

Uludağ İç Hastalıkları Kitabı

Cilt 3 - Tanı ve Tedavi



Editör: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yayınları

BURSA - 2022

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları

Uludağ İç Hastalıkları Kitabı

Cilt 3 – Tanı ve Tedavi

Editör: Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Bursa – Ekim 2022

ISBN: 978-625-8258-05-9 (3.c)

978-625-8258-02-8 (Tk)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA

Tel: 0 (224) 295 1037

E-posta: ichastalıkları@uludag.edu.tr

<http://dahiliye.uludag.edu.tr/>

UYARI: Tıbbi bilgiler sürekli olarak değişmekte ve yenilenmektedir. Okuyucularımızın her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirleme sorumluluğunun uygulamayı yapan hekime ait olduğunu bilmeleri gereklidir. Yayıncı ve editör bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya veya ekipmana ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınarak, klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılmasının gerekli olabileceği durumlar ile bilimsel değişimler olabileceği bilinmelidir.

Bu kitaptan kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir.



"Beni Türk hekimlerine emanet ediniz."

Gazi Mustafa Kemal Atatürk

ÖN SÖZ

Hekimlik, insan sağlığı ile uğraştığı için kutsal bir meslektir ve hekimin bilgilerini sürekli güncellemesi gerekmektedir. Günümüzde tanı yöntemleri, görüntüleme teknikleri, cerrahi ve robotik müdahaleler, girişimsel işlemler, genetik ve moleküler alanlardaki bilgiler her geçen gün yenilenmekle birlikte, hastanın klinik değerlendirmesinde anamnez ve muayene hala en temel yaklaşımlar olarak kalmaya devam etmektedir. Hipokrat hekimliği döneminden beri “Hastalık yoktur, hasta vardır.” ilkesi doğrultusunda hastayı dinlemek ve yakınmalarını doğru yorumlamak önemlidir.

Tanı koyabilmemiz için, en azından toplumda sık karşılaştığımız hastalıklar hakkında yeterli bilgi sahibi olmamız gerekmektedir. Tanıda temel bilgileri uygulayarak semptomdan tanıya doğru bir yönde gitmemiz, aradığımız hastalığı bilmemize bağlıdır. Bilmediğimiz bir hastalığın semptom ve bulgularını tespit etsek bile o hastaya yararımız olmayacaktır. Hastalıklar her hastada her zaman aynı şekilde karşımıza çıkmazlar. Aynı tedavi de her hastada aynı sonucu vermeyebilir. Hekim tecrübe kazandıkça mesleğinde ustalaşır. Tedavi aşamasında hastalığın seyrini göre müdahaleler yapmamız, hasta yararına riskli kararlar almamız gerekebilir. Ayrıca uyguladığımız tedavilerin yan etkilerini iyi bilmemiz, hekimliğin temel ilkesi olan “önce zarar verme” ilkesinin dışına çıkmamızı engeller. Bu kitapta İç Hastalıklarının farklı branşlarında karşılaşılabilecek birçok önemli hastalığa ve tedavilerine yer verilmiştir.

İç Hastalıkları, hekim adayının kliniğe ilk adım attığı ve hastayla karşılaştığı bölümlerden birisidir. Mezuniyet sonrası hekimin iyi bir dahiliye bilgisine sahip olması, her branşta karşılaşılabilecek hasta ve hastalıklara daha iyi bir yaklaşım sergilemesine yardımcı olacaktır. Bu ders kitabı temel olarak 4. sınıfta öğrencilerimize teorik ve pratik uygulamalar sırasında öğrettiğimiz bilgileri kazandırmayı amaçlamıştır. Bu kitabın, başta tıp öğrencileri olmak üzere, araştırma görevlileri, aile hekimleri ve iç hastalıkları uzmanları için dahiliye alanında klasik ve güncel bilgileri birlikte sunan bir rehber kitap olarak hizmet edeceğini düşünüyorum. Pozitif bir bilim olan tıpta, geçmişte doğru kabul ettiğimiz bilgiler ve görüşler, günümüzde yanlış kabul edilebilir ve gelecekte de değişebilir. Bu nedenle bilgilerimizi sürekli yenilememiz, bilimsel gelişmeleri takip etmemiz gerekmektedir.

1975 yılında Bursa Uludağ Üniversitesinin kuruluşu ile hizmet vermeye başlayan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesindeki öğretim üyesi ve öğretim görevlisi meslektaşlarımla birlikte ilk kez kompakt bir ders kitabı oluşturmuş bulunuyoruz. Beni yetiştiren hocalarımla birlikte bu kitabı yazmak benim için ayrı bir öneme sahiptir. Bu önemli bilimsel kitaba katkı sunan İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Radyoloji, Tıbbi Farmakoloji, Biyokimya, Nükleer Tıp ve Tıbbi Genetik Ana Bilim Dallarını öğretim üyesi ve öğretim görevlisi meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Eşime, çocuklarıma ve aileme sonsuz şükranlarımla,

Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Ekim 2022

Aramızdan Ayrılan Dahili Tıp Bilimleri Öğretim Üyelerinin Anısına, Saygıyla...



Prof. Dr. Ömer Fethi Tezok
(1915-1978)



Prof. Dr. Salih Toppare
(1929-1979)



Prof. Dr. Nedim Çobanoğlu
(1930-2015)



Prof. Dr. Nihat Özyardımcı
(1937-2018)



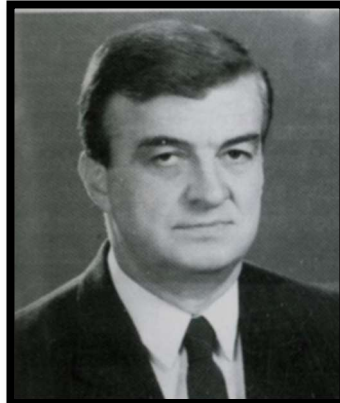
Prof. Dr. Osman Manavoğlu
(1949-2019)



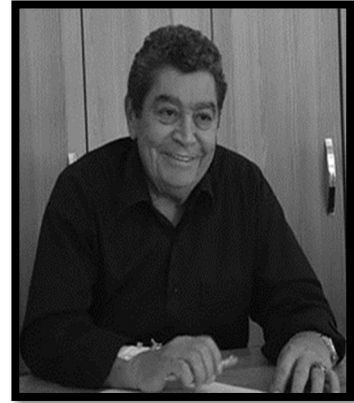
Prof. Dr. Feridun Gökırmak
(1930-2019)



Prof. Dr. Kaya Kılıçturgay
(1929-2020)



Prof. Dr. Aydoğan Öbek
(1932-2020)



Prof. Dr. Ercüment Ege
(1947-2021)

YAZARLAR

Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kamil DİLEK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Rıdvan ALİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Enver DOLAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mahmut YAVUZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Macit GÜLTEN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim Giray NAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Türkkkan EVRENSEL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Celaleddin DEMİRCAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim GÜREL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat KIYICI

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ediz DALKILIÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yavuz PEHLİVAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdülmecit YILDIZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşegül ORUÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Adem DELİGÖNÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Tuba ERSAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Fatih EREN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sibel OYUCU ORHAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zeynep YILMAZ BOZKURT

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nihal LERMİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Selcan CESUR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tufan TEKER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tuğba OCAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Dr. Mehmet Kürşad Keskin

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ali EKİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Alper COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Rifat Levent BÜYÜKUYSAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Sinan ÇAVUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

İLAÇ UYGULAMALARI	589
29. BÖLÜM - ADVERS (TERS) İLAÇ REAKSİYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ	590
30. BÖLÜM - İLAÇ UYGULAMA HATALARI	607
31. BÖLÜM - İÇ HASTALIKLARINDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI	625
GERİATRİ	640
29. BÖLÜM - YAŞLILIK VE SORUNLARI	641
30. BÖLÜM - GERİATRİK SENDROMLAR	648
NEFROLOJİ	658
32. BÖLÜM - HİPERTANSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM	659
33. BÖLÜM - ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN TEDAVİ PRENSİPLERİ	669
34. BÖLÜM - HİPERTANSİYF ACİLLER	673
35. BÖLÜM - GLOMERÜLOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	688
36. BÖLÜM - İNTERSTİSYEL BÖBREK HASTALIKLARI	693
37. BÖLÜM - AKUT BÖBREK HASARI	700
38. BÖLÜM - KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	715
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	725
70. BÖLÜM - ENDOKRİNOLOJİYE GİRİŞ	726
71. BÖLÜM - HİPOPİTUITARİZM	735
72. BÖLÜM - ADDİSON HASTALIĞI VE AKUT ADRENAL KRİZ	744
73. BÖLÜM - TİROİD HASTALIKLARINDA BELİRTİLER	749
74. BÖLÜM - LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	758
75. BÖLÜM - CUSHİNG SENDROMU	765
76. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSUN TANISI VE SINIFLANDIRMASI	772
77. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE AMAÇLAR	778
78. BÖLÜM - HİPERKALSEMİLER VE HİPERPARATİROİDİ	785
79. BÖLÜM - HİPOKALSEMİLER VE HİPOPARATİROİDİ	792
80. BÖLÜM - ENDOKRİN HİPERTANSİYON	799
81. BÖLÜM - OBEZİTE TANI VE TEDAVİSİ	810

82. BÖLÜM - DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI	818
83. BÖLÜM - HİPERGLİSEMİK KRİZLER: DİYABETİK KETOASİDOZ VE HİPERGLİSEMİK HİPEROSMOLAR DURUM	826
84. BÖLÜM - İNSÜLİN DIŞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR	837
85. BÖLÜM - İNSÜLİN TEDAVİSİ	844
86. BÖLÜM - GEBELİK VE DİYABET	849
87. BÖLÜM - HİPOGLİSEMİLER	855
88. BÖLÜM - HİPOFİZ ADENOMLARI	862
89. BÖLÜM - HİRSUTİZM-VİRİLİZM	870
90. BÖLÜM - DİABETES İNSİPIDUS	878
91. BÖLÜM - MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ SENDROMLARI	884
92. BÖLÜM - OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMLAR	889
93. BÖLÜM - OSTEOPOROZ VE DİĞER YAPISAL KEMİK HASTALIKLARI	892
94. BÖLÜM - TİROİD NODÜLÜ-NODÜLLÜ HASTAYA YAKLAŞIM	900
95. BÖLÜM - TİROİDİTLER	905
96. BÖLÜM - HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ	914
97. BÖLÜM - GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI	919
98. BÖLÜM - TİROİD TÜMÖRLERİ	925

