tedavilerde günümüzde daha tercih edilir hale gelmiştir. Azatioprin, bu alanda ilk kullanılan ajandır. Karaciğerde aktif hale gelmeden katabolize olur. İki yolla yıkıma uğradıktan sonra, pürin sentezini ve DNA oluşumunu bloke eden 6-merkaptopürin(50) ve tiosiyamik aside dönüştür. Merkaptopürin katabolizmasında ksantin oksidaz isimli bir enzimi kullanılır. Ksantin oksidaz, 6-MP'nin metabolitlerine dönüştürülmesinden sorumludur ve derin kemik iliği baskılanmasına yol açabildiğinden, beraberinde allpürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörü kullanılıyorsa azatioprin dozu %25-50 azaltılmalıdır. İnaktif olan metabolitleri idrarla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Kanda düzeyi bakılarak doz ayarlamasına gerek yoktur. Siklosporin ve steroid ile kombine edildiğinde dozu azaltılmalıdır. En önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur ve nakilden sonraki ilk dönemde lökosit sayısı iyi takip edilmelidir. Lökopeni gelişirse dozu azaltılmalıdır. Daha az olarak anemi ve trombositopeni yapar. Megaloblastik anemi geliştiği de görülmüştür. Nadir de olsa karaciğer fonksiyonlarını bozar. Hepatit ve kolestaza yol açabilir. Bu etkisi genellikle geçicidir. Çok nadiren pankreatite yol açabilir. Saçlarda dökülme yapabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte diğer ajanlarla tedavi edilenlere göre skuamöz hücreli kanser riskinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Kaçınılması gereken en önemli ilaç etkileşimlerinden biri allopurinol veya febüksostat ile azatioprindir; kombinasyon ölümcül bir kemik iliği baskılanmasına neden olabilir. Dikkat edilmesi gereken ek bir etkileşim, ACE inhibitörleri ile azatioprindir; kombinasyon, anemi ve / veya nötropeni insidansını artırabilir. Günümüzde yerini mikofenolata bırakmıştır. İlk raporlar, akut rejeksiyon açısından mikofenolatı azatioprine tercih etmiştir.(51,52)

Mikofenolat, hastalar için muhtemelen daha tolere edilebilir olduğundan daha sık kullanılır. Mikofenolate mofetil, Siklosporinle birlikte kullanıldığında kan düzeyi azalır. Gebelikte kullanımı güvenli değildir. Bulantı, kusma, ishal, ülser gibi yan etkileri vardır. En mühim yan etkisi kemik iliği baskılamasına bağlı lenfosit (Lökosit) sayısında azalmadır. Özellikle bu yan etki nedeniyle enfeksiyonlara karşı uyanık olmak gerekmektedir. Trombosit ve eritrosit sayısında da azalmaya yol açar. Günlük doz, Azatioprin için günde bir kez iken mikofenolate için sabah akşam 1000 mg tabletdir. Kan düzeyine bakmaya gerek yoktur. Mide bulantısı veya ishal gibi gastrointestinal yan etkiler herhangi bir ilaçla ortaya çıkabilir, ancak mikofenolat ürünlerinde daha yaygındır.

Azatioprin ve mikofenolat, akciğer transplantasyonunda iki randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır.(53,54) Palmer ve arkadaşları, 81 akciğer

transplant alıcısında mikofenolat mofetili azatioprin'le karşılaştırmıştır.(53) Mikofenolat kullanan hastaların %63'ünde ve azatioprin alan hastaların %58'inde biyopsi ile kanıtlanmış 2A veya daha yüksek akut rejeksiyon görüldü. İlaç intoleransı, mikofenolata randomize edilen hastaların %30'unda ve azatioprine randomize edilen hastaların %16'sında ortaya çıktı. Atanan ilacı tolere etmeyen tüm hastaların yaklaşık üçte ikisi başarıyla diğer tedavi koluna geçirildi. Altı aylık sağkalım, iki grup arasında benzerdi. McNeil ve arkadaşları 22 merkezde 320 akciğer nakli alıcısında mikofenolat mofetil'i azatioprin ile karşılaştırdı. (54) Üç yılda akut rejeksiyon insidansı mikofenolat kullanan hastalarda %57 ve azatioprin kullanan hastalarda %60 idi. İki grup arasında BOS insidansı, ciddiyeti ve süresi aynıydı. Akut rejeksiyon, KLAD ve 3 yıllık sağkalım benzer olmasına rağmen, daha fazla hastanın azatioprine bıraktığını (%59,6'ya karşılık %46,5) bulmuşlardır. Ayrıca, mikofenolat'ın mevcut KLAD'lı hastalarda fayda sağladığına dair kanıtlar vardır(55) ve azatioprinde mikofenolata geçiş kutanöz skuamöz hücreli karsinom insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir.(56) Birçok merkezde mikofenolat birinci basamak tedavi iken azatioprin sadece mikofenolatı tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

2.2.3. *MTOR İnhibitörleri*

MTOR inhibitörlerinin rolü tanımlanmaya devam etmektedir MTOR inhibitörleri sirolimus ve everolimus, akciğer transplant immünosupresif rejimlerinde daha seçici bir yere sahiptir. Lenfositlerin aktive olup çoğalmasını sağlayan sinyal bölgesini bloke ederler. Hücre döngüsünün G1'den S fazına ilerlemesini desteklemek için gerekli bir sinyal yolu olan mTOR'a bağlanan bir kompleks oluşturan hücre içi immünofilin FK506-BP12'ye bağlanır, böylece T lenfositlerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını azaltır.(50) Kalsinörin inhibitörleriyle neredeyse aynı etkiye sahip oldukları için yan etkiyi azaltmak için beraber kullanılabilirler. Şu anda, akciğer nakli hastalarının küçük bir yüzdesinde mTOR inhibitörleri kullanılmaktadır.(2) Sirolimus günde bir, everolimus günde iki kez verilir. İlaç düzeyi 24 saat sonra bir sonraki dozu almadan önce kandan bakılır. İlaç etkileşimleri, özellikle sitokrom p-450 3A4 enzimlerini içerenler, yaygın ve klinik olarak önemlidir. Böbrek için toksik değildirler. Everolimus, sirolumustan daha kısa yarı ömre sahiptir. Gebelik sırasında kullanmak güvenli değildir. Lökopeni, trombositopeni, ağız yaraları, ciltte egzama gibi dermatitler, yara iyileşmesinde gecikme, yüksek kolesterol, nadiren pnömoni ve kan şekerinde yükselme gibi yan etkiler görülür. İnatçı ağız yaralarında herpes enfeksiyonu düşünülmelidir. Tümör büyüme faktörünü

baskıladıkları için antikanser ajanlar olarak da bilinirler. mTOR inhibitörleri, anti-metabolitlere alternatif olarak (57,58), KNİ dozlarını azaltmak ve dolayısıyla nefrotoksik etkilerini (59-65), yüksek risk altındakilerde kanserleri önlemede, ve KLAD'ın önlenmesi (67,68) ve tedavisi (68-70) için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, mTOR inhibitörlerinin sağladığı erken faydalar, akciğer naklinde uzun vadede kaybolabileceğinden, böbrek fonksiyonunun iyileştirilmesine ilişkin veriler şüphelidir (61,64). Ayrıca, çoğu çalışma transplantasyondan 3 ay ila 1 yıl sonra mTOR tabanlı bir immünosüpresif stratejiye dönüştüğü için başlama zamanının azalan yara iyileşmesi ve anastomoz ayrılması gibi yıkıcı yan etki göz önüne alındığında hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir, (71,72). Ek olarak, mTOR inhibitörlerinin interstisyel akciğer hastalığı (64,73,74) ve venöz tromboembolizm(75) riskinin yanı sıra önceki çalışmalarda bildirilen enfeksiyon ve metabolik bozukluklar riskinin artması gibi birçok başka yan etkisi vardır ve çoğu zaman tedavinin kesilmesine neden olur. mTOR inhibitörleri, akciğer transplantasyonunda iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. Bir rol kalsinörün maruziyetini azaltmak (64,75,76) ve diğeri antimetabolitin yerini almaktır.(57,58,67,75,77,78) Kalp ve akciğer transplantasyonunda Nordic Certican denemesi(NOCTET), bir veya daha fazla yıl sonra Kalsinörün inhibitör maruziyetini %30-70 azaltmak için everolimus uygulamasının etkisini değerlendirmiştir. Toplam 282 kalp ve akciğer alıcısı kaydedildi; 92'si akciğer alıcısıydı. Ret oranları farklı değildi, ancak advers olaylar everolimus kolunda önemli ölçüde daha sıkı. Ödem, ishal ve lökopeni, kontrole karşı everolimus kohortunda önemli ölçüde daha sık meydana geldi.(75) Akut ve Kronik Rejeksiyonu Bastırmada İmmünsüpresif Rejimin Değerlendirilmesi (AIR-SAC) çalışması, 181 akciğer alıcısında azatioprin ile sirolimus karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmadır.(58,75,77) Akut red, BOS ve sağkalım oranları, nakil sonrası bir ve üç yıl sonra iki grup arasında benzerdi.(58) Sirolimus kohortu, önemli ölçüde daha fazla venöz tromboembolizm(76) ve bir yılda anlamlı olan ancak nakilden sonraki üç yılda anlamlı olmayan daha az CMV yaşadı.(77)

Everolimus, iki çalışmada mikofenolat ile karşılaştırılmıştır. Glanville ve arkadaşları, bronkoskopi ile onaylanan bronşiyal anastomotik iyileşme ile transplantasyondan bir ila üç ay sonra 165 akciğer alıcısı kaydetti.(67) Randomizasyonda denekler ya mikofenolik asit üzerinde kaldılar ya da everolimusa geçtiler. Üç yılda iki kol BOS açısından farklılık göstermedi. Mikofenolat grubunda daha fazla biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon , lökopeni, ishal ve CMV enfeksiyonu görülürken, everolimus grubunda daha fazla venöz tromboembolizm görülmüştür . Streuber ve diğeri, 190 akciğer

nakli alıcısını kaydetti.(78) Everolimus grubunda daha az BOS, daha az akut ret, daha az alt solunum yolu enfeksiyonu saptandı ve lökopeni görülmedi. Everolimusun %55'inde ve mikofenolat gruplarının %43'ünde tedavi kesildi.