GASTROENTEROLOJİ

928

99. BÖLÜM - GASTRİTLER VE GASTROPATİLER	929
100. BÖLÜM - PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI	943
101. BÖLÜM - GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI	954
102. BÖLÜM - GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI	968
103. BÖLÜM - GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE BOZUKLUKLARI	975
104. BÖLÜM - AKUT PANKREATİTLER	993
105. BÖLÜM - KRONİK PANKREATİTLER	1001
106. BÖLÜM - KARACİĞER HASTALIKLARINDA TEMEL YAKLAŞIM İLKELERİ	1006
107. BÖLÜM - KRONİK VİRAL HEPATİTLER	1016
108. BÖLÜM - ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI	1026
109. BÖLÜM - METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI	1040
110. BÖLÜM - NONALKOLİK STEATOHEPATİT	1049
111. BÖLÜM - KARACİĞER SİROZU	1052
112. BÖLÜM - KARACİĞER SİROZU KOMPLİKASYONLARI	1071

113. BÖLÜM - MALABSORBSİYON SENDROMLARI	1123
114. BÖLÜM - GLUTEN ENTEROPATİSİ	1132
115. BÖLÜM - İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI	1142
116. BÖLÜM - GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNİN ETİYOPATOJENEZİ	1154
117. BÖLÜM - HEPATOSELLÜLER KANSER ETİYOPATOJENEZİ VE TEDAVİSİ	1163

TIBBİ ONKOLOJİ **1169**

118. BÖLÜM - TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK KULLANIMI	1170
119. BÖLÜM - MİDE VE KOLON KANSERLERİ	1177
120. BÖLÜM - MEME KANSERİ	1185
121. BÖLÜM - AKCİĞER KANSERİ	1194
122. BÖLÜM - TÜMÖRDE İMMÜNOTERAPİ	1206
123. BÖLÜM - FEBRİL NÖTROPENİ	1215
124. BÖLÜM - ONKOLOJİK ACİLLER	1223

HEMATOLOJİ **1240**

125. BÖLÜM - DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	1241
126. BÖLÜM - KAN KOMPONENTLERİ VE ENDİKASYONLARI	1254
127. BÖLÜM - TRANSFÜZYON ÖNCESİ UYUMLULUK TESTLERİ VE TRANSFÜZYON PRATIĞI	1267
128. BÖLÜM - TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	1287
129. BÖLÜM - HEREDİTER TROMBOFİLİ	1294
130. BÖLÜM - ANTİTROMBOTİK TEDAVİ İLKELERİ	1301
131. BÖLÜM - AKUT LÖSEMİLER	1311
132. BÖLÜM - KEMİK İLİĞİ VE KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU	1338

ROMATOLOJİ **1358**

133. BÖLÜM - KOLLAGEN DOKU HASTALIKLARI	1359
134. BÖLÜM - ROMATOİD ARTRİT	1375
135. BÖLÜM - VASKÜLİTLER	1382
136. BÖLÜM - BEHÇET HASTALIĞI	1396
137. BÖLÜM - AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ	1401
138. BÖLÜM - ROMATOLOJİDE STEROİDLER VE NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN KULLANIMI	1405
139. BÖLÜM - ROMATOLOJİDE HASTALIK MODİFİYE EDİCİ İLAÇ KULLANIMI	1410

İLAC UYGULAMALARI

58. BÖLÜM

ADVERS (TERS) İLAÇ REAKSİYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Dr. Rifat Levent Büyükuysal

GİRİŞ

İçindeki etken madde miktarı veya farmasötik şekli aynı bile olsa, ilaçlar herkeste **aynı etkiyi** göstermeyebilir. Başta ilaç etkileşmesi olmak üzere, fizyolojik, patolojik, genetik, beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktörün ilaç etkisini değiştirdiği bilinmektedir. Etki değişikliği bazen terapötik etkinin azalması yönünde olurken, bazen de terapötik etki veya diğer etkilerin artması yönünde olabilir. Tedavinin başarısızlığına, beklenen advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) şiddetlenmesine veya beklenmeyen AİR'nin ortaya çıkmasına neden olabilen etki değişikliği, hangi yönde olursa olsun sonuçta tedavi sürecini olumsuz etkileyen bir durumdur. Dolayısı ile etkiyi değiştiren bu faktörlerin önceden fark edilerek bunlara karşı gerekli önlemin alınması tedavinin başarısı veya AİR'nin önlenmesi açısından son derece önemlidir.

ADVERS İLAÇ REAKSİYONU (AİR)

Tedavi dozlarında kullanılan bir ilacın terapötik etkisine ek olarak ortaya çıkan amaçlanmamış ve zararlı etkisidir (İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 4). Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan etki **ciddi advers etki** olarak nitelendirilir. İlaça ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan etki de **beklenmeyen** advers etkidir. **Advers olay** ise bir ilacın uygulanmasını takiben ortaya çıkan istenmeyen bir durum veya deneyimdir (Ferners and McGettigan, 2018). Bunun tedavi ile nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir.

Hastada kabul edilmiş normal tedavi dozlarında amaçlanmış etkiye ilave olarak ortaya çıkabilecek, tedavi sürecinde oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir de **yan etki** olarak adlandırılır. Görüldüğü gibi AİR ve yan etki arasındaki tek fark, AİR'nin **zararlı** olabilmesidir. Yan etki, ilacın kullanılış amacı değiştiğinde istenen terapötik etki de olabilir. Örneğin atropinin neden olduğu ağız kuruluğu bir yan etki iken, ağız içinde yapılacak cerrahi girişimler öncesi tükürük sekresyonunu azaltmak amacı ile kullanıldığında, bu istenen bir etki niteliğine dönüşür.



Yukarıdaki şekilde özetlendiği gibi, AİR'nin önemli bir kısmı ilacın farmakolojik etkisinden kaynaklanan ve çoğu öngörülebilir olan **A tipi** reaksiyonlardır (Ferners and McGettigan, 2018; Schatz and Weber, 2015). İlacın etki yeri veya dışındaki etkilerinin, değişik nedenlere bağlı olarak (örn. ilaç etkileşimleri gibi) artması bu tip reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Uzun süre ilaç kullanılması sonucu, o ilacı kullanan kişilerde ortaya çıkan hastalıklar **C tipi AİR** olarak tanımlanır. Saptanmasının zor olduğu ve/veya zaman aldığı bu reaksiyonlar "**istatistiksek advers reaksiyonlar**" olarak da tanımlanır. **D tipi** (Delayed) reaksiyonlar gecikmiş olarak ortaya çıkan (L-dopa-Tardif diskenizisi), **E tipi** reaksiyonlar (End of use) ilacın kullanılmasının bırakılmasına bağlı (Opioidler-Yoksunluk sendromu) advers reaksiyonlardır. Terapötik etkinin azalması **F tipi** (Failure), genetiğe bağlı reaksiyonlar da **G tipi** (Genomics) reaksiyon olarak adlandırılır.

• Advers ilaç reaksiyonlarının önemi

Yukarıda ifade edildiği gibi AİR, kullanım amacı ne olursa olsun, bir ilacın normal dozlarda alındığında ortaya çıkan **zararlı ve amaçlanmamış etki** olarak tanımlanır. Avrupa'da 2000-2014 yılları arasında yayınlanmış 47 makalenin ele alındığı bir çalışmada, AİR nedeniyle hastaneye başvuru oranının %3.5; hastanede yatan kişilerde bu reaksiyonların görülme oranının ise %10.1 olduğu görülmüştür (Bouvy, De Burin and Koopmanschap, 2015). Yine bu çalışmada hastanede yatan kişilerde AİR'na bağlı ölüm oranının %0.05-0.5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bir yılda hastaneye yatan kişi sayısı ile gözlenen en düşük ve en yüksek ölüm oranları birlikte değerlendirildiğinde, AİR'na bağlı hastanede meydana gelen ölüm sayısının 42.000-419.000 arasında değiştiği söylenebilir. Avrupa Birliği'nin bu konu ile ilgili hazırladığı rapor, gerçekten durumun ne kadar vahim olduğunu ortaya koymaktadır. Bu rapora göre yılda 2.5-8.4 milyon kişi AİR nedeni ile hastaneye gitmektedir; bu sayı hastaneye yapılan başvuruların yaklaşık %3-10'una karşılık gelmektedir (5). Konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Konu ile ilgili yapılmış diğer bazı epidemiyolojik çalışmalar ve meta analizler

- İngiltere’den 6 milyon, ABD ve Almanya’dan ise sırası ile 7 ve 16 milyon yatan hasta verileri kullanılarak advers olay görülme oranları değerlendirildiği bir çalışmada İngiltere’de AİR görülme oranı %2.3, Almanya ve ABD’de ise sırası ile 4.8 ve 7.3 olduğu saptanmıştır (Strausberg, 2014).
 - 1966-1996 yılları arasında yayınlanan 153 çalışmadan, belirlenen kriterleri karşılayan 39 tanesinin (prospektif) değerlendirildiği diğer bir çalışmada, hastanede yatan hastalarda ciddi AİR oranı %6.7, fatal AİR oranı ise %0.32 olduğu saptanmış ve ölüme neden olan hastalıklar veya faktörler içinde fatal AİR’nin 4.-6. sırada yer aldığı yorumu yapılmış (Lazarou J, Pomerans BH, Corey PN, 1998).
 - 2003-2017 yılları arasında Hindistan’da yapılmış ve yayınlanmış toplam 25 makalenin değerlendirildiği meta analizde (hastanede yatan veya yatmayan, bütün yaş gruplarının değerlendirildiği toplam hasta sayısı 21.680, DSÖ skalasına göre AİR görülme oranı %44.5 ve en fazla AİR’na neden olan ilaç grubunun antibiyotikler (%35.3) olduğu saptanmış (Kalyani and Srihitha, 2017).
 - 2008-2015 yılları arasında hastaneye yapılan acil başvuruların “Hospital Episode Statistics” verileri kullanılarak değerlendirildiği ve AİR nedeni ile yapılan başvuruların saptandığı çalışmada, yedi yılda hastanelere yapılan acil başvurular %12.1 artarken (yaklaşık 5 milyon kişiden 5.6 milyon kişiye), AİR nedeni ile yapılan başvuruların oranı çok daha fazla artmış (%53.4; Veeren and Weiss, 2017). Yine bu çalışmada tüm acil başvurular içinde AİR nedeni ile olanların oranı 2008/2009 yıllarında %1.2 iken, bu oran 2014/2015 yıllarında %1.6’ya yükselmiş (artış %33.3).
 - Çoğunluğu İspanya’da olan hastanelerden elde edilen kayıtların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, 2001-2006 dönemi içinde AİR teşhisi konmuş yatan hasta sayısının 350.835, hastaneye yapılan acil başvurular içinde AİR’na bağlı olanların oranının %1.69 ve AİR gelişen yatan hastalarda ölüm oranının ise %5’den fazla olduğu saptanmış (Carraco-Garrido et al., 2010).
 - Pubmed, EMBASE, CINAHL, Cochrane, ISI, International Pharmaceutical Abstracts, Scirus, NHS Economics ve diğer arama programları kullanılarak prospektif nitelikteki çalışmalar meta analize tabi tutularak hastanede yatan hastalarda görülen AİR değerlendirilmiş. Ulaşılan 4.139 çalışmadan 22 tanesinin meta-analize dahil edildiği çalışmada (değerlendirilen toplam hasta sayısı 18.818), hastanede AİR görülme oranının ortalama %16.88 olduğu saptanmış (Miguel, Araujo and Pereira, 2012).
- Sonuç:** Tedavideki başarısızlıklar yanında, büyük ekonomik kayıplara neden olan advers ilaç reaksiyonları, birçok hastalıktan daha fazla ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Ancak aşağıda belirtileceği gibi bunların yarıya yakını önlenabilir reaksiyonlardır.

• Advers ilaç reaksiyonları açısından risk faktörleri

AİR ve bunlara bağlı advers olayların ortaya çıkması açısından önemli olan risk faktörleri 3 grupta toplanabilir. Bunlar:

1. Hastanın tedavi gördüğü klinik ile ilgili faktörler.
2. Hasta ile ilgili faktörler.
3. İlaç ile ilgili faktörler.

– Klinik ile ilgili risk faktörleri

Yapılan çalışmalar AİR’nin ayaktan tedavi gören hastalara göre hastanede yatan hastalarda daha yüksek oranda ortaya çıktığını göstermektedir. Çalışan sağlık personeli sayısının azaldığı mesai saatleri sonrası, hafta sonları ve diğer tatil günleri bu reaksiyonların ortaya çıkması açısından en riskli zamanlardır (Camire, Moyan and Stelfox, 2009). AİR ve bunlara bağlı gelişen advers ilaç olayları hastane içindeki bütün klinikler için söz konusu olsa da bunların ortaya çıkma oranının en fazla olduğu yerler **yoğun bakım** üniteleridir (David et al., 1997; Moyan, Camiré

and Thomas Stelfox, 2008; Kane-Gill Jacobi and Rothschild, 2010). Bu ünitelerde AİR'nin görülme oranı diğer yerlerden yaklaşık iki kat daha yüksektir. Yoğun bakımlar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise **medikal yoğun bakım** ünitelerinde gözlenen AİR cerrahi yoğun bakımlardan daha yüksek bulunmuştur.

– **Hasta ile ilgili risk faktörleri**

AİR açısından hasta ile ilgili risk faktörleri (Şekil 1), gerçekte “**hem ilaç etkisini değiştiren**”, hem de “**ilaç etkileşmelerinin klinik önemini arttıran**” hasta” ile ilgili başlıca risk faktörleridir.



Şekil 1. Hasta ile ilgili risk faktörleri.

Tablo 2. Yeni doğanlar ve bir yaşına kadar çocuklarda ilaç etkisinde değişikliğe, dolayısı ile AİR'e neden olan fizyolojik farklılıklar*

- Mide pH'sı 4'ün üzerindedir. Sonuçta oral yoldan alınan ilaçların stabilite ve biyoyararlanımında değişiklik söz konusu olabilir. Aside dayanıksız ilaçların biyoyararlanımında artma (örneğin, penisilin G), zayıf asit ilaçların biyoyararlanımında ise azalma (örneğin, fenobarbital) beklenmelidir.
- Ekstraselüler sıvı hacmi daha fazla, plazma protein düzeyi ise daha düşüktür. Bu durum ilaçların dağılımında değişikliğe neden olabilir.
- İlaç metabolizmasından sorumlu enzim aktiviteleri düşüktür. Bu durum ilaç etkisinde ve AİR'da artmaya ve doz değişikliğine neden olabilir (örneğin; kaptopril, kloramfenikol, metilksantinler, morfin, nafsilin, 3. kuşak sefalosporinler gibi).
- Plazma protein seviyeleri normalden daha düşüktür. Sonuçta plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest fraksiyonlarında artma söz konusu olabilir (örneğin; ampisilin, fenitoin, nafsilin, salisilatlar, sülfizoksazol, varfarin gibi).
- Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon fonksiyonları çok daha düşüktür. Erişkin seviyelerine yaklaşık bir yıl içinde ulaşılır. Bu durum ilaç ve metabolitlerinin renal eliminasyonlarının yavaşlamasına neden olur.
- Karaciğer kan akımı daha fazla ve göreceli olarak kitlesi daha büyüktür. Sonuçta bazı ilaçların (kafein, karbamazepin, teofilin, valproik asit gibi) ilk geçiş eliminasyonunda artma, dolayısı ile etkilerinde azalma söz konusu olabilir.

*Mangoni and Jackson, 2003; Batchelor and Marriott, 2013; Lu and Rosenbaum, 2014.

○ Yaş ve advers ilaç reaksiyonları

Uç yaşlarda (bir yaşına kadar olan bebeklerde ve ≥ 65 yaşlarda), özellikle ilaç farmakokinetiği, bazen de farmakodinamiğini değiştirebilecek farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıkların bilinerek ilaç seçiminin yapılması, dozun, verilmiş yolunun veya sıklığının ayarlanması AİR'nin önlenmesi açısından önemlidir (Tablo 2-4).

Tablo 3. İleri yaşlılarda (65 ve üzeri) ilaç etkisinde değişikliğe, dolayısı ile AİR'na neden olan fizyolojik farklılıklar*

- Total vücut su ve kas kitlesinde azalma, göreceli olarak vücut yağ kitlesinde %15-30 artış söz konusudur. Bu durum suda çözünürlüğü yüksek polar yapıdaki ilaçların dağılım hacimlerinde küçülme, yarılanma ömürlerinde kısalma, plazma konsantrasyonlarında, dolayısı ile terapötik etki ve AİR'da artmaya neden olabilir (örneğin; etanol, digoksin, gentamisin, morfin gibi). Aksine yağda çözünürlüğü yüksek nonpolar ilaçların dağılım hacimlerinde artma ve eliminasyon yarılanma ömürlerinde uzama beklenmelidir (örneğin; amitriptilin, tiyopental, tolbutamid gibi).
 - İlaçların bağlandığı albümin düzeyi ortalama %20 azalır. Malnutrisyon ile birlikte bu oran artabilir. Sonuçta albümine çok yüksek oranda bağlanan asidik ilaçların (fenitoin, naproksen, tolbutamid, varfarin gibi) plazma proteinlerine bağlanma oranları değişebilir.
 - Bazik ilaçların bağlanma gösterdiği alfa-1 asit glikoproteinlerin düzeyi, yaşla ilişkili olarak birçok hastalıkta (kanser, inflamatuvar rahatsızlıklar gibi) artar. Sonuçta bu proteinlere bağlanan bazik ilaçların (imipramin, kinidin, lidokain, propranolol gibi) serbest düzeylerinde azalma meydana gelebilir.
 - Böbrek fonksiyonları, özellikle de glomerüler filtrasyon hızı azalır. Sonuçta suda çözünürlüğü yüksek antibiyotikler, diüretikler, beta-blokerler, lityum, digoksin, NSAİİ gibi ilaçların renal klirensleri azalır. Özellikle aminoglikozit antibiyotikler, digoksin, lityum gibi terapötik indeksi dar ilaçların advers reaksiyonlarının ortaya çıkma riski artar.
 - Karaciğer kitlesinde (%25-35) ve kan akımında (≥ 40) azalma söz konusudur. Bu durum özellikle metabolizması akımla sınırlılık gösteren yüksek ekstraksiyonlu ilaçların metabolizmalarında azalma, etkilerinde artmaya neden olur (kalsiyum kanal blokerleri, morfin, propranolol, trisiklik antidepressanlar gibi). Aksine presistemik eliminasyonu yüksek ilaçların sistemik biyoyararlanımlarında artma söz konusu olabilir (örneğin, propranololün presistemik eliminasyonu %45, morfinin ise %35 oranında azalır ve sistemik biyoyararlanımları artar).
 - Yaşlanma ile birlikte karaciğerde metabolizmadan sorumlu enzim aktivitelerinde değişiklik söz konusu olabilir. Faz II reaksiyonlarının yaşlanmadan fazla etkilenmediği genel olarak kabul edilmektedir. Faz I reaksiyonlarını yürüten enzim aktivitelerinde yaşa bağlı değişikliklerle ilgili bilgiler ise çok tutarlı değildir. Bununla birlikte yaşlılarda hepatik klirensi yüksek ilaçlar kullanıldığında, ortaya çıkabilecek advers ilaç reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.
 - Farmakokinetik değişiklikler yanında, reseptör yoğunluğu, reseptör yapısı veya sinyal ileti yollarında da yaşla ilişkili olarak değişiklikler de söz konusu olabilir.
 - Yaşlanma ile birlikte nörolojik bozukluk görülme riski artar. Sonuçta antihipertansiflere bağlı postüral hipotansiyon, opioidlere bağlı solunum depresyonu, diğer bazı ilaçlara bağlı düşme ve delirium riskinde artma beklenmelidir.
 - Yaşlanma polifarmasinin en önemli nedenidir. Bu durum özellikle ilaç-ilaç etkileşmesi ve buna bağlı olarak AİR'nin ortaya çıkma riskini artırır. Yapılan çalışmalar 2 ilaç kullanıldığında etkileşme görülme riskinin %12 olduğunu, 5 ilaç kullanıldığında riskin %40'a yükseldiğini, daha fazla ilaç kullanıldığında ise oranın %80'in üzerinde olduğunu ortaya koymuştur.
- * Goldberg et al., 1996; Johnell and Klarin, 2007; Sera, McPherson, 2012; Davies and O'Mahony, 2015.