Özetle, mTOR inhibitörleri akciğer transplantasyonunda benzersiz bir yere sahiptir. Yara iyileşmesini bozdukları için, nakil sonrası ilk haftalarda kullanılması tavsiye edilmez. Sınıf olarak benzersiz bir antiviral veya antikanser faydası sunabilirler. Bununla birlikte, bu, venöz tromboembolizm riski ve yüksek intolerans oranları ile karşılanmalıdır.

2.2.4. Costimulation blokerleri

Belatacept, T lenfositlerin CD28 aracılı kostimülasyonunu bloke ederek T hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe eden seçici bir T hücre aktivasyon blokeridir.(79) Belataseptin akciğer transplantasyonundaki yararı henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Bugüne kadarki literatür, iki vaka serisi ve birkaç vaka raporu içermektedir. Belatacept, yetişkin böbrek transplantasyonunda KNI'lerin yerini alırken greft sağkalımını iyileştirmiştir. (80,81) Bununla birlikte, akciğer transplantasyonunda kullanımına ilişkin kanıtlar azdır ve rolü, takrolimus veya siklosporini tolere edemeyen hastalarda veya böbrek koruyucu bir ajan olarak KNI'lerin yerini almak olabilir.(82,83) Ek olarak, üç vaka raporu yayınlanmıştır. Biri, hemolitik üremik sendrom nedeniyle takrolimus veya sirolimusu tolere edemeyen bir akciğer transplant alıcısında iki yıl boyunca belatasept + mikofenolat + prednizon rejiminin başarılı bir şekilde kullanımını tanımlamaktadır.(84) İkincisi, immünosupresif belatasept + mikofenolat + prednizon rejimi alan bir akciğer alıcıda nakilden üç yıl sonra invazif trakeobronşiyal aspergillozun beklenmedik gelişimini tanımlar. (85) Bu hasta trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom nedeniyle takrolimus veya posterior reversibl ensefalopati sendromuna bağlı siklosporini tolere edememiştir. Üçüncüsü, takrolimustan böbrek yetmezliği için belatasepte dönüştürüldükten 25 gün sonra meydana gelen fulminan akut rejeksiyona bağlı ölümcül bir akut solunum sıkıntısı sendromu vakasını tanımlar. (86) Literatür verileri, belataseptin akciğer transplantasyonundaki rolünün, kalsinörin inhibitör replasmanından çok kalsinörin inhibitörü minimizasyonu olabileceğini düşündürmektedir. Belatacept, 30 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Bu, ağızdan uygulanan diğer tüm immünosupresif idame tedavilerinden benzersizdir. Belatasept tedavisinin önemli bir komplikasyonu, özellikle Epstein Barr virüsüne (EBV) karşı bağışık olmayan hastalarda, nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluğun gelişmesidir. Bu nedenle belatasept,

EBV seronegatif olan veya bilinmeyen bir EBV serostatusu olan herhangi bir hastada kontrendikedir.(79) Akciğer transplantasyonundaki immünosüpresif rejimlerin çoğunda olduğu gibi, kullanımı yaygınlaşmadan önce faydalarını ve zamanlamasını belirlemek için dikkatle yapılmış klinik deneylere ihtiyaç vardır.

2.2.5.Steroidler (prednizolon)

Kortikosteroidler, T hücresi proliferasyonunda azalmaya, makrofaj aktivasyonunda azalmaya, sitokin üretiminin inhibisyonuna ve değişen lenfosit migrasyonuna yol açan çoklu inflamatuvar genleri baskılar.(87) Kortikosteroidler, akciğer transplantasyonundan sonra immünosüpresif rejimlerin temel dayanağıdır çünkü bağışıklık sistemi üzerinde yaygın inhibe edici etkilere sahiptirler ve çeşitli sinyal yollarıyla hareket ederler. Kortikosteroidler hücre içi glukokortikoid reseptörüne bağlanarak, inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu esas olarak nükleer faktör-kappa-B (NF-KB) ile etkileşim yoluyla ve ayrıca MAPK fosfataz-1 ve anneksin-1 gibi anti-inflamatuvar proteinlerin indüksiyonu yoluyla bloke eden bir kompleks oluşturur. Bu yollar aracılığıyla makrofaj aktivasyonunu inhibe eder ve lenfosit proliferasyonunu ve göçünü azaltır. Akciğer transplantasyonundan sonra ortalama 2 yıldan uzun bir süre sonra stabil pulmoner fonksiyon testleri olan hastalarda steroidin başarılı bir şekilde kesildiğine dair birkaç rapor olmasına rağmen(88,89), şu anda steroid tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı enfeksiyon komplikasyonlarına, osteoporoz, diyabet, hiperlipidemi, katarakt, psikiyatrik ve duygudurum değişiklikleri, kilo alımı, miyopati, hipertansiyon ve bozulmuş yara iyileşmesine yol açabilir. Neyse ki, bu riskler doza bağlıdır ve azaltılmış dozajlarla bir şekilde hafifletilebilir. Prednizon, akciğer naklinden sonra kullanılan klasik glukokortikoiddir; genellikle bir indüksiyon dozundan sonra, hemen transplant sonrası dönemde 0,5 mg / kg / güne düşürülür ve bunu takip eden birkaç ay içinde idame tedavisi için 5-10 mg doza düşürür. Başlangıçta damardan verilen steroid tedavisi taburculuk sonrası ağızdan alınan tabletler ile devam eder. Barsaklardan hızla emilip yaklaşık 1-3 saat sonra kanda pik seviyeye ulaşır. Karaciğerde metabolize olarak prednizon prednizolona dönüşür. Yarı ömrü kısadır. Prednizon 60 dk , prednizolon 200 dakikadır. Karaciğer yetmezliğinde bu ömür uzar. Bazı ilaçların kullanımında ise (fenitoin/rifampisin gibi) yarı ömür kısalır. Steroidleri organ reddini önlemek için ömür boyu kullanmak gerekebilir. Normalde böbrek üstü bezinden üretilen steroidler vücudun normal fonksiyonları için gereklidirler. Kanda en yüksek düzey sabahın erken

saatleridir. Bu yüzden normal ritmi bozmamak için ilaç erken saatte alınmalıdır. Mide asit salgısını arttırdıkları için aç karna alınmamaları iyi olur. Aniden ilacın kesilmesiyle kendi ürettiğimiz steroid yetersiz kalır ve yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Kan düzeyini takip etmeye gerek yoktur. İki ucu keskin bıçak olan steroidlerin diğer ilaçlarla kombine kullanılabilme ve nakledilen organ üzerine direkt toksik etkisinin olmaması gibi faydaları da vardır.

2.3.Rejimler ve Yaklaşımlar

ISHLT, Uluslararası Torasik Organ Nakli (TTX) Kaydını sürdürmektedir. TTX Kayıt Defteri, hasta, donör ve alıcı özelliklerinin yanı sıra nakil sonrası sonuçlara ilişkin verileri sağlayan, aktif olarak tutulan bir kayıt defteridir. Veriler, dünya çapındaki 390 akciğer nakli merkezinin faaliyetlerini ve sonuçlarını temsil etmektedir.(13) Veriler çevrimiçi olarak mevcuttur ve Yıllık TTX Kayıt raporunda yer almaktadır.(2) Akciğer nakli merkezlerinin çoğu, baskın indüksiyon immünosupresan ajan olarak basiliksımabı seçmektedir. Sağkalım verileri, indüksiyon alanlara kıyasla indüksiyon alanların hayatta kalma oranını önemli ölçüde artıran indüksiyon immünosupresyon kullanımını desteklemektedir. İdame immünosupresyonu için seçilen baskın rejim ise takrolimus, mikofenolat ve prednizondur.

2.4.Diğer hususlar

Akciğer transplantasyonundan sonra hastalar, özellikle komorbid durumlar varsa, immünosupresiflere ek olarak çok sayıda ilaca ihtiyaç duyarlar. Bu yüzden ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri her hasta için dikkatlice gözden geçirilmelidir. İlaçların bu özellikleri, farmakogenetik ve farmakogenomiğin alanıdır. Basitçe, farmakogenetik, tek genlerin ve bunların polimorfizmlerinin bir ilacın etkisini nasıl etkilediğini ifade eder ve farmakogenomik, her ikisi de ilaç rejimlerine bireyler arası değişken yanıtta katkıda bulunan, bireyin tüm genomunun bir ilacın etkisini nasıl etkilediğini ifade eder.(90) Akciğer nakli içinde, Burckart ve ark. CYP3A5 ve ABCB1 gibi spesifik gen polimorfizmlerinin yanı sıra klinik etkileri olan biyobelirteçlerin mükemmel bir incelemesini sağlamıştır.(91) Örnek olarak, Zheng ve ark. sitokrom P4503A'daki polimorfizmleri incelemiş ve CYP3A5*1 ekspres eden akciğer nakli alıcılarının, CYP3A5*3 ekspres etmeyen genotiplere kıyasla daha yüksek takrolimus dozu gereksinimine sahip olduğunu bulmuştur.(92) Ek gen polimorfizmleri ve biyobelirteçler keşfedildikçe, farmakogenetik ve farmakogenomik, uzun vadeli sonuçlarını iyileştirme umuduyla her bir hastaya özel ilaç kişiselleştirme vaadini elinde tutuyor.