Tablo 4. Yaşlılarda hastaneye yatışa en fazla neden olan AİR ve neden olan ilaçlar*

<p>AİR:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal komplikasyonlar: GİS kanaması, peptik ülser, gastrit, bulantı, kusma• Kardiyovasküler rahatsızlıklar: Hipotansiyon, bradikardi, düşmeler, aritmiler• Metabolik ve endokrin komplikasyonlar: Hipoglisemi• Renal ve üriner rahatsızlıklar: Renal bozukluk, akut renal yetmezlik• Elektrolit bozuklukları: Hipokalemi, hiperkalemi, hiponatremi• SSS bozuklukları: Mental bozukluklar, bilinç bulanıklığı <p>İlaçlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antibakteriyel ilaçlar• Antikonvülsanlar• Antineoplastik ajanlar• Antitrombositer ve antikoagülan ilaçlar• Kardiyovasküler ilaçlar (diüretikler, dijitaler, ACE inhibitörleri, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler)• Kortikosteroidler• Hipoglisemik ilaçlar• NSAİİ <p>* Nair et al., 2016.</p>

○ **Cinsiyet ve advers ilaç reaksiyonları**

Kadın-erkek arasındaki fizyolojik farklılıklar, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini, dolayısı ile etkisini değiştirebilir (Tablo 5). Bu farklılıklar nedeni ile kadınların, %50-75 gibi daha yüksek oranda ilaçların yan etkilerine maruz kaldıkları veya bu etkilerden şikayet ettikleri bildirilmiştir (Rademaker, 2001, Soldin, et. al, 2011). Kadınlarda QT intervali doğal olarak biraz daha uzundur. Sonuç olarak kadınlar QT intervalini uzatan ilaçların neden olabileceği torsade de pointes riskine karşı erkeklerden daha fazla duyarlıdır (Drici and Clément, 2001). Yapılan diğer bazı epidemiyolojik çalışmalarda da kadınların erkeklerden daha fazla AİR'na maruz kaldığını göstermiştir (Zopf et al., 2008; Martin and Biswas, 1998; Lucca, Ramesh and Ram, 2017).

Tablo 5. Kadın ve erkeklerde etkisi farklılık gösteren ilaçlardan bazıları*

İlaç	Etki farklılığı
Aspirin	Antitrombositer etki kadınlarda, inmeyi önleme etki ise erkeklerde daha düşük.
Beta blokerler	Kan basıncı ve kalp atımı üzerine etkisi, özellikle egzersiz esnasında kadınlarda daha fazla.
Digoksin	Mortalite oranı kadınlarda daha yüksek.
Opioidler	Analjezik etkileri kadınlarda daha yüksek.
SSRİ	Etkileri kadınlarda daha fazla.
Trisiklik antidepressanlar	Etkileri kadınlarda daha düşük.
Antipsikotikler	Etkileri kadınlarda daha fazla.

* Whitley and Lindsey, 2009.

○ **Genetik polimorfizm ve advers ilaç reaksiyonları**

İlaç metabolizmasından sorumlu enzim aktivitelerindeki genetik farklılıklar AİR açısından önemli bir risk faktörüdür. Dolayısı ile genomik testler bu reaksiyonların saptanması ve önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar CYP2C9 (örneğin; varfarin,

tolbutamid, fenitoin, losartan), CYP2C19 (örneğin; diazepam, omeprazol), CYP2D6 (örneğin; antiaritmikler, antidepresanlar, antipsikotikler, beta-blokerler) ve diğer bazı enzimlerin aktiviterinde genetiğe bağlı değişiklikler sonucu ilaç etkisinde ve AİR'nin şiddetinde farklılık beklenmelidir (Meyer, 2000).

○ **Alkol ve sigara kullanma ve advers ilaç reaksiyonları**

Alkol ve sigara kullanmanın ilaç etkisini değiştirebileceği bilinmektedir. Dolayısı ile alkol-ilaç veya sigara-ilaç etkileşmesi söz konusu olabilir. Diğer taraftan alkol veya sigara tüketmek iki ilaç arasındaki etkileşmenin klinik önemini de arttırabilir. Alkol santral sinir sistemi üzerine depresan etkisi olan bütün ilaçların bu etkisinde artmaya neden olur. Bu farmakodinamik bir etkileşmedir (Weathermon and Crabb, 1999).

Diğer taraftan alkol farmakokinetik etkileşmeye de neden olabilir. Arada bir kullanılan alkolün metabolizmasından CYP2E1 enzimi kısmen (yaklaşık %10) sorumludur. Ancak devamlı alkol kullananlarda bu enzim yaklaşık 10 kat kadar indüklenir ve alınan alkolün önemli bir kısmının metabolizmasından sorumlu hale gelir (Weathermon and Crabb, 1999). Sonuçta bu indüksiyon etkileşmenin klinik önemini arttırırken, AİR'nin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Asetaminofen, anestezikler (örneğin; enfluran, halotan, isofluran, metoksifluran, sevofluran), etanol, teofilin CYP2E1 enzimine duyarlılığı yüksek olan ilaçlardan bazılarıdır.

Devamlı sigara içmek CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, 1,4-üridin difasfat glükuronosil transferaz (UGT) enzimlerinin indüksiyonuna neden olur (Zevin and Benowitz, 1999; Lucas and Martin, 2013). Sonuçta bu enzimler tarafından metabolize olan ilaçların klirenslerinde artma ve etkilerinde azalma beklenmelidir (örneğin; aldosteron, asetaminofen, fenasetin, haloperidol, kafein, melatonin, teofilin, verapamil gibi).

○ **Hastalık, şiddeti ve advers ilaç reaksiyonları**

Birçok hastalık AİR açısından büyük risk oluşturur (Tablo 6). Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, enfeksiyon, psikiyatrik, solunum sistemi, gastrointestinal ve otoimmün hastalıklar en riskli hastalık grupları arasında sayılabilir.

Tablo 6. Hastalık-ilaç etkileşmesi örnekleri*

Aritmiler: Trisiklik antidepresanlar
Benign prostatik hiperplazi: Antikolinergikler, opioid analjezikler, betanekol
Demans: Antikolinergikler, benzodiazepinler, karbamazepin, fenitoin, trisiklik antidepresanlar
Depresyon: Rezerpin, barbitüratlar, beta blokerler, digoksin
Diyabet: Atipik antipsikotikler, beta blokerler, SSRİ, trisiklik antidepresanlar
Gut: Tiyazid diüretikler
Hipertansiyon: NSAAI, SSS stimulanları, psödoefedrin
İdrar kaçırma: Asetilkolinesteraz inhibitörleri, beta blokerler, diüretikler, lityum, SSRİ
Kalp bloğu: Digoksin, trisiklik antidepresanlar, beta blokerler
Konjestif kalp yetmezliği: Verapamil, beta blokerler
Konstipasyon: Antikolinergikler, kalsiyum kanal blokerleri, opioid analjezikler
Kronik böbrek hastalığı: Nalidiksik asit, nitrofurantoin, NSAİİ (aspirin hariç)
Obstrüktif akciğer hastalıkları: Beta blokerler, benzodiazepinler
Parkinson: Asetilkolinesteraz inhibitörleri, antipsikotikler, metoklopramid
Peptik ülser: Aspirin, NSAİİ, kortikosteroidler, potasyum bileşikleri, rezerpin
Periferik damar hastalıkları: Beta blokerler

*Lindblad et al., 2016.

Yapılan çalışmalarda 60 yaş üstü kimselerde ilaç-ilaç etkileşme risk oranının koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, renal yetmezliği olanlarda yaklaşık 3 kat daha yüksek bulunmuştur (Goldberg et al., 1996). Konu ile ilgili olarak 1.340 yaşlı üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise hastalık-ilaç etkileşme oranı %15, en yaygın etkileşmeler ise kalsiyum kanal blokerleri ile konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ve aspirin ile peptik ülserli hastalarda gözlenmiştir (Lindblad et al., 2006).

○ **Beslenme alışkanlıkları ve ADVERS ilaç reaksiyonları**

Beslenme alışkanlıkları (örneğin; yağ, karbonhidrat veya proteinden zengin besinler ile beslenme gibi), karaciğerde metabolizmadan sorumlu enzim aktivitelerinde, dolayısı ile ilaç etkisinde değişikliğe neden olabilir (Tablo 7). Diğer taraftan besin içinde alınan mineraller (örneğin kalsiyum, potasyum gibi) bazı ilaçların etkilerinin değişmesine ve/veya etkileşmenin klinik öneminin artmasına neden olabilir. Aşağıdaki tabloda AİR'nin ortaya çıkmasına neden olabilecek bazı önemli besin-ilaç etkileşmelerine örnekler verilmiştir.

Tablo 7. AİR'na neden olabilecek besin-ilaç etkileşme örnekleri*

Varfarin	Proteinden zengin diyet → Serum albümin düzeyinde yükselme ve INR seviyesinde AZALMA . K vitamininden zengin gıda → Varfarin etkisinde AZALMA . Mangalda kızarmış yiyecek → Varfarin etkisinde AZALMA .
MAO inhibitörleri	Tiraminden zengin yiyecek → Hipertansif KRİZ .
Propranolol	Proteinden zengin diyet → Propranolol düzeyinde AZALMA .
ACE inhibitörleri	Boş mide → ADE emiliminde ARTMA . K⁺'dan zengin diyet → Hiperkalemi RİSKİ .
Tetrasiklinler Kinolonlar	Ca²⁺'dan zengin diyet → Antibiyotik emiliminde AZALMA .
Teofilin	Yağdan zengin diyet → Biyoyararlanımda ARTMA . Karbonhidrattan zengin diyet → Biyoyararlanımda AZALMA .
Esomeprazol Sikloserin	Yağdan zengin diyet → Biyoyararlanımda AZALMA .
CYP3A4 substratları	Greyfurt suyu → Biyoyararlanımda ARTMA .
Antihistaminikler	Boş mide → Biyoyararlanımda ARTMA .
Glimepid	Kahvaltı ile → Biyoyararlanımda ARTMA .
Bifosfonatlar	Kahvaltı ile → Biyoyararlanımda AZALMA .
*Bushra, Aslam, Khan, 2011.	

○ **Hamilelik ve advers ilaç reaksiyonları**

Hamilelik bazı fizyolojik fonksiyonları etkilemek suretiyle ilaç farmakokinetiğinde ve buna bağlı olarak ilaç etkisinde farklılıklara neden olabilir. Hamilelikte ilaç farmakokinetiğinde farklılığa neden fizyolojik değişiklikler özellikle kardiyovasküler, gastrointestinal ve solunum sistemleri ile ilgilidir. Bunların yanında, plazma albümin düzeyinde azalma, glomerüler filtrasyon hızında artma, enzim aktivitesindeki değişiklikler de gebelerde ilaç farmakokinetiğini etkileyerek ilaç etkisinde değişikliğe neden olabilir (Pariente G et al., 2016).

– **İlaç ile ilgili risk faktörleri**

Aşağıda şematize edildiği gibi (Şekil 2), ilacın farmakolojik grubu, terapötik indeksi, dozu, verilmiş yolu ve sıklığı, gün içinde verilmiş zamanı, polifarmasi ve ilaç etkileşmeleri ilaç ile ilgili en önemli risk faktörleri arasındadır.



Şekil 2. İlaçla ilgili risk faktörleri.

○ **İlacın farmakolojik grubu ve advers ilaç reaksiyonları**

Aşağıdaki Tablo 8’de özetlendiği gibi, özetlikle terapötik indeksi dar ilaçları içeren farmakolojik ilaç grupları en fazla ve en şiddetli AİR neden olurlar.

Tablo 8. En fazla ve en şiddetli AİR’na neden olan ilaç sınıfları*

<p>En fazla AİR’e neden olan ilaç sınıfları: Analjezikler: Morfin > Meperidin > Oksikodon > Hidrokodon > Fentanil Antibakteriyeller: İmipenem > Vankomisin > Sefuroksim > Sefazolin > Gentamisin > Sefoksitin > Klindamisin > Tikarsilin > Eritromisin > Seftriakson Kardiyovasküler: Digoksin > Prokainamid > Lidokain > Kinidin > Enalapril > Nitrogliserin > Amiodaron > Kuinapril Antikoagülanlar: Varfarin > Heparin > Alteplaz > Streptokinaz Psikiyatrikler: Midazolam > Droperidol > Diazepam > Lorazepam > Haloperidol > Triazolam Antitrombotikler: Absiksimab > Tirofiban > Tiklopidin İmmünesüpresifler: Siklosporin > Prednizon > Deksametazon > Prednizolon</p> <p>En şiddetli AİR’e neden olan ilaç sınıfları: Kardiyovasküler ilaçlar > Antibakteriyel ilaçlar > Antikoagülanlar > Analjezikler</p> <p>*Evans et al., 2005.</p>
--

○ **İlaç etkileşmeleri ve advers ilaç reaksiyonları**

İlaç etkileşmesi, bir ilacın etkisinin kendisinden önce, sonra veya onunla aynı anda alınan diğer bir ilaç, besin, bitkisel ürün veya başka bir faktör tarafından değiştirilmesi olayıdır. Dolayısı ile etkileşme denildiğinde bu ilaç - ilaç etkileşmesi olabileceği gibi, ilaç-besin, ilaç-alkol veya ilaç-başka bir faktör olabilir.

Etkileşmenin sonuçlarından biri ilacın terapötik etkisinin azalması veya ortadan kalkmasıdır (**F tipi AİR**). Antagonizma olarak da bilinen bu durum sonuç olarak tedavinin başarısız veya etkisizliğine neden olur. Etkileşmenin diğer bir sonucu ise ilacın terapötik veya diğer etkilerinin artmasıdır. Sinerjizma olarak bilinen bu durum beklenen AİR’nin şiddetlenmesine veya beklenmeyen AİR’nin ortaya çıkmasına yol açar (**A veya B tipi AİR**).

AİR’nin ortaya çıkmasında ilaç etkileşmelerinin rolü veya katkısı ile ilgili çalışmalara bakıldığında, en önemli faktörlerden bir tanesinin, tipi ne olursa olsun ilaç etkileşmeleri olduğu söylenebilir. Değişik nedenlere bağlı olarak çalışma sonuçları farklılık gösterse de, AİR’nin %25 veya daha fazlasının ilaç etkileşmelerine bağlı olduğunu söylemek mümkündür. İtalya’da 1990-2007 yılları arasındaki şüpheli AİR verilerinin kullanıldığı bir çalışmada, rapor edilen AİR’nin %21.7’inin ilaç etkileşmeleri nedeni ile geliştiği görülmüştür (Leone et al., 2010). Bir

üniversite hastanesinde 2015 yılında meydana gelen ölüm vakalarının kullanılan ilaç ile olan ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada, meydana gelen ölüm sayısının 1.135, ilaç katkısı olduğu saptanan ölüm sayısının 73 (bütün ölüm vakalarının %7'si), ilaca bağlı ölümlerde saptanan ilaç-ilaç etkileşme oranının ise %44 olduğu saptanmıştır (Montane et al., 2018). İlaç etkileşmeleri açısından en önemli risk faktörleri, aşağıda kısaca belirtileceği gibi polifarmasi, hastanın yaşı ve ilacın güvenlik indeksidir (Marquito et al., 2014; Sanchez-L et al., 2016).

Lexicomp Drug Interactions bilgisayar yazılımı (UpToDate), ilaç etkileşmelerini klinik sonuçlarına göre 5 grup altında toplamaktadır (Tablo 9). A tipinde bilinen bir etkileşme yok iken, en ciddi ilaç etkileşmeleri X tipi etkileşmeler olarak nitelendirilir.

Tablo 9. Lexicomp Drug Interactions bilgisayar yazılımı, ilaç etkileşmelerini klinik sonuçlarına göre gruplar

Etkileşme Tipi	Klinik Sonucu
A tipi etkileşme	Bilinen etkileşme YOK
B tipi etkileşme	Etkileşme önemsiz
C tipi etkileşme	Tedavi yakından izlenmeli
D tipi etkileşme	Tedavi değişikliği düşünülmeli
X tipi etkileşme	Kesin kontrendikasyon

o **Polifarmasi ve advers ilaç reaksiyonları**

Kelime anlamı ile “polifarmasi” çoklu ilaç kullanımı demektir. “**Ne kadar çok ilaç**” kullanımı polifarmasi olarak nitelendirilir? Bu sorununun cevabı konusunda net bir görüş birliği yoktur. Bir görüşe göre 2 ve daha fazla ilaç kullanımı polifarmasi açısından yeterli bulunurken, bazı kaynaklar 4 ve daha fazla, hatta bazıları beş veya daha fazla ilaç kullanımını polifarmasi olarak değerlendirmektedir.

Konu ile ilgili yayınlara bakıldığında “**minör**” ve “**majör**” ön eklerinin kullanıldığı da görülebilir. “Minör polifarmasi” 2 veya daha fazla ilaç, “majör polifarmasi” ise 4 veya daha fazla ilaç kullanımı için ortaya atılmış ifadelerdir (Viktil et al., 2007).

Yapılan çalışmalar açıkça göstermektedir ki kullanılan ilaç sayısı arttıkça, ilaç etkileşme riski ve buna bağlı olarak AİR'nin ortaya çıkma riski artmaktadır. Brezilya'da bir eğitim hastanesinde yapılan prospektif nitelikte bir çalışmada, ortalama AİR görülme oranının %16.2 ve tedaviye eklenen her bir ilacın advers reaksiyon görülme oranında neden olduğu ortalama artışın %10 kadar olduğu saptanmıştır (Ribeiro et al., 2018). Kronik böbrek hastalarının yer aldığı diğer bir çalışmada ise, reçeteye eklenen her bir ilacın ilaç etkileşme olasılığında 2.5 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir (Marquito et al., 2014).

o **İlacın terapötik indeksi ve advers ilaç reaksiyonları**

Bir ilacın minimum etkin ve minimum toksik konsantrasyonları arasındaki genişliği ifade eden terapötik indeks (güvenlik aralığı veya terapötik pencere), etkileşmelerin klinik önemini arttıran, dolayısı ile AİR'nin ortaya çıkmasına neden olan ilaç ile ilgili faktörlerin en önemlilerinden bir tanesidir (Tablo 10). Bir ilacın ED₅₀ ve TD₅₀ değerleri arasındaki genişliği de ifade eden terapötik indeks daraldıkça, ilacın dolaşımdaki konsantrasyonunda hafif yükselmeler advers etkilerin ortaya çıkma olasılığını artırır. Bu nedenle, terapötik indeksi dar olan ilaçlar kullanılırken AİR'nin önlenmesi adına çok daha dikkatli olunmalıdır.

Norveç'te yapılan bir çalışmada, terapötik indeksi dar ilaçların neden olduğu advers olay oranının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Blix et al., 2010).Yine konu ile ilgili yapılan benzer diğer bir çalışmada, terapötik indeksi dar ilaçların advers olay açısından riskinin yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Iyer et al., 2018).