2.5. Genel Konular:

İlaçlar, kan düzeyinin hep aynı seviyede kalması için *her gün aynı saatte alınmalıdır*. Siklosporin Neoral kan düzeyi bakılacaksa ilaç alınmadan hemen önce (C0) ve /veya ilaç aldıktan 2 saat sonra (C2) bakılmalıdır. Takrolimus düzeyi bakılacak ise ilaç içmeden hemen önce kan alınmalıdır. Siklosporin Neoral veya takrolimus ve mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum arasında iki saat ara verilmelidir. Yemeklerden bir saat önce veya yemeklerden iki saat sonra alınmalıdır. Siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, everolimus ve azatioprin tedavisi öncesinde, sırasında ve bu tedavi sona erdikten sonra 6 hafta boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Tedavi sırasında gebe kalındığı takdirde ilaçlar yeniden revize edilmelidir. Everolimus ve azatioprin dikkat dağınıklığına neden olduğu için kesici aletler ve araç kullanırken azami özen gösterilmelidir. Magnezyum içeren anti asitler savunma sistemi baskılayan ilaçları bağlayarak ilaç etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle savunma sistemini baskılayan ilaçları anti-asit içeren ilaçlar arasında dört saat ara verilerek kullanılmalıdır. Kortikosteroidler ve ilaçlar antikor cevabını inhibe edeceklerinden toksoidlere ve canlı ya da inaktive aşılara cevabı azaltabilirler.

3. Rejeksiyon Tedavisi

3.1. Akut rejeksiyon

Akciğer organ reddi için tanı kriterleri yayınlandı.(93) Patolojide küçük arteriyoller, venüller ve bronşiyollerde lenfositik infiltratlar gözlenir. Akut hücrel rejeksiyon, vasküler bölmede (A0 ila A4) ve hava yolunda (B0 ila B2R) ayrı ayrı enflamasyonun şiddetine göre derecelendirilir. Tedavi kararı iki faktöre bağlıdır, klinik özellikler ve biyopsideki ret derecesi. Tedavi genellikle 3A ve 4A derece için önerilir.(94,95) Daha düşük ret derecelerinde, tedavi kararı nakil merkezleri arasında farklılık gösterebilir. Minimal (1. derece) red, tedavi gerektirmeyebilirken hafif (2. derece) red tedavi gerektirebilir. Hücrel rejeksiyon tedavisinin temelini yüksek doz kortikosteroidler oluşturur ve çoğu tedaviye yanıt verir. Yaygın rejimler arasında üç gün süreyle günde 1000 mg IV metilprednizolon (43,49), 3-5 gün süreyle günlük 500 mg IV metilprednizolon (19,44,53) veya 3 gün süreyle günde 10-15 mg / kg metilprednizolon vardır.(96) Birinci tedaviye dirençli olan reddetme, ikinci bir tedaviye yanıt verebilir veya ATG gibi T hücrelerini tüketen antikorları yükseltmeyi gerektirebilir.

3.2. Antikor aracılı rejeksiyon (AMR)

Antikor aracılı red için bir konsensüs tanımı yayınlanmıştır.(97) Hiçbir randomize klinik çalışma, akciğer transplantasyonunda değerlendirilmiş AMR tedavilerini içermemiştir. Tedavi hedefleri arasında antikorlar, B hücreleri, plazma hücreleri ve / veya tamamlayıcı tedaviler yer alır. Tedaviler ve bunların beklenen faydaları büyük ölçüde böbrek nakli literatüründen alınmıştır. En güvenilir tedavi plazma değişimi ve intravenöz immünoglobülin (IVIG), ancak multimodal tedavilere ihtiyaç vardır. Rituximab veya obinutuzumab, B hücrelerini hedeflemek için kullanılmıştır. Ekulizumab, hasar veren kompleman birikimini hedeflemek için kullanılabilir. Bortezomib veya carfilzomib, plazma hücrelerini hedeflemek için kullanılmıştır. Bu tedaviler arasında ilaç etkileşimlerinin olması önemlidir. Örneğin, eculizumab, rituksimab ve obinutuzumab'ın etkinliğini köreltecektir ve IVIG, bortezomib ve karfilzomib'in etkinliğini azaltabilir. Hachem ve diğerleri 122 akciğer nakli alıcısından oluşan bir kohort gözlemledi; Bunlardan 65'i nakilden sonra novo donör specific anti-HLA antibodies (DSA) geliştirdi.(98) DSA gelişen tüm hastalar, altı ay boyunca IVIG 500 mg / kg IV ve bir kez rituksimab 375 mg / m² IV ile tedavi edildi. Rituximab, kronik lökopeni, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan veya çok ilaca dirençli bakteri ile kolonize olan herhangi bir hasta için tutuldu. IVIG ve rituksimab ile tedavi edilen 44 kişiden %61'i DSA'larını temizledi. Tek başına IVIG ile tedavi edilen 17 kişiden %65'i DSA'larını temizledi. DSA geliştiren hastalar daha fazla derece A2 veya daha yüksek red yaşadılar, ancak reddinin zamanlaması ve DSA gelişimi tutarlı değildi. Kalıcı DSA olan alıcılar, DSA'yı temizleyenlere göre önemli ölçüde daha kötü bir sağkalıma sahipti. Vacha ve arkadaşları, plazma değişimi, kortikosteroidler, bortezomib rejimi ile AMR tedavisi alan 16 akciğer nakli rituksimab ve IVIG den oluşan bir kohort rapor etti.(99) 6 aya kadar hayatta kalan 11 hastadan üçü (%27) tedaviye yanıt verdi, yanıt DSA'nın 6 aya kadar klirensi olarak tanımlandı. Bir yıllık sağkalım %56 idi.

3.3. Kronik akciğer allogreft disfonksiyonu (KLAD)

KLAD, toplam akciğer kapasitesinin korunduğu Bronşiolitis Obliterans Sendromu şeklinde veya restriktif allogreft sendromu (RAS) şeklinde olabilir. BOS için tanı kriterleri belirlenmiştir.(100) BOS, akciğer transplant alıcılarının yaklaşık %40-50'sinde transplantasyondan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar ve tanı konulduktan sonra ortalama sağkalım 3 yıl civarındadır.(98) Standart uygulamalar arasında azitromisin, agresif antireflü tedavisi, gastroparezi

kanıtı varsa prokinetik ilaçlar, uygulanabildiği yerlerde enfeksiyöz tedavi, idame immünosupresif rejimi ve fotoforezi içerir. Azitromisin 250 mg haftada üç kez BOS'un önlenmesi ve tedavisi için randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır.(101-103) Günlük 10 mg montelukast değerlendirilmiştir ve geç başlangıçlı BOS evre 1 olan alıcılarda yardımcı olabilir.(104)

RAS tanımı yapılmıştır(105), ancak retransplantasyon dışında güncel tedavisi yoktur ve bu komplikasyon özellikle düşük bir sağkalıma işaret etmektedir. Duyarlılığı olan hastalar, nakil merkezleri için benzersiz bir zorluk teşkil etmektedir. Nakil öncesi antikorun yönetilmesine yardımcı olmak için, bekleme listesindeki adaylar için çeşitli duyarsızlaştırma rejimleri denenmiştir, ancak hiçbiri güvenilir bir başarıya ulaşmamıştır. Snyder ve arkadaşları, nakil bekleme listesindeyken duyarsızlaştırma rejimi alan 18 nakil adayıyla ilgili bir deneyim yayınladı.(106) Rejim, 19 gün boyunca kombinasyon halinde verilen plazmaferez, metilprednizolon, bortezomib ve rituksimab ve ardından IVIG'den oluşuyordu. Bu rejim zaman içinde panel-reactive antibody (PRA) veya cPRA'da önemli bir değişiklik sunmadı. Toronto grubu, bilinen bir DSA'ya rağmen bir transplant alan duyarlı hastalar için yeni bir ampirik protokol uygulanan 53 hasta ile ilgili deneyimlerini yayınladı.(107) Bu çalışmada 53 hastadan 23'ü PLEX, IVIG ve ATG aldı; 20'si PLEX, IVIG ve basiliksimab aldı; 6 PLEX'i tek başına aldı. Bu makale daha uzun YBÜ ve hastanede kalış süresini ancak eşdeğer PGD 3, KLAD ve daha düşük A2 red oranları veya daha kötülerini açıklamaktadır.

İmmünsupresif tedavi dışında, azitromisin ve statinler, KLAD'a karşı uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için vaka bazında yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Azitromisin, antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra antiinflamatuvar, immünomodülatör ve pleiotropik etkileri olan (108) bir makrolid antibiyotiktir ve KLAD'lı akciğer transplantasyonu hastalarında idame tedavisinin bir parçası olarak başarıyla kullanılmış, akciğerde stabilizasyon veya düzelme sağlamıştır.(55,109-114) Azitromisin, yüksek BAL nötrofil ve/veya IL-8 protein seviyeleri olan hastalarda düşünülmelidir.(110-112) Oldukça iyi tolere edildiğinden, bazı merkezler nakilden hemen sonra azitromisine başlar. Vos ve ark. 2 yıl sonra azitromisin tedavisi ile KLAD'da plaseboya kıyasla bir düşüş (%12,5'e karşı %44,2) ve KLAD'sız sağkalımda artış (HR 0,27; %95 CI, 0,092-0,816) gösterdi.(101) Azitromisin yararlı etkileri, KLAD için sınıflandırma sistemi güncellendikten sonra aynı çalışmanın post-hoc analizi yoluyla yeniden değerlendirildikten sonra bile devam etti.(103) Statinler, lipid seviyelerini düşürmek için kullanılan hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleridir. Bununla birlikte, akciğer transplantasyonundan sonra

uzun vadeli sonuçları iyileştirebilecek başka immünomodülatör etkileri vardır. Johnson ve ark. hiperlipidemi tedavisi için statin alan 39 hasta ile statin tedavisi almayan 161 kontrol hastasını karşılaştırdı(115) Biyopsi ile kanıtlanmış akut ret derecesi 2 veya daha yüksek insidansı statin grubunda daha azdı (%15,1'e karşı %25,6). Nakil sonrası yıl içinde statin tedavisine başlayan 15 hastadan birinde KLAD gelişmezken, kontrol grubunda %37'sinde gelişti. Son olarak, 6 yıllık sağkalım statin grubunda daha yüksekti (%91'e karşı %54). Umut vadeden bu bulguların büyük randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekecek.

4. Sonuç

Akciğer transplantasyonunda kullanılan terapilerin çoğu böbrek transplantasyonundan tecrübe edilmiştir. Büyük randomize çalışmalar, yetişkin akciğer nakli popülasyonu için ideal immünsüpresif rejimin belirlenmesine yardımcı olsa da, immünsüpresif gücümüzü büyütme ve tedaviyi bireyselleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle, immünosüpresif stratejilerin gelecekteki yönü, akciğer transplantasyonunun uzun vadeli başarısını iyileştirmek için ilaç rejimlerine yanıt olarak bireyler arası değişkenliği dikkate alınmalıdır.

Kaynakça

1. Kumar, V., Gaston, R.S. (2011). Immunosuppression Past, Present, and Future. A.A. Klein, C.J. Lewis, J.C. Madsen (Ed.). Organ Transplantation A Clinical Guide (s.19-30). New York: Cambridge University Press. 10.1017/CBO9780511994876.006
2. Chambers, DC., Cherikh, WS., Goldfarb, SB., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant 2018;37:1169-83. 10.1016/j.healun.2018.07.020
3. Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. Crit Care Clin 2009; 25:165-84, ix. 10.1016/j.ccc.2008.12.001
4. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The Reversal of Rejection in Human Renal Homografts with Subsequent Development of Homograft Tolerance. Surg Gynecol Obstet 1963; 117:385-95.
5. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. N Engl J Med 1963; 268:1315-23. 10.1056/NEJM196306132682401

6. Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1423-4; discussion 1424-5. 10.1016/0003-4975(93)90706-n
7. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306:557-64. 10.1056/NEJM198203113061001
8. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:173-81.
9. 2017 Annual Data Report. Scientific Registry of Transplant Recipients http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx Accessed July 20, 2019.
10. Bhorade S, Kotloff R. Maintenance immunosuppression following lung transplantation. www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppression-following-lung-transplantation#H32760008 Accessed July 20, 2019.
11. Hartono, C., Muthukumar, T. (2013). Immunosuppressive Drug Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(9), 1-15. 10.1101/cshperspect.a015487
12. Conte JV. The use of daclizumab and anti-thymocyte globulin in lung transplantation. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00181142
13. Penninga L, Moller CH, Penninga EI, et al. Antibody induction therapy for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD008927. Accessed July 20, 2019. 10.1002/14651858.CD008927.pub2
14. Mullen JC, Oreopoulos A, Lien DC, et al. A randomized, controlled trial of daclizumab vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 504-10. 10.1016/j.healun.2007.01.032
15. Senn B, Dutly A, Naef R, et al. A single center prospective, randomised trial of basiliximab versus ATG induction therapy in lung transplantation [abstract]. *European Respiratory Journal* 2001; 18(Suppl 33): 179s.
16. Thymoglobulin® [package insert]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation, 2017.
17. Atgam® [package insert]. New York, NY: Pfizer, 2005.
18. Campath® [package insert]. Cambridge, MA: Genzyme, 2009.
19. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, et al. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: Results of a randomized, prospective study. *Chest* 1999; 116: 127-33. 10.1378/chest.116.1.127

20. Snell GI, Westall GP, Levvey BJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of rabbit ATG in the prophylaxis of acute rejection in lung transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 1191-8. 10.1111/ajt.12663

21. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(5): 547-53. 10.1016/j.healun.2008.01.022.

22. Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, et al. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single center study. *Am J Transplant* 2014; 14(8): 1839-45. 10.1111/ajt.12824

23. International Society for Heart and Lung Transplantation. International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry, available at: <https://ishlt.org/registries/ttx-registry>. Acces-sed 6 July 2019.

24. Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, et al. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant* 2008; 22(5): 603-8. 10.1111/j.1399-0012.2008.00831.x

25. Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, et al. The Impact of Alemtuzumab and Basiliximab Induction on Patient Survival and Time to Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Double Lung Transplantation Recipients. *Am J Transplant* 2016;16:2334-41. 10.1111/ajt.13739

26. Whited LK, Latran MJ, Hashmi ZA, et al. Evaluation of Alemtuzumab Versus Basiliximab Induction: A Retrospective Cohort Study in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* 2015;99:2190-5. 10.1097/TP.0000000000000687

27. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, et al. Acute Cellular Rejection and Infection Rates in Alemtuzumab vs Traditional Induction Therapy Agents for Lung and Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc* 2018;50:3723-31. 10.1016/j.transproceed. 2018.08.044

28. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation* 2015;99:1051-7. 10.1097/ TP.0000000000000449

29. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2007;7:2619-25. 10.1111/j.1600-6143.2007.01972.x

30. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:743-54. 10.1016/j.healun.2011.01.714

31. Benazzo A, Schwarz S, Muckenhuber M, et al. Alemtuzumab induction combined with reduced maintenance immunosuppression is associated with improved outcomes after lung transplantation: A single centre experience. *PLoS One* 2019;14:e0210443. 10.1371/journal.pone.0210443
32. Lemtrada® [package insert]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation, 2017.
33. Mangi AA, Mason DP, Nowicki ER, et al. Predictors of acute rejection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1754-62. 10.1016/j.athoracsur.2011.01.076
34. Chung, Paul A.; Dilling, Daniel F. (2020). *Immunosuppressive strategies in lung transplantation. Annals of Translational Medicine*, 8(6), 409–409. 10.21037/atm.2019.12.117
35. Prograf® [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc., 2018.
36. Neoral® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation, 2015.
37. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006;354:141-50. 10.1056/NEJMoa043204
38. Hayes D, Zwischenberger JB, Mansour HM. Aerosolized tacrolimus: a case report in a lung transplant recipient. *Transplant Proc* 2010;42:3876-9. 10.1016/j.transproceed.2010.08.029
39. Snell GI, Ivulich S, Mitchell L, et al. Evolution to twice daily bolus intravenous tacrolimus: optimizing efficacy and safety of calcineurin inhibitor delivery early post lung transplant. *Ann Transplant* 2013;18:399-407. 10.12659/AOT.883993
40. Patel N, Cook A, Greenhalgh E, et al. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation. *World J Transplant* 2016;6:144-54. 10.5500/wjt.v6.i1.144
41. Trull A, Steel L, Sharples L, et al. Randomized, trough blood cyclosporine concentration-controlled trial to compare the pharmacodynamics of Sandimmune and Neoral in de novo lung transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1999; 21(1): 17-26. 10.1097/00007691-199902000-00004
42. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A steady-state head-to-head pharmacokinetic comparison of all FK-506 (tacrolimus) formulations (ASTCOFF): an open-label, prospective, randomized, two-arm, three-period crossover study. *Am J Transplant* 2017; 17(2): 432-42. 10.1111/ajt.13935

43. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:580-4. 10.1016/0003-4975(95)00407-C

44. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511-7. 10.1016/S1053-2498(01)00244-3

45. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:891-900. 10.1067/mtc.2003.71

46. Hachem RR, Yusef RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1012-8. 10.1016/j.healun.2007.07.027

47. Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation* 1994; 57(6): 848-51. 10.1097/00007890-199403270-00013

48. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:797-804. 10.1016/j.healun.2012.03.008

49. Penninga L, Penninga EI, Moller CH, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD008817. 10.1002/14651858.CD008817.pub2

50. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:23-46. 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012

51. Ross DJ, Waters PF, Levine M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:768-74. PMID:9730425

52. Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, et al. Comparison between mycophenolate mofetil- and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:432-40. 10.1016/S1053-2498(99)00004-2

53. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 71(12): 1772-6. 10.1097/00007890-200106270-00012

54. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998-1003. 10.1097/01.tp.0000202755.33883.61

55. Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, et al. Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:945-8. 10.1016/S0003-4975(97)00845-X

56. Vos M, Plasmeijer EI, van Bommel BC, et al. Azathioprine to mycophenolate mofetil transition and risk of squamous cell carcinoma after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:853-9. 10.1016/j.healun.2018.03.012

57. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006;6:169-77. 10.1111/j.1600-6143.2005.01134.x

58. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:379-87. 10.1164/rccm.201005-0775OC

59. Shitrit D, Rahamimov R, Gidon S, et al. Use of sirolimus and low-dose calcineurin inhibitor in lung transplant recipients with renal impairment: results of a controlled pilot study. *Kidney Int* 2005;67:1471-5. 10.1111/j.1523-1755.2005.00224.x

60. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010;89:864-72. 10.1097/TP.0b013e3181cbac2d

61. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, et al. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:2693-8. 10.1016/j.transproceed.2011.06.028

62. Parada MT, Alba A, Sepulveda C, et al. Long-term use of everolimus in lung transplant patients. *Transplant Proc* 2011;43:2313-5. 10.1016/j.transproceed.2011.06.010

63. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, et al. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:97-107. 10.1016/j.trre.2013.06.001

64. Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F, et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. *Transpl Int* 2016;29:819-29. 10.1111/tri.12783

65. Gottlieb J, Neurohr C, Muller-Quernheim J, et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:1759-69. 10.1111/ajt.15251

66. Sacher VY, Fertel D, Srivastava K, et al. Effects of prophylactic use of sirolimus on bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2014;97:268-74. 10.1016/j.athoracsur.2013.07.072

67. Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:16-25. 10.1016/j.healun.2014.06.001

68. Cahill BC, Somerville KT, Crompton JA, et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:169-76. 10.1016/S1053-2498(02)00550-8

69. Villanueva J, Boukhamseen A, Bhorade SM. Successful use in lung transplantation of an immunosuppressive regimen aimed at reducing target blood levels of sirolimus and tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:421-5. 10.1016/j.healun.2004.01.014

70. Hernández RL, Gil PU, Gallo CG, et al. Rapamycin in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3999-4000. 10.1016/j.transproceed.2005.09.191

71. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, et al. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75:1437-43. 10.1097/01.TP.0000064083.02120.2C

72. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:632-8. 10.1016/S1053-2498(03)00309-7