Tablo 10. Terapötik indeksi dar ilaç örnekleri*

<p>Antibiyotikler: Aminoglukozitler (amikasin, gentamisin, tobramisin), kloramfenikol, klindamisin, vankomisin</p> <p>Antikanser ilaçlar: Bütün sitotoksik ilaçlar</p> <p>Antikoagülan ilaçlar: Varfarin, asenokumarol, dikumarol, dabigatran, heparin</p> <p>Antiepileptik ilaçlar: Etosüksimid, gabapentin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin, valproik asit</p> <p>Antifungal ilaçlar: Amfoterisin B</p> <p>Barbitüratlar: Tiyopental</p> <p>Bronkodilatörler: Aminofilin, teofilin</p> <p>İmmünesüpresif ilaçlar: Azotiyopurin, mikofenolat mofetil, siklosporin, sirolimus, takrolimus</p> <p>Kardiyak ilaçlar: Amiodaron, digoksin, digitoksin, dofetilid, flekainid, kinidin, prokainamid, sotalol</p> <p>Opioidler: Alfentanil, fentanil, meperidin</p> <p>Proteaz inhibitörleri: Atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir</p> <p>Psikiyatrik ilaçlar: Antidepresanlar (amitriptilin, amoksapin, doksepin, desipramin), lityum, pimozyd, valproik asit)</p> <p>Tiroid ilaçları: Levotiroksin</p> <p>*https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT003972.</p>
--

o ***İlacın farmakokinetik özellikleri ve advers ilaç reaksiyonları***

İlacın bazı farmakokinetik özellikleri AİR'nin ortaya çıkması açısından önemli olabilir. Bu özelliklerden bir tanesi ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasıdır. Bilindiği gibi dolaşımdaki bağlı olmayan serbest ilaç molekülleri etki yerine ulaşabilir ve etki gösteren ilaç fraksiyonunu oluşturur. Dolayısı ile plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan iki ilacın kullanılması durumunda, biri diğerinin bağlanmasını engelleyerek onun etki gösteren serbest fraksiyonunun yükselmesine neden olabilir.

İlaçların dağılımı ile ilgili farmakokinetik değişiklikler de AİR'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. İlacın sanal dağılım hacminin değişmesi etki yerindeki ilaç miktarının değişmesine neden olarak A veya B tipi AİR'na yol açabilir.

Dağılım düzeyinde farmakokinetik ilaç etkileşmesinin meydana geldiği düzeylerden bir tanesi doku kan akımı değişikliğidir. Bir ilaç kan akımını etkileyerek kendisinin veya bir başka ilacın etkisinde değişikliğe neden olabilir. Örneğin kardiyak output'un ilaç tarafından azaltılması (propranolol gibi) hepatik kan akımında azalmaya neden olur. Bu da bazı ilaçların (örneğin; propranolol, lidokain gibi) hepatik klirenslerinde azalma ve etkilerinde artma ve/veya uzama ile sonuçlanabilir.

Dağılım düzeyinde ilaç etkileşmelerinin meydana geldiği bir diğer durum, ilacın dokuya alınması (uptake) veya bağlanmasının diğer bir ilaç tarafından engellenmesidir. Örneğin digoksin iskelet kaslarına bağlanır ve bu bağlanma digoksinin farmakolojik etkisi ile ilgili bir bağlanma yeri değildir. Digoksinin iskelet kaslarına bağlanmasının diğer bir ilaç tarafından engellenmesi (örneğin, kinidin tarafından), digoksinin plazmadaki serbest düzeyinin yükselmesine ve etkisinin artmasına neden olabilir.

Özellikle santral sinir sistemi ve diğer bazı organlara (örneğin testis) ilaçların dağılması P-glikoprotein gibi ilaç transporter proteinleri tarafından etkilenebilir. Söz konusu bu proteinler pasif difüzyonla hücre içine girmiş olan ilaçları aktif transportla hücre dışına pompalarlar. Dolayısı ile bu proteinlerin bir başka ilaç tarafından inhibisyonu, bu proteinler ile hücre dışına atılan ilaçların santral sinir sistemindeki düzeylerinin yükselmesine, sonuç olarak da advers veya terapötik etkilerinin artmasına neden olabilir.

• Advers ilaç reaksiyonları nasıl önlenir?

Kanada'da yapılan bir çalışmada acil kliniklere yapılan başvuruların %2.4'nün AİR sonucu gelişen olaylara bağlı olduğu, bunların %42'sinin hastaneye yatışı gerektirdiği ve %29'nun ise önlenemez olduğunu ortaya koymuştur (Davey et al., 2008). ABD'de yapılan diğer bir çalışma da ise hastaneye yapılan başvuruların %1.4'nün AİR'na bağlı ve bunların %28'nin önlenemez olduğu saptanmıştır (Jha et al., 2001).

Konu ile ilgili çalışmalara da bakıldığında, advers olayların veya AİR'nin yarıya yakın bir kısmının ilaç uygulama hatalarından kaynaklandığı görülmektedir. Bunların büyük bir kısmı ilaç etkisini değiştiren faktörlerin göz ardı edilmesinden kaynaklanan hatalardır. Dolayısı ile bu hataların neden olduğu AİR'nin veya olayların önemli bir kısmı önlenemez niteliktedir. Gerçekten de yapılan bir çalışmada ilaç uygulama hatalarının önemli bir kısmının (yaklaşık %77) ilaç talebi veya reçete yazma aşamasında meydana geldiğini, hastaya ilaç verilmesi/uygulanması aşamasında ise bu oranın %13 olduğu saptanmıştır (Fortescue et al., 2003).

• Klinik açıdan önemli ilaç etkileşmeleri

Daha önce ifade edildiği gibi ilaç etkileşmesi, bir ilacın etkisinin kendisinden önce, sonra veya onunla aynı anda alınan diğer bir ilaç, besin, bitkisel ürün veya başka bir faktör tarafından değiştirilmesi (azaltılması veya artırılması) olayıdır. Dolayısı ile etkileşme denildiğinde bu ilaç-ilaç etkileşmesi olabileceği gibi, ilaç-besin, ilaç-alkol veya ilaç-başka bir faktör etkileşmesi olabilir. Burada etkileşme mekanizmalarına değinilmeyecektir. İlaç etkileşmesinin klinik önemini arttıran faktörler hatırlatılacak, klinik açıdan çok önemli olan bazı etkileşmelere örnekler verilecektir.

AİR açısından risk faktörleri olan ve daha önce kısaca özetlenen faktörler, aynı zamanda ilaç etkileşmelerinin de klinik önemini arttıran risk faktörleridir. Dolayısı ile hastanın yaşı, polifarmasi, mevcut hastalık sayısının fazlalığı, özellikle karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, genetik yatkınlık bu faktörlerin başında gelmektedir.

İlaç etkileşmelerinin önemli bir kısmı, ilaç metabolizmasından sorumlu CYP enzimlerinin ilaçlar veya diğer faktörler tarafından inhibisyon veya indüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo 11). Dolayısı ile bu enzimlerin aktivitesinin değiştiren ilaçların veya faktörlerin bilinmesi bu etkileşmelerin önlenmesi açısından son derece önemlidir (CYP3A4 enziminin ilaç metabolizmasına katkısının %30-40 kadar olduğu unutulmamalıdır) (Tablo 11). Önemli ilaç etkileşmesi örnekleri Tablo 12 ve 13'de verilmiştir.

Tablo 11. CYP450 enzimlerini güçlü bir şekilde indükleyen veya inhibe eden ilaçlar*

CYP3A4 indükleyicileri: Apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, fenobarbital, fosfenitoin, lumakaftor, ivakaftor, mitotan, primidon, rifampin.
CYP3A4 inhibitörleri: Atazanavir, dasabuvir, darunavir, greyfurt suyu, idelalisib, indinavir, itrakonazole, ketokonazol, klaritromisin, kobisistat, lonafarnib, lopinavir, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, ombitasvir, posakonazol, paritaprevir, ritonavir, seritinib, sakonavir, telitromisin, tusatinib, vorikonazol
CYP2C19 indükleyicileri: Rifampin, apalutamid, efavirenz, enzalutamid, fenitoin.
Güçlü CYP219 inhibitörü: Flukonazol
CYP1A2 indükleyicileri: Fenitoin, rifampin, ritonavir, sigara içme, teriflunomid.
CYP1A2 inhibitörleri: Enoksamin, fluvoksamin, siprofloksasin, meksiletin, metoksalen, oral kontraseptifler
CYP2D6 indükleyicileri: Deksametazon, rifampin.
CYP2D6 inhibitörleri: Bupropion, fluoksetin, kinidin, paroksetin, terbinafin
CYP2B6 indükleyiciler: Karbamazepin, efavirenz, rifampin.
CYP2B6 inhibitörleri: Klopidoğrel, tenofovir, tiklopidin, tiyopental, vorikonazol
* <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (erişim tarihi 02.08.2021).

Tablo 12. Unutmamanız gerek 5 ilaç etkileşmesi*

1. Antiepileptikler + Oral kontraseptif ilaçlar: Oral kontraseptiflerin etkisinde azalma.
2. Selektif serotonin uptake inhibitörleri (SSRI) + NSAİİ: GİK kanama riskinde artma.
3. Direkt oral antikoagülanlar + antiepileptikler: Direkt oral antikoagülan ilaçların (apiksaban, rivaroksaban, dabigatran) etkisinde azalma.
4. Statinler + Güçlü CYP3A4 inhibitörleri: Rabdomiyoliz riskinde artma (pitovastatin, pravastatin, rosuvastatin hariç).
5. Serotonerjik ilaç + Diğer bir ilaç (Buspiron, dekstrometorfan, fentanil, fentermin, karbamazepin, linezolid, lityum, MAO inhibitörleri, metadon, metoklopramid, ondansetron, tramadol, trisiklik antidepresanlar, valproik asit gibi): Serotonin sendrom riskinde artma.

*Onysko et al., 2017.