73. Garrean S, Massad MG, Tshibaka M, et al. Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19:698-703. 10.1111/j.1399-0012.2005.00356.x

74. Lopez P, Kohler S, Dimri S. Interstitial Lung Disease Associated with mTOR Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Large

Phase III Clinical Trial Program of Everolimus and Review of the Literature. *J Transplant* 2014;2014:305931. 10.1155/2014/305931

75. Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:175-81. 10.1016/j.healun.2010.08.010

76. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multi-center, open-label, randomized trial. *Transplantation* 2010; 90: 1581-9. 10.1097/TP.0b013e3181fd01b7

77. Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(7): 701-6. 10.1016/j.healun.2013.04.010

78. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil de novo after lung transplantation: a prospective, randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 3171-80. 10.1111/ajt.13835

79. Nulojix® [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co., 2014.

80. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535-46. 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x

81. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:210-7. 10.1111/j.1600-6143.2011.03785.x

82. Timofte I, Terrin M, Barr E, et al. Belatacept for renal rescue in lung transplant patients. *Transpl Int* 2016;29:453-63. 10.1111/tri.12731

83. Iasella CJ, Winstead RJ, Moore CA, et al. Maintenance Belatacept-Based Immunosuppression in Lung Transplantation Recipients Who Failed Calcineurin Inhibitors. *Transplantation* 2018;102:171-7. 10.1097/TP.0000000000001873

84. Hui C, Kern R, Wojciechowski, et al. Belatacept for maintenance immunosuppression in lung transplantation. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2014; 2(3): 2324709614546866. 10.1177/2324709614546866

85. Haidar G, Crespo M, Maximous S, Lendermon E, Clancy CJ, and Nguyen MH. Invasive tracheobronchial aspergillosis in a lung transplant

recipient using belatacept as salvage maintenance immunosuppression: a case report. *Transplant Proc* 2016; 48(1): 275-8. 10.1016/j.transproceed.2016.01.003

86. Brugiere O, Cazes A, Champion L, et al. Fulminant acute respiratory distress syndrome after calcineurin inhibitor belatacept conversion in a lung transplant recipient. *Transplantation* 2018; 102(6): e255-6. 10.1097/TP.0000000000002153

87. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245-54. 10.1038/sj.bjp.0706736

88. Borro JM, Sole A, De la Torre M, et al. Steroid withdrawal in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3991-3. 10.1016/j.transproceed.2005.09.190

89. Shitrit D, Bendayan D, Sulkes J, et al. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study. *Respir Med* 2005;99:596-601. 10.1016/j.rmed.2004.09.023

90. Wavamunno MD, Chapman JR. Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:604-8. 10.1097/MOT.0b013e3283193bc5

91. Burckart GJ, Hutchinson IV, Zeevi A. Pharmacogenomics and lung transplantation: clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2006;6:301-10. 10.1038/sj.tpj.6500376

92. Zheng H, Zeevi A, Schuetz E, et al. Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism. *J Clin Pharmacol* 2004;44:135-40. 10.1177/0091270003262108

93. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(12): 1229-42. 10.1016/j.healun.2007.10.017

94. Levine SM., Transplant/Immunology Network of the American College of Chest Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1224-38. 10.1378/chest.125.4.1224

95. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*. 2011 Jun;32(2):295-310. 10.1016/j.ccm.2011.02.008

96. Hachem RR. Acute rejection and antibody-mediated rejection in lung transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 667-75. 10.1016/j.ccm.2017.07.008

97. Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: a consensus report of the International Society for Heart

and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(4):397-406. 10.1016/j.healun.2016.01.1223

98. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(9): 973-80. 10.1016/j.healun.2010.05.006

99. Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: does it work? *Clin Transplant* 2017; 31(3): e12886-. 10.1111/ctr.12886

100. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310. 10.1016/s1053-2498(02)00398-4

101. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37:164-72. 10.1183/09031936.00068310

102. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax* 2015;70:442-50. 10.1136/thoraxjnl-2014-205998

103. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16:254-61. 10.1111/ajt.13417

104. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2018;13: e0193564. 10.1371/journal.pone.0193564

105. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 735-42. 10.1016/j.healun.2011.01.712

106. Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. *Am J Transplant* 2014; 14: 849-56. 10.1111/ajt.12636

107. Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. *Am J Transplant* 2015; 15: 417-26. 10.1111/ajt.13076

108. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation* 2012;94:101-9. 10.1097/TP.0b013e31824db9da

109. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:772-5. 10.1164/rccm.200411-1537OC

110. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:566-70. 10.1164/rccm.200601-071OC

111. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36-41. 10.1097/01.tp.0000295981.84633.bc

112. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1358-68. 10.1016/j.healun.2010.05.023

113. Federica M, Nadia S, Monica M, et al. Clinical and immunological evaluation of 12-month azithromycin therapy in chronic lung allograft rejection. *Clin Transplant* 2011;25:E381. 10.1111/j.1399-0012.2011.01435.x

114. Kingah PL, Muma G, Soubani A. Azithromycin improves lung function in patients with post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2014;28:906-10. 10.1111/ctr.12401

115. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1271-8. 10.1164/rccm.200205-410OC

BÖLÜM XII

ÜRİNER İNKONTİNANS

Urinary Incontinence

Gülru ULUGERGER AVCI

(Uzm. Dr.) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

İç Hastalıkları ve Geriatri Uzmanı

e-mail: gulru83@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5661-1738

1. Giriş

Tüm dünya’da yaşlı erişkin sayısı giderek artmaktadır. Uzamış yaşam süresi ile birlikte geriatrik popülasyonda komorbid durumların sayısı da artmaktadır. Özellikle yaşlanmayla bir takım ürolojik yakınmalar ortaya çıkmaktadır, bunlardan en sık karşımıza çıkan idrar kaçırma problemidir (1). İdrar kaçırma uyku, mental sağlık ve cinsel işlev gibi önemli durumları etkiler. Sosyal, kişisel ve duygusal bozukluklarla yol açar. Önemli bir geriatrik sendrom olan üriner inkontinans yaşlılarda yaşam kalitesini olumsuz etkilerler (2). Geriatrik bireyleri fonksiyonel açıdan bağımlı ve fiziksel olarak yetersiz hale getirir. Bunun sonucunda yaşlılar daha az evden dışarı çıkar ve fiziksel aktiviteleri azalır. Kırılganlık, depresyon ve sarkopeni gibi birçok mortalite ve morbiditeyi arttıran kötü sonuçlara yol açar (3). Yapılan farklı ülkelerde ki çalışmalarda prevalansı %5 ile 70 arasında değişken olmakla birlikte yaşlanma ile artar. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık olarak iki kat fazla görüldüğü, 65 yaş üstü kadınların yarısını etkilediği ve bu sayının ilerleyen yıllarda daha da artacağı düşünülmektedir (4).

2. Üriner İnkontinans

Uluslararası Kontinans Derneği [International Continence Society (ICS)] tarafından her türlü istemsiz idrar kaçırma üriner inkontinans (Üİ) olarak

tanımlanmış ve tanı olarak kabul görmüştür (5). Üİ yaşlılar tarafından sıklıkla yaşlanmanın doğal bir süreci olarak görülür ve dile getirilmez. Yaşamlarına bu şekilde devam ederler ve bu nedenle bir çok yaşlı erişkin tedavi edilemez. Tüm geriatrik hastalar poliklinikte Üİ açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Basit ve pratik sorular bize ilk etapta fikir verebilir. Hastanın istemsiz idrar kaçırıp, kaçırmadığı, idrar kaçırıyorsa Üİ olup olmadığı sorgulanmalıdır. Detaylı öykü her zaman çok önemlidir. Risk faktörleri, Üİ etyolojisi, altta yatan patolojiler (nörolojik hastalıklar, malignite gibi), inkontinansın geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu, kalıcı ise inkontinans tipleri ve yaşamını ne derece etkilediği, miktarı, sıklığı anamnez ile derinleştirilmelidir. Üİ için genellikle altta yatan birden fazla faktör vardır ve birçok sistemi etkiler. Altta yatan fizyolojik değişiklik ile gelişen semptom arasında bağlantı olmaksızın, birbirinden uzak ve ilişkisiz organları kapsayabilir. Örneğin, üriner inkontinans sık idrar yolu enfeksiyonuna, idrar yolu enfeksiyonları da deliryuma yol açabilir. Ayrıca cilt enfeksiyonuna, dermatit ve bası yarası gelişimine sebep olabilir. Bu nedenle doğru Üİ yönetimi yaşlıda önemlidir (6).

3. Risk Faktörleri

Yaşa bağlı alt üriner sistemde bir takım değişiklikler olur. Mesane kapasitesi, mesane kompliyansı ve idrar akım hızı yaşlanmayla azalır. İşeme sonrası rezidüel idrar volümü artar. Mesane kontraksiyonları inhibe edilemez. Üretral kapanma basıncı azalır. Erkeklerde prostat boyutu artar, kadınlarda üretra kısalır. İdrar konsantre etme yeteği azalır ve nokturnal diürez artar. Bu faktörler Üİ için kolaylaştırıcı faktörlerdir. İleri yaşta ve kadın cinsiyette üriner inkontinans daha fazla görülür. Yaşa bağlı bu değişikliklere ek olarak komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, kafeinin çok tüketimi Üİ için risk oluşturur. Komorbid hastalıklardan demans, deliryum, parkinson hastalığı, kasiskelet sistemi hastalıkları, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, mesane ve prostat kanseri Üİ için risk faktörüdür. Ayrıca fekal inkontinans ya da tıkaç, genitoüriner cerrahi ya da radyoterapi Üİ için risk oluşturan durumlardır. İlaçlar sempatik ve parasempatik sisteme olan etkileriyle Üİ nedenidir. Üİ nedeni olan ilaçlar arasında diüretikler, alfa agonistler, antihipertansifler (alfa adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri), antikolinerjikler, antiparkinson ilaçlar, sedatif ilaçlar, antipsikotikler, narkotik analjezikler, sayılabilir. Bazı ilaçlar da yan etkisi ile Üİ için kolaylaştırıcı risk faktörüdür. Örneğin Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri neden

oldukları öksürük, Thiazolidinedionlara bağlı gelişen ödem Üİ nedeni olabilir. Kronik öksürük de Üİ nedenidir (7-9).

4. Patofizyoloji

İşeme fizyolojisi parasempatik, sempatik ve somatik sisteminin mesane ve üretra kontrolünde gerçekleşir. Mesane de idrar depolama ve boşaltma, üretra idrarı zamanında boşaltma ile ilişkilidir. Parasempatik sistem (spinal kord sakral 2-4) detrüsör kas kasılması yani mesanenin boşaltımından sorumludur. Mesane kasılması muskarinik (M) reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. M1-M5 muskarinik reseptörlerden M2-3 mesanede bulunur. Sempatik sistem (spinal kord torakal 11-lomber 3) detrüsör kas gevşemesi ve üretral sfinkter tonus artışından, yani idrarın depolanmasından sorumludur. Mesane tabanı, boynu ve iç sfinkterde bulunan alfa-adrenerjik reseptörler aracılığıyla kasılma, mesane süperior bölümünde bulunan beta-adrenerjik (β 1-3) reseptörler aracılığıyla gevşeme gerçekleşir. Böylece idrar depolanır. Somatik sinir sistemi (spinal kord sakral 2-4 ön boynuz onuf çekirdeği) çizgili kas yapısında ki dış üretral sfinkter ve pelvik taban kas kontrolünü sağlar. Normal mesane kapasitesi 300-500 mL'dir. Mesanede 200-300 mL idrar oluştuğunda mesane gerilir, sıkışma ve işeme hissi oluşur. Mesane duvarı gerilmesiyle reseptörler uyarılır. Sempatik ve somatik sistem inhibe olur, parasempatik sistem aktive olur. Mesane kasılır, periüretral kaslar gevşer, işeme gerçekleşir. İşeme beyin sapı, serebral korteks ve serebellum gibi merkezlerin etkisi altındadır. İşeme olayında serebral korteks inhibe edici etki gösterirken, beyin sapı uyarıcı etki gösterir. Serebrovasküler hastalıklar, parkinson hastalığı, demans gibi nörodejenaratif süreçler kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açarak Üİ yapabilmektedir (10-12)

5. Etyoloji

Üİ şikayeti olan hastanın doğru yönetimi için Üİ tipi, nedeni bilinmelidir. Altta yatan nedenin geçici mi, yoksa kalıcı mı olduğunun ortaya konması gerekir (13).

1.1. Akut, geçici Üİ

Altta yatan deliryum, idrar yolu enfeksiyonu, atrofik vajinit, üretrit, ilaçlar, psikolojik nedenler, fazla sıvı alımı, hareket kısıtlılığı, fekal tıkaç geçici Üİ nedenlerinden başlıcalarıdır. Bu sebepler ortadan kaldırıldığında Üİ ortadan

kalkar. Bakımevinde ve hastanede kalan geriatrik popülasyonda sıklıkla görülür (14,15).

1.2. Kronik, kalıcı Üİ

Geçici sebepler dışlandıktan sonra hastanın Üİ şikayeti devam ediyorsa kalıcı Üİ nedeni ile olduğu düşünülmelidir. Kalıcı Üİ altta yatan alt üriner sistemi patolojilerine göre 5 kategoriye ayrılır (16, 17)

a) Sıkışma Tipi (Urge) Üriner İnkontinans: Detrüör hiperaktivitesine bağlı gelişir. Yaşlanma ile birlikte detrüör kasının bozulmuş kompliyansı sonucu gerçekleşebileceği gibi, taş-tümör-enfeksiyon-fibrozis gibi nedenlerle de gelişebilir. Hastalar sıkışma hissi ile tuvalate yetişemezler. Miktar olarak değişkendir. Yaşlı kadınlarda en sık görülen inkontinans tipidir.

b) Stres Tipi Üriner İnkontinans: Pelvik taban kaslarının zayıflaması, gevşemesi sonucu üretral hipermobilité veya iç sfinkter yetmezliğine bağlı öksürme, gülme ve hıçırma gibi olaylardan sonra idrar kaçırmanın olmasıdır. Genç kadınlarda en sık görülen Üİ tipidir.

c) Mikst Tip Üriner İnkontinans: Birden çok sebeple ortaya çıkan Üİ durumlarıdır. Üİ tiplerinin birlikteliği söz konusudur. En sık urge-stres birlikteliği görülür. Diğer birliktelik ise detrüör aşırı aktivitesi ile birlikte bozulmuş mesane kontraksiyonudur. Kırılgan, bakımevleri gibi kurumlarda yaşayan yaşlılarda sıklıkla görülmektedir. Mesanenin tam boşalamamasına ile birlikte görülen sıkışma tipi inkontinans mevcuttur. Böyle bir durumda tedavide verilecek antimuskarinik ilaçlar idrar retansiyonunu daha da arttıracığından kaçınılmalıdır (16).

d) Taşma tipi üriner inkontinans (overflow): Detrüör kas aktivitesi zayıflığı ve/veya mesane çıkış yolu obstrüksiyonu sonucu görülür. Mesane tam olarak boşaltılamaz. Genellikle idrar yaparken duraklama, damlama, zayıf üriner akım ile karakterizedir. Prostat bezinin büyümesi, mesane çıkışı ve üretral darlıklar, sistosel gibi anatomik engeller, diabetes mellitus ve spinal kord hasarı gibi detrusorun hipoaktif olduğu durumlar, nörojenik faktörler (Multipl skleroz ve diğer supraspinal lezyonlar) detrusor-sfinkter uyumunu bozarak taşma tipi Üİ yapar (17).

e) Fonksiyonel Tip Üriner İnkontinans: Bu Üİ tipinde mesane dolun ve boşaltma fonksiyonları normaldir. Hastada fiziksel ya da kognitif bir engel vardır. Gerekli zamanda tuvalate yetişememe, gidememe durumu söz konusudur.

5. Üriner İnkontinanslı Hastanın Değerlendirilmesi

6.1. Öykü: İdrar kaçırmaya şikayeti olan hastadan fizik muayene yapılmadan önce detaylı öykü alınması gereklidir. Yaşı, komorbid durumları, reçeteli-reçetesiz kullandığı ilaçları, alışkanlıkları (sigara, alkol, kafein-sıvı tüketimi gibi), kadın ise vajinal doğum sayısı, varsa pelvik cerrahi veya radyoterapi öyküsü öğrenilmelidir. Tüm hastalar idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Ateş yanıtı azaldığı için yaşlı hastalarda dizüri, yan ağrısı, hematüri sorgulanmalıdır. Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri yapılarak kognitif fonksiyonları ve fiziksel performansı belirlenmelidir. Mini-Mental durum muayenesi, Mini-cog testi, Katz ve Lawton-brody Enstrumantal günlük yaşam aktivite testleri ile hastalar değerlendirilmelidir. Genel nöroloji muayene de yapılmalıdır (18).

İnkontinans tipini anlamak için hastalara “**3 soru testi**” yapılmalıdır. Bu test ile stres, sıkışma ya da mikst inkontinans tanıları rahatlıkla ayırt edilebilir. Hastalara ilk olarak “Son 3 ayda hiç idrar kaçırdınız mı?” sorusu sorulur. Eğer cevap “Evet” ise gülme, hapşırma, öksürme gibi karın içi basınç artışı ile ilgili olup olmadığı sorulur. Bu durumla ilişkili ise hastada stres inkontinans düşünülür. Üçüncü soru olarak sıkışma hissi ile birlikte tuvalete yetişip, yetişememe durumu sorulur. Hasta sıkışma hissi ile tuvalete yetişemediğini söylüyorsa sıkışma tipi Üİ düşünülür. Eğer sıkışma hissiyle yetişememe ile birlikte fiziksel aktiviteyle idrar kaçıyorsa mikst tip Üİ düşünülür. Fiziksel aktivite ve sıkışma hissi olmadan idrar kaçırmaya varsa Taşma veya nörojenik kaynaklı diğer Üİ tipleri düşünülmalıdır. Yapılan çalışmalar bu testin pratiklik, güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik açısından uygunluğunu ortaya koymuştur (19).

Ayrıca hastaları Üİ değerlendirmek için işeme günlüğünden yararlanılabilir. Hastalar günlük idrar miktar ve sıklığını, aynı zamanda sıvı alımlarını not eder. Hekime ve hastaya yol gösterici olur.

Üİ, yaşlılarda yaşam kalitesini oldukça fazla etkileyen bir durumdur. Bunu değerlendirmek için geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış International Consultation on **Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-SF)** ölçeği kullanılabilir (20). Hastaların son 1 ayda idrar kaçırmaya sıklığı (0-5 puan), idrar kaçırmaya miktarı (0-6 puan) ve idrar kaçırmaya günlük yaşama etkisi (0-10 puan) sorgulanır. 0-21 puan arasında skor alınan ölçekte yüksek puanlar Üİ ciddiyetini gösterir. Daha sonrasında ne zaman sorusu sorularak Üİ nedeni olan durumlar ortaya konmaya çalışılır. ICIQ-SF testinin Türk popülasyonu için de geçerli ve güvenilir olduğu, Üİ değerlendirmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (21).