Tablo 13. The Society for Post-acute and long-term care medicine (AMDA): önemli 10 ilaç etkileşmesi*

1. ACE inhibitörleri / Anjiyotensin-1 reseptör antagonistleri + Potasyum bileşikleri: Serum potasyum düzeyinin yükselmesi.
2. ACE inhibitörleri / Anjiyotensin 1 reseptör antagonistleri + Spironolakton: Serum potasyum düzeyinin yükselmesi.
3. Digoksin + Amiodaron: Digoksin toksisitesi açısından potansiyel risk.
4. Digoksin + Verapamil: Digoksin toksisitesi açısından potansiyel risk.
5. Teofilin + Kinolonlar: Epileptojenik aktivite riskinde artma, teofilin toksisitesi, teofilinin karaciğerdeki metabolizmasının kinolonlar tarafından inhibisyonu.
6. Varfarin + Makrolidler: Varfarinin etkisinde artma riski.
7. Varfarin + NSAİİ: Kanama riskinde artma.
8. Varfarin + Fenitoin: Varfarin ve/veya fenitoinin etkisinde artma riski.
9. Varfarin + Kinolonlar: Varfarinin etkisinde artma riski.
10. Varfarin + Sülfü grubu ilaçlar: Varfarinin etkisinde artma riski.

* <https://paltc.org/top-10-particularly-dangerous-drug-interactions-paltc> (erişim tarihi 02.08.2021).

Çok önemli ilaç etkileşmeleri (kırmızı alarm niteliğinde etkileşmeler) aşağıda verilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Kırmızı alarm niteliğinde çok önemli ilaç etkileşimleri

Varfarin	Varfarin kullanmakta olan hastaya aşağıdaki ilaçlardan herhangi birinin başlanması düşünülüyorsa varfarin dozu ayarlanmalı ve INR yakından izlenmelidir. Amiodaron, azatiyoprin, doksisin, fenitoin, flukonazol, izoniazid, karbamazepin, klaritromisin, kotrimaksazol, metronidazol, rifampisin, siprofloksasin , sülfasalazin Alternatif: LMW-heparin veya UF-heparin kullanılması düşünülebilir.
Atorvastatin	Aşağıdaki ilaçlarla birlikte atorvastatin KULLANILMAMALIDIR. Flukonazol, itrakonazol, klaritromisin, siklosporin Alternatif: Atorvastatin yerine rosuvastatin düşünülebilir.
Klaritromisin	Aşağıdaki ilaçlar ile birlikte klaritromisin KULLANILMAMALIDIR. Apiksaban, dabigatran, digoksin, fenitoin, karbamazepin, kolşisin, QT intervalini uzatan ilaçlar, rivaroksaban, varfarin Alternatif: Azitromisin veya diğer bir antibiyotik kullanılması düşünülebilir.
Itrakonazol Flukonazol	Aşağıdaki ilaçlar antifungallar ile KULLANILMAMALIDIR. Apiksaban, atorvastatin, dabigatran, digoksin, rivaroksaban Eğer mutlaka kullanılacaksa aşağıdaki ilaçların kullanılması esnasında dikkatli olunmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Fenitoin, karbamazepin, rifampisin, varfarin
Amiodaron	Aşağıdaki ilaçlarla ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Digoksin, fenitoin, karbamazepin, QT intervalini uzatan ilaçlar, varfarin
Digoksin	Aşağıdaki ilaçlar digoksin ile KULLANILMAMALIDIR. Diltiazem, itrakonazol, klaritromisin, siklosporin, verapamil Eğer mutlaka kullanılacaksa aşağıdaki ilaçların kullanılması esnasında dikkatli olunmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Amiodaron, diüretikler, fenitoin, karbamazepin, rifampisin
Rifampisin İzoniazid	Hepatotoksik ilaçlar ile kullanıldığından dikkatli olunmalıdır. Aşağıdaki ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı, hasta yakından izlenmelidir. Azol antifungal ilaçlar, digoksin, fenitoin, kalsiyum kanal blokerleri, karbamazepin, kortikosteroidler, makrolid antibiyotikler, oral kontraseptif ilaçlar, sülfonilüre grubu ilaçlar, varfarin
Karbamazepin Fenitoin	Aşağıdaki ilaçlarla birlikte KULLANILMAMALIDIR. Klaritromisin, oral kontraseptif ilaçlar Eğer mutlaka kullanılacaksa aşağıdaki ilaçların kullanılması esnasında dikkatli olunmalı ve hasta yakından izlenmelidir. İtrakonazol, izoniazid, rifampisin, varfarin
Sildenafil	Nitratlar ile KULLANILMAMALIDIR.
Allopürinol	Azathioprin ile KULLANILMAMALIDIR.
Beta blokerler	Verapamil ile birlikte KULLANILMAMALIDIR.

*<https://askpharmatutor.com/important-drug-interactions-of-the-high-alert-drugs/> (erişim tarihi 01.08. 2021).

SONUÇ

AİR ve ilaç etkileşimleri açısından başlıca risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir.

1. Klinik ile ilgili faktörler:

- Yatan hasta > Ayakta tedavi gören hasta
- Huzur evleri
- Yoğun bakım üniteleri > Diğer klinikler
- Dahili yoğun bakım üniteleri > Cerrahi yoğun bakım üniteleri

2. Hasta ile ilgili faktörler:

- Yaş 0-1 yaş< - >65
- Kadın cinsiyet > Erkek cinsiyet

- Komorbidite indeksinin büyüklüğü
- Alkol ve sigara kullanma
- Beslenme alışkanlıkları
- Genetik polimorfizm

3. İlaç ile ilgili faktörler:

- Polifarmasi
- İlaç etkileşmeleri
- İlacın terapötik indeksi
- İlacın farmakolojik grubu
- İlacın bazı farmakokinetik özellikleri

AİR AÇISINDAN EN RİSKLİ OLAN İLAÇ GRUPLARI ŞUNLARDIR:

Antikoagülan/antitrombositler ilaçlar, antimikrobiyal ilaçlar, NSAİİ, psikiyatrik ilaçlar, immünsüpresif ilaçlar, antikanser ilaçlar.

KAYNAKLAR

1. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;79,3:395-404.
2. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharmacy Practice (Granada).* 2010;8,1:50-5.
3. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Medical Journal.* 2011;26, 2:77-83.
4. Bouvy JC, De Burin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Safety.* 2015;38:437-53.
5. Camire E, Moyon E, Stelfox TS. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure. *CMAJ.* 2009;180(9):936-43. doi: 10.1503/cmaj.080869.
6. Carraco-Garrido P, de Andres LA, Barrera VH, et al. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Services Research.* 2010;10,287: 2-7.
7. Davey AL, Britland A, Naylor RJ. Decreasing paediatric prescribing errors in a district general hospital. *Qual Saf Health Care.* 2008;17:146.
8. David C, Bobbie S, David B, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Critical Care Medicine.* 1997; 25(8):1289-97.
9. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations-The elderly, *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2015;80,4:796-807.
10. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Safety.* 2001;24(8):575-85.
11. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, et al. Risk Factors for adverse drug events: A 10-year analysis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39,7-8:1161-8.
12. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ.* 2018;363:k4051. doi:10,1136/bmj.k4051.
13. Fortescue EB, Kaushal R, Landriganet CP. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* 2003;111:722-9.

14. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug interactions in the ED: Analysis of high-risk population. *American Journal of Emergency Medicine*. 1996;14:447-50.
15. Iyer K, Dilipkumar N, Vasaya S, et al. Comparison of drug related problems associated with use of narrow therapeutic index and other drugs in hospitalized patients. *Journal of Young Pharmacists*. 2018;10,3:318-21.
16. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 4(1)a; mevzuat (erişim tarihi: 2.08.2021). <https://www.mevzuat.gov.tr>.
17. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:113.
18. Johnell K, Klarin I. The Relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: A study of over 600 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*. 2007;30(10):911-91.
19. Kalyani SS, Srihitha K. An epidemiological study on adverse drug reactions in Indian population: Meta-analysis. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;9,10: 654-9.
20. Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*. 2010; 238,6 (Suppl.):S83-S89.
21. Lazarou J, Pomerans BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279, 15:1200-5.
22. Leone R, Magro L, Moretti U, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions. *Drug Safety*. 2010;33,8:667-75.
23. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clinical Therapeutics*. 2006;8:1133-1143.
24. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations, *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19,4:262-76.
25. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*. 2013;36:102-4.
26. Lucca JM, Ramesh M, Ram D. Gender differences in the occurrences and pattern of adverse drug reactions in psychiatric patients: A prospective observational study. *Topical Journal of Medical Research*. 2017;20,1:84-90.
27. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.
28. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. [Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients]. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):26-34. doi: 10.5935/0101-2800.20140006.
29. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;46:505-11.
30. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, 2000;356:1667-71.
31. Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:1139-54.
32. Montane E, Arellano AC, Sanz Y, et al. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective Cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84:542-52.
33. Moyon E, Camiré E, Thomas Stelfox HT. Clinical review: Medication errors in critical care. *Critical Care*. 2008;12(208):1-7.

34. Nair NP, Chalmers L, Peterson GM, et al. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions—the need for a prediction tool. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:497-505.
35. Onysko M, Anderson HM, Cai S, et al. 5 Drug interactions you don't want to miss. *J Fam Pract*. 2017;66(11):680-6.
36. Pariente G, Leibson T, Carls A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
37. Proposal for a regulation amending as regard pharmacovigilance of medical products for human use: Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. Brussel, Belgique: European commission. http://health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf (erişim tarihi 14.11.2020).
38. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(6):349-51.
39. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, et al. Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics*. 2018;73:1-6.
40. Sanchez-L VA, Brennan-Bourdon LM, Rincon-Sanchez AR, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in hospitalized surgical patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4:658-66.
41. Schatz SN, Weber RJ. Adverse drug reactions. *PSAP CNS/ Pharmacy practice*. 2015;5:26.
42. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy, *Clin Geriatr Med*. 2012;28:273-86.
43. Soldin, OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:187103. doi: 10.1155/2011/187103.
44. Strausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany and the USA. *BMC Health Services Research*. 2014;14, 125:2-9.
45. Veeren JC, Weiss M. Trends in emergency hospital admissions in England due to adverse drug reactions: 2008-2015. *Journal of Pharmaceutival Health Services Research*. 2017;8:5-11.
46. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:187-95.
47. Weathermon R, Crabb W. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Research and Health*. 1999;23:50-4.
48. Whitley HP, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician*. 2009;80(11):1254-8.
49. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):425-38.
50. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64:999-1004.