5.1. Fizik Muayene:

Üriner inkontinansı olan her hastada pelvik muayene şart değildir. Eğer hekim hastanın semptomuyla inkontinans tipleri hakkında yeterli fikir sahibi oluyorsa ve pelvik patolojiyi düşündüren bir kanıt yoksa rutin yapılmasına gerek yoktur. Tanısal belirsizliği ve tipik semptomları olmayan veya verilen tedavilere dirençli olan hastalarda pelvik muayene yapılması akla gelmelidir. Özellikle pelvik taban kas bütünlüğünü, pelvik kitleleri, pelvik organ prolapsusunu, vajinal atrofiyi, fekal impaktı, rektoseli, prostat boyutlarını, anal sfinkter tonusunu ve perineal duyuyu değerlendirmek için gereklidir. Ani başlayan Üİ, yeni nörolojik semptomları ve serebrovasküler olay öyküsü olan hastalarda detaylı nörolojik muayene atlanmamalıdır. Düşme öyküsü ve idrar kaçırma şikayeti birlikteliği olan hastalarda ortostatik hipotansiyon ve fonksiyonel Üİ yapabilecek alfa blokör ve antikolinerjik ilaçlar sorgulanmalı, hastanın hem otururken hem de ayakta kan basıncı ölçülmelidir. Ayrıca hastaların volüm yükü değerlendirilmeli, ödem, juguler venöz dolgunluk, raller, S3-S4 gibi kalp yetmezliği bulguları fizik muayenede dikkat edilecek noktalar olmalıdır. Karın palpasyonu da mesanede kitle, glob, mesane retansiyonunun saptanması açısından yarar sağlar. Hastaların hareket, denge ve fonksiyonelliği de değerlendirilmelidir. Günlük yaşam aktiviteleri, kalk ve yürü testlerinin uygulanması gerekir. Bunlar hastanın fiziksel performansı hakkında da bilgi vermektedir (22).

6.3. Laboratuvar Testleri: Tüm hastalara idrar tahlili yapılmalı; eğer piyüri veya hematüri saptandıysa mutlaka idrar kültürü de istenmelidir. Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı görülen Üİ, sık görülen geçici Üİ sebeplerindedir ve uygun antibiyoterapi ile düzelir. Asemptomatik piyürinin yaşlılarda tedavi edilmesine gerek yoktur. Steril hematüri mevcut ise taş, tümör ve tüberküloz düşünülmeli ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

6.4. Klinik Testler

- **Mesane stres testi:** Stres inkontinans şüphesi olan kadınlarda uygulanır. Hasta ayakta iken intraabdominal basınç artışı sağlayacak valsava manevrası yaptırılır veya hastanın kuvvetli öksürmesi istenir. İdrar kaçırma olup olmadığı gözlemlenir.

- **Postmiksiyonel Rezidü Volüm Ölçümü (PMR):** Stres ve sıkışma tipi Üİ olduğu düşünülen hastaların tanısı için rutinde PMR ölçülmesine gerek yoktur. Tanının kesin koyulamadığı, atipik semptomları olan, tedavinin etkisiz olduğu, idrar retansiyonu ve taşma inkontinans şüphesi olan hastalarda

PMR'nin ölçülmesi yardımcı olabilir. Nörolojik hastalıklar, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, detrusör hipoaktivitesi veya mesane çıkış obstrüksiyonu, idrar retansiyonu öyküsü, şiddetli kabızlık, pelvik organ prolapsusu, inkontinans ameliyatı sonrası yeni veya tekrarlayan inkontinansı, periferik nöropatisi olan diyabetik hastalar, detrusor kontraktilitesini baskılayan veya sfinkter tonusunu arttıran ilaç kullanan hastaların PMR volüm değerlendirilmesi gereklidir. PMR için standardize edilmiş bir limit yoktur. Genel olarak PMR, total mesane kapasitesinin 1/3'ünün altında ise yeterli mesane boşalması olduğu kabul edilir. PMR 150 ml'nin üzerinde veya total mesane kapasitesinin 1/3'ünün üzerinde ise ileri değerlendirme önerilir.

- **Ürodinami:** Stres, urge ya da miks tip Üİ tanısı düşünülen hastada rutin ürodinami yapılmasına gerek yoktur. İdrar kaçırmanın varlığını, biçimini, mesane ve üretranın fonksiyonlarını gösteren, basınç ve akım değişikliklerini bilgisayar yazılımları yardımıyla ortaya koyan invaziv ve maliyetli bir testtir. Cerrahi veya cerrahi dışı inkontinans tedavi sonuçlarını öngörmede yetersizdir. Yaşlılarda detrusör hiperaktivitesi ve mesane çıkım obstrüksiyonu ile birlikte alt üriner sistem fonksiyonlarını etkileyen nörolojik hastalıkları olan hastalarda tercih edilmektedir. Mesaneye, ince bir sonda yardımıyla, belirli bir hızla sıvı verilerek doldurup, daha sonra boşaltılır. Ürodinami ile sistometri, kaçırma anı basınçları, üroflovetri, basınç - akım çalışmaları, üretral basınç profili, pelvik EMG, Video-ürodinami ile de mesane, üretra ve sfinkterlerin fonksiyonel verileri kaydedilir. Ağrısız bir yöntemdir. Ön hazırlık gerekmez. İdrar yolu enfeksiyonu varsa, test öncesi idrar kültürü ve uygun antibiyoterapi gerekir.

6. Tedavi

Konservatif Yaklaşım

Üİ tedavisinin ilk basamağında yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışsal tedaviler yer alır (20). Hastanın yiyecek ve içeceklerinin düzenlenmesi, kilo kontrolü, alkol ve sigaranın azaltılması, kabızlıktan kaçınılması ilk basamakta yapılması gerekenlerdendir. Pelvik taban kas egzersizleri idrar çıkışını kontrol etmede etkilidir. Üretral kas komponentleri güçlendirilir. Bu egzersizler stres ve sıkışma tipi Üİ tedavisinin en iyi tedavi şeklidir. Bu egzersizler gün içinde 8-10 kez 4-5 ay devam ettirilir. Mesane eğitimi de bir diğer konservatif yaklaşım yöntemidir. Hastaların sık sık istemli işeme eğitimi veya uyanırken bireyin belli zaman aralıkları ile düzenli idrar yapması (2 saatte bir) ile idrar kaçırmasının engellenmesidir. Böylece mesane düşük volümde tutulur, sıkışma hali önlenir. Tedavi planlaması hastaya özgü olmalıdır (23,24).

Farmakolojik Tedavi

Antimuskarinik İlaçlar: Antimuskarinik ilaçlar mesane düz kasta bulunan muskarinik reseptörlere bağlanarak asetilkolinin uyarıcı etkisini inhibe etmekte ve bu yolla kontrolsüz detrusor kasılmasını engellemektedir. Mesane düz kasında en çok M2 tipinde muskarinik reseptör bulunmasına karşılık mesane düz kası kasılması M3 reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Piyasada bulunabilen ilaçlar oksibutinin, tolterodin, fesoteradin, trospiyum, solifenasin, darifenasin ve propiverindir. Yaşam kalitesi artışı açısından değerlendirildiğinde bu ilaçlarda birbirine üstünlük gösterilememiştir. İlaçların etkinlik düzeyinde önemli farklılıklar olmadığı için, ilaç seçimini yan etki profiline ve hasta tolerasyonuna göre yapmak gerekir. En sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, göz kuruluğu, kabızlık, görme bulanıklığı, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkilerdir. Baş dönmesi, yorgunluk, çarpıntı, uykusuzluk, dengesizlik, düşme, psikotik davranışlar ve halüsinasyon gibi yan etkiler görülebilir. İdrar retansiyonu yapabilir. Dar açılı glokomda, prostatizm semptomu olan erkek hastada, karaciğer yetmezliğinde, demans-deliryum öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Genel olarak antikolinergik yan etki bunlardan sorumludur. Antikolinergik yan etki maruz kalma süresi ile artar. Diğer antimuskarinik ilaçlardan farklı olarak Trospium kan-beyin bariyerini geçmez, lipofilik değildir. Bu nedenle kognitif sistem üzerine yan etkisi nadirdir. İlaç dozları yaşlıda en düşük doz tercih edilmelidir. Özellikle oksibutinin yaşlı hastada kognitif fonksiyonları kötüleştirebilir (25).

Beta-3 Reseptör Agonisti: Beta adreno reseptörler (Beta 1-2-3) mesane gövdesi ile tabanında ve proksimal üretrada yoğun olarak bulunur. Noradrenalin Beta reseptörlerde gevşemeye yol açar. Etkili gevşeme beta-3 adreno reseptör aracılığıyla olur. Bu etkideki tek molekül olan mirabegron, 2013 yılında kullanılmaya başlamıştır. En sık görülen tedavi yan etkileri hipertansiyon (%7,3), nazofarenjit (%3,4) ve idrar yolu enfeksiyonudur (%3). Hipertansiyon nedeniyle tedavi gören hastalar, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli kullanılmalıdır. Anti-muskarinik ilaçları tolere edemeyen veya kullanması kontraendike olan hastalarda tercih edilebilir. Kognitif yan etki bildirilmemiştir. Yaşlı hastada Mirabegron etkili ve güvenlidir.

Alfa Blokörler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri: Sıkışma ve taşma tipi idrar kaçırma yakınması olan, mesane çıkış yolu obstrüksiyonu saptanan yaşlı erkeklerde genellikle konservatif tedavi yeterlidir. Bu yaklaşımın başarısız olduğu olgularda alfa adrenerjik blokerler iyi tolere edilebilen etkin seçeneklerdir.

Ancak bu grup ilaçlar ciddi kardiyovasküler ve oftalmik yan etki potansiyeli olan ilaçlar olduğundan, yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Doksazosin ve terazosine göre silodosin, tamsulosin ve alfuzosin gibi yeni ilaçların ortostatik hipotansiyon yan etkileri daha düşüktür. Yine de tüm alfa blokörler semptomatik hipotansiyon riski nedeniyle özellikle hipertansif aort stenozlu yaşlılarda, dar açılı glokomda, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

5 alfa redüktaz inhibitörleri olan finasterid ve dutasterid prostat volümü 40cc üzerinde olan hastalarda tek başına kullanılabilir de, alfa adrenerjik blokerler ile kombine kullanımının daha etkin olduğu görülmüştür. 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin uzun süre kullanımı libido kaybı ve jinekomasti yapabilir.

Diğer Farmakolojik Tedaviler: Stres tipi Üİ tanısı olan hastalarda halen etkin bir farmakolojik tedavi yoktur. Bu alanda kullanılabilen ajanlar (Fenilpropanolamin, duloksetin, imipramine, psödoefedrin ve östrojen) en iyi durumda bile etkisi minimaldir. Yan etkileri nedeniyle birtakım ciddi sıkıntılar meydana gelebilir. Fenilpropanolamin ile hemorajik serebrovasküler olay, imipramine ile postural hipotansiyon, psödoefedrin ile hipertansiyon riski artar. Duloksetin serotonin ve norepinefrin nörotransmitterlerinin presinaptik geri alımını inhibe eder. Sakral omurilikte, sinaptik yarıktaki artmış serotonin ve norepinefrin konsantrasyonu ile pudental motor nöronlar üzerindeki reseptörleri uyarılır ve bu da sfinkterin istirahat tonusunun artmasını sağlar. Duloksetinin stres tipi Üİ için etkilidir ve tedavisi onay alınmış bir ajandır. Mikst tip Üİ tedavisinde de kullanılabilir. Desmopresin, antidiüretik hormon olarak bilinen vasopresinin sentetik analogudur. Başta noktüri olmak üzere, yaşlı Üİ tanılı hastalarda güvenilir gibi gözükse de; hiponatremi ve şuur bulanıklığı riski, yaklaşık 4 saat ile sınırlı kısa süreli ilaç etkisi nedeniyle kullanımı sıkıntı oluşturabilir. Ayrıca kalp ve böbrek yetmezliğinde kullanımı kontraendikedir. Alt bezi, idrar kaçıran erkek ve kadınlar için tasarlanmış özel iç çamaşırları, hafif idrar kaçırma olgularında ve özellikle sosyal çevrede yaşayan yaşlılarda emniyet hissi vererek faydalı olabilir; ancak dirençli ve şiddetli Üİ olgularında fayda sağlamaz. Prezervatif kataterler yaşlı erkekte yararlı olsa da cilt iritasyonu, bakteriüri, yara enfeksiyonu ve kuruluk olması nedeniyle kullanımını kısıtlar. Ayrıca küçük ve retraktıl penisi olanlarda uygun değildir. Detrusor aşırı aktivitesine bağlı sıkışma tipi Üİ olgularında kalıcı üretral kataterizasyon, genellikle mevcut durumu şiddetlendirdiği için önerilmez. Kullanılması zorunlu hallerde (Bası yarası iyileşme dönemi vb.) balonu az şişirilmiş olarak kullanılabilir. Katater ve balon çapını artırmak sorunu çözmez, aksine daha da kötüleştirilebilir, ayrıca

sfinkter yetmezliğine neden olabilir. İşeme günlüğü ile belli zaman aralıkları ile mesanenin boşaltılması sıkışma hissini, mesane duvar gerilmesini ve böylece detrusör hiperaktivitesin oluşmasını engeller. Ayrıca yatmadan önce yapılan kateterizasyon rezidü idrar boşaltımını ve rahat bir gece sağlar. Taşma tipi Üİ hastalarında ise detrusör aktivitesi azalmıştır. Hastalarda hidronefroz ve ürosepsis gibi durumların gelişmesini önlemek gerekir. Mesanenin aralıklı veya kalıcı olarak katater ile dekompresyonu sağlanmalıdır. Ek olarak valsalva manevrası dekompresyon ile düzelmeyen vakalarda yapılabilir. Akontraktıl detrusör kası gibi bir durum söz konusu olduğunda temiz aralıklı kataterizasyon (TAK) yapılmalıdır. Emniyetli, temiz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Girişimsel Tedavi

• Botulinum Toksin Uygulaması

Detrusör sfinkter uyumsuzluğu, dirençli detrusör hiperaktivitesi, benign prostat hiperplazisi, interstisyel sistit, çocuk işeme disfonksiyonları, kronik pelvik ağrı gibi durumlarda uygulanabilir. Lokal ya da genel anestezi ile mesane içine 25-30 noktaya botulinum toksin enjeksiyonu yapılır. Biyokimyasal modülatör olarak rol oynar. Etki uzun süreli değildir. Bu yöntemle tam tedavi elde edilemeyeceği için idrar retansiyonu gelişebilir. Bu durumda TAK uygulanması gerekebilir.

• Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon gibi agresif bir cerrahi kararı daha önceden birinci basamak tedavilere direnç göstermiş, botulinum toksin uygulanması denenmiş ama başarısız olmuş aşırı aktif mesane ve non-obstruktif üriner retansiyon tedavisi için bir seçenek olabilir. Bu tedavi ile somatik afferent sinyallerin güçlendirilmesi, arttırılması hedeflenir.

• Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu

Aşırı aktif mesane tedaviye dirençli olgularda tercih edilebilir. Posterior tibial sinir elektriksel stimülasyonu sakral 2-4 işeme merkezi uyarılır.

Tüm bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda agresif cerrahiler düşünülebilir. Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile hastaya göre karar verilmelidir (25). Stres üriner inkontinans başlangıçta pelvik taban egzersizleri ile tedavi edilmelidir. Stres inkontinansını yönetmeye yönelik cerrahi seçenekler yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir ancak bunlar arasında mesane boynu

enjeksiyonları, orta üretral askılar, kolposüspansiyon veya otolog fasyal askılar yer almaktadır. (26,27)

7. Sonuç

Üİ yaşlıları, özellikle de kadınları önemli bir şekilde etkileyen yaygın bir ürolojik ve toplum sağlığı sorunudur. Endişe verici belirti veya semptomların yokluğunda, hastanın tedavisin ilk basamağında yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Bunlar basit davranış terapilerini, hayat tarzı değişikliklerini, egzersizi ve tuvalet alışkanlıklarını değiştirmek gibi müdahaleleri içerir. Geçici Üİ sebepleri mutlaka dışlanmalı ve neden ortadan kaldırılmalıdır. Sistemik ilaç tedavisi, ameliyat ve özel tedaviler de daha sonrasında düşünülecek tedavi seçenekleridir. Tedavi seçeneği yan etkiler göz önünde bulundurularak hastaya göre şekillendirilmelidir.

Kaynakça

1. Santiago SK, Arianayagam M, Wang A, Rashid P. Urinary incontinence-pathophysiology and management outline. *Aust Fam Physician*. 2008;37(3):106-110.
2. Pizzol D, Demurtas J, Celotto S, et al. Urinary incontinence and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:25–35.
3. Huang P, Luo K, Wang C, et al. Urinary Incontinence Is Associated With Increased All-Cause Mortality in Older Nursing Home Residents: A Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2021;53(5):561-567.
4. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019;22(3):217-222.
5. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, et al. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(7):2271-2272.
6. Natalin R, Lorenzetti F, Dambros M. Management of OAB in those over age 65. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):379-385.
7. Luo Y, Zou P, Wang K, Li X, Wang J. Prevalence and Risk Factors of Urinary Incontinence Among Elderly Adults in Rural China: A Cross-Sectional Survey. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2022;49(1):78-86.

8. Savas S, Saka B, Akın S, et al. The prevalence and risk factors for urinary incontinence among inpatients, a multicenter study from Turkey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104122.

9. Chughtai B, Thomas D, Russell D, Bowles K, Prigerson H. Prevalence of and Risk Factors for Urinary Incontinence in Home Hospice Patients. *Eur Urol*. 2019;75(2):268-271.

10. Padmanabhan P, Dmochowski R. Urinary incontinence in women: a comprehensive review of the pathophysiology, diagnosis and treatment. *Minerva Ginecol*. 2014;66(5):469-478.

11. Rahn DD, Roshanravan SM. Pathophysiology of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(3):463-474.

12. Nasr SZ, Ouslander JG. Urinary incontinence in the elderly. Causes and treatment options. *Drugs Aging*. 1998;12(5):349-360.

13. Fong E, Nitti VW. Urinary incontinence. *Prim Care*. 2010;37(3):599-ix.

14. Dowling-Castronovo A, Specht JK. How to try this: Assessment of transient urinary incontinence in older adults. *Am J Nurs*. 2009;109(2):62-72.

15. Trowbridge ER, Hoover EF. Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence in Women. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(1):157-175.

16. McKertich K. Urinary incontinence-assessment in women: stress, urge or both?. *Aust Fam Physician*. 2008;37(3):112-117.

17. John H, Schmid DM, Danuser H. Harninkontinenz beim Mann-Pathophysiologie und Diagnostik [Urinary incontinence in the man--pathophysiology and diagnosis]. *Ther Umsch*. 2003;60(5):257-261.

18. Vapnek JM. Urinary incontinence. Screening and treatment of urinary dysfunction. *Geriatrics*. 2001;56(10):25-32.

19. Alem MER, da Silva JB, Beleza ACS, Chaves TC, Driusso P. Cross-cultural adaptation and measurement property analysis of the Brazilian Portuguese version of the Three Incontinence Questionnaire. *Int Urogynecol J*. 2022;33(11):3053-3060.

20. Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(4):492-494.

21. Gungor Uğurlucan F, Yasa C, Yuksel Ozgor B, et al. Validation of the Turkish version of the ICIQ-FLUTS, ICIQ-FLUTS long-form, ICIQ-LUTS quality-of-life, and ICIQ-FLUTS sexual functions. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(3):962-968.

22. Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ*. 2014;349:g4531.

23. Becher K, Bojack B, Ege S, von der Heide S, Kirschner-Hermanns R, Wiedemann A. Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten: Verhaltensintervention, Toilettentraining und physiotherapeutische Interventionen [Urinary incontinence in geriatric patients: behavioral therapy, toilet training and physiotherapy]. *Aktuelle Urol*. 2019;50(5):524-537.

24. Parker WP, Griebing TL. Nonsurgical Treatment of Urinary Incontinence in Elderly Women. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(4):471-485.

25. Denisenko AA, Clark CB, D'Amico M, Murphy AM. Evaluation and management of female urinary incontinence. *Can J Urol*. 2021;28(S2):27-32.

26. Giarenis I, Cardozo L. Managing urinary incontinence: what works?. *Climacteric*. 2014;17 Suppl 2:26-33.

27. Nightingale G. Management of urinary incontinence. *Post Reprod Health*. 2020;26(2):63-70.