59. BÖLÜM

İLAÇ UYGULAMA HATALARI

Dr. Sinan Çavun

GİRİŞ

Konuyu açıklamaya başlamadan önce yaygın olarak kullanılan bir sözü hatırlatmanın doğru olduğunu düşünüyorum; “Tüm ilaçlar tehlikelidir ama bazıları yararlıdır”. Aslında bir tek bu cümle dahi söz konusu ilaçlar olduğunda sağlık sistemindeki tüm paydaşların her daim çok dikkatli olması gerektiğini kısa bir şekilde özetliyor.

Peki, bu başlık altında hangi sorulara cevap arayacağız?

Öncelikli olarak “İlaç Uygulama Hatası” ile neyin tanımlandığının net bir şekilde ortaya konulması gerekiyor. Akabinde bu hataların hangi sıklıkta, nerede ve ne zaman olduğunu, yarattığı sonuçları, nasıl tespit edilmesi gerektiğini ve önlemek için neler yapılması gerektiğini açıklamaya çalışacağız.

TANISAL YAKLAŞIM

İlaç Uygulama Hatası, yabancı dilde “Medication Error” olarak bilinen tanımlamanın Türkçe karşılığıdır. Tabii buradaki terminoloji kısmen yanlış anlaşılmalara neden olabiliyor. Zira burada kast edilen durum yalnızca ilaçların hastaya verilirken yapılan hatalar değildir. Tanım olarak İlaç Uygulama Hatası, “İlacın üretilme aşamasından, reçetenin yazılması, dağıtılması, uygulanması ve izlenmesini içeren tüm ilaç yönetimi sürecinin herhangi bir noktasında uygunsuz ilaç kullanımına veya hastaya zarar verebilecek her türlü önlenemez olay” olarak tanımlanmaktadır.

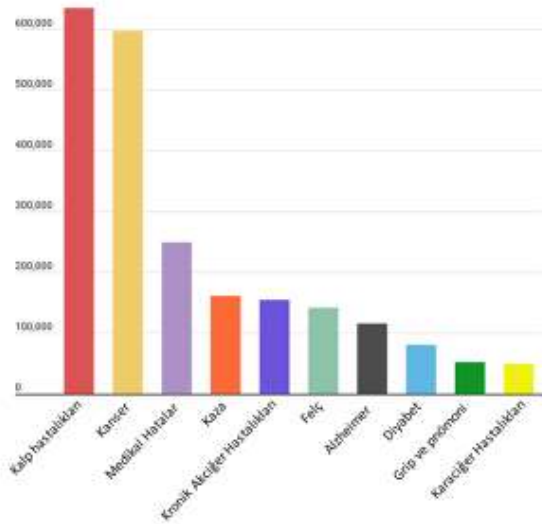
İlaç hatası, ilaç sağlık çalışanının, hastanın veya tüketicinin kontrolünderken, mesleki uygulama, sağlık ürünleri ve iletişim problemleri ile ilgili olabilir. Kısaca ilaç yönetim sürecinin herhangi bir aşamasında, örneğin, bir ilaç reçete edilirken, bilgisayar sistemine bilgi girildiğinde, hazırlanırken, verilirken veya bir ilaç alması için hastaya verildiğinde veya hasta tarafından uygulandığında ortaya çıkabilir. Olayı kısaca anlatabilmek adına, örneğin bir hastanın sabah 09:00’da alması gereken dozunun verilmemesi/atlanması da bir hatadır. Yani ilacın hastaya uygulanmamış olması da İlaç Uygulama Hatası olarak tanımlanır.

Resim 1’de bir hastane ilaç yönetimindeki tüm basamaklar şekilsel olarak belirtilmiştir. Burada da görüldüğü gibi, Hastane İlaç Yönetimi, ilacın üretilip hastaneye getirilmesinden, hekimin ilacı reçete etmesi, akabinde hastane eczanesinde gözden geçirilmesi, hasta bazlı olarak hazırlanması ve ilgili kliniklere dağıtılması, kliniklerde uygun koşullarda saklanması, verilen reçete doğrultusunda hastaya uygulanması ve sonrasında hastanın gözlemlenmesini içeren bütüncül bir yapıdır. İlaç Uygulama Hatası’nın ortaya çıkmaması için yürütülen tüm bu sistemin düzgün bir şekilde çalışması olmazsa olmaz bir gerekliliktir.



Resim 1. Hastane İlaç Yönetimi basamakları.

Tüm dünyada tıbbi uygulamalar sırasında ortaya çıkan medikal hataların ilk sırasını yaklaşık %25 oran ile İlaç Uygulama Hataları almaktadır. Yine Johns Hopkins Medicine’de 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, ABD’de Medikal hataların, kalp hastalıkları ve kanserden sonra %9.5 oranıyla üçüncü sıra ölüm nedeni olduğu ve bunun da önemli bir kısmını ilaç uygulama hatalarının oluşturduğu gösterildi (Grafik 1). Buradaki çalışmaya göre toplam bir yılda 7.000 ile 9.000 kişinin ortaya çıkan bu ilaç uygulama hataları sebebiyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.



Grafik 1. ABD’de meydana gelen yıllık ölüm sayıları (Johns Hopkins Medicine dergisinden uyarlanmıştır).

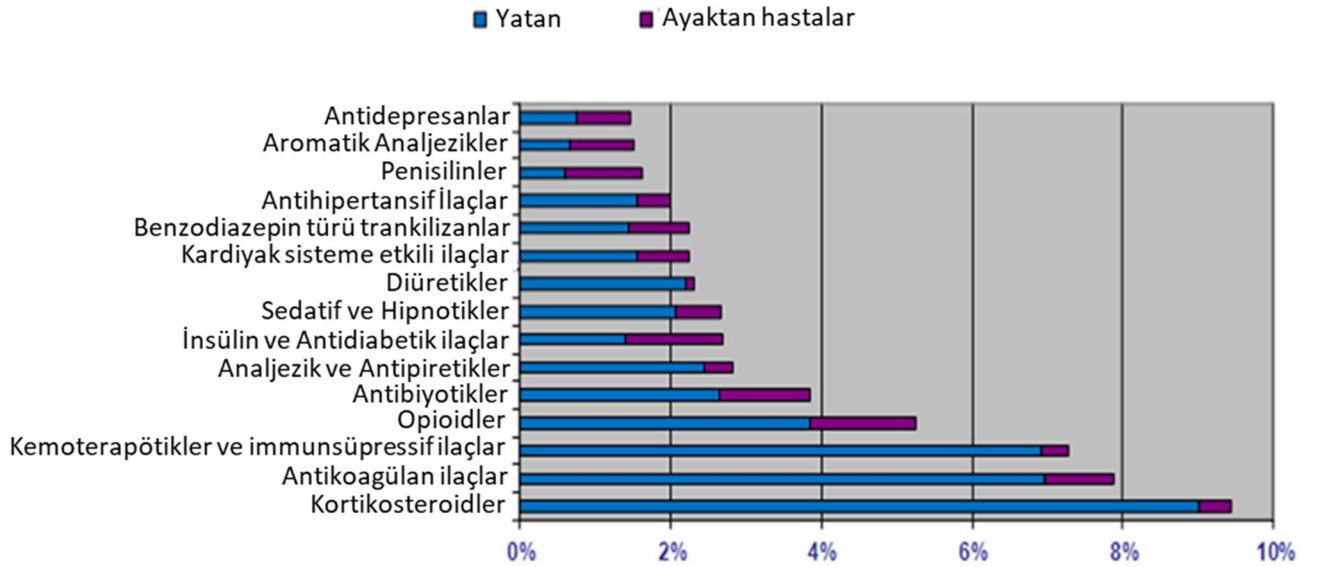
2018 yılında İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada ise bir yılda 237.4 milyon ilaç uygulama hatası olduğunu ve bunların %2’sinin (4.807.627) ciddi sonuçlar doğurduğunu ortaya koydular.

Burada gerçekleşen hataların en büyük kısmının uygulama aşamasında (%54.4), ikinci sırada %21.3 ile ilacın hekimler tarafından yazılması sırasında, %15.9'unun da dağıtım esnasında olduğu gösterildi. Gerçekleşen tüm bu hataların ayrıca yaklaşık olarak 181.626 ekstra yatak gün sayısına ve maliyet olarak ta yıllık 98,462,582 £ (pound) gibi oldukça büyük bir bedele neden olduğu belirtilmektedir.

Gerçekleştirilen çalışmalar esnasında ortaya çıkan İlaç Uygulama Hatalarının genel olarak neler olduğunu maddeler halinde sıralarsak;

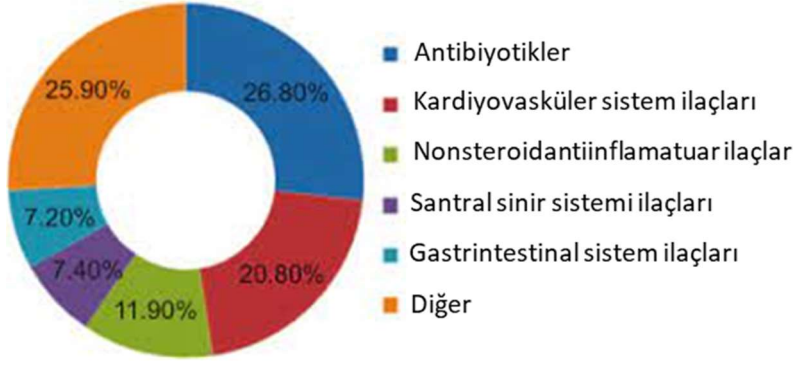
- Yanlış ilaç yazılması
- Reçetede yazılması gerekli olan bir kısmın unutulması
- Hastaya ilacını alacağı zamanın yanlış söylenmesi
- Uygun olmayan dozun verilmesi
- Hastanın alerji bilgisinin eksik yazılması
- Hastanın birlikte aldığı zaman ortaya çıkan ilaç etkileşmesi
- Reçetenin hemşire veya eczacı tarafından yanlış okunması

İlaç Uygulama Hatasına neden olan ilaçlara bakıldığında ise kortikosteroidler, antikoagülan ilaçlar ve kanser tedavisi veya immünsüpresif ilaçlar başı çekmektedir (Grafik 2).



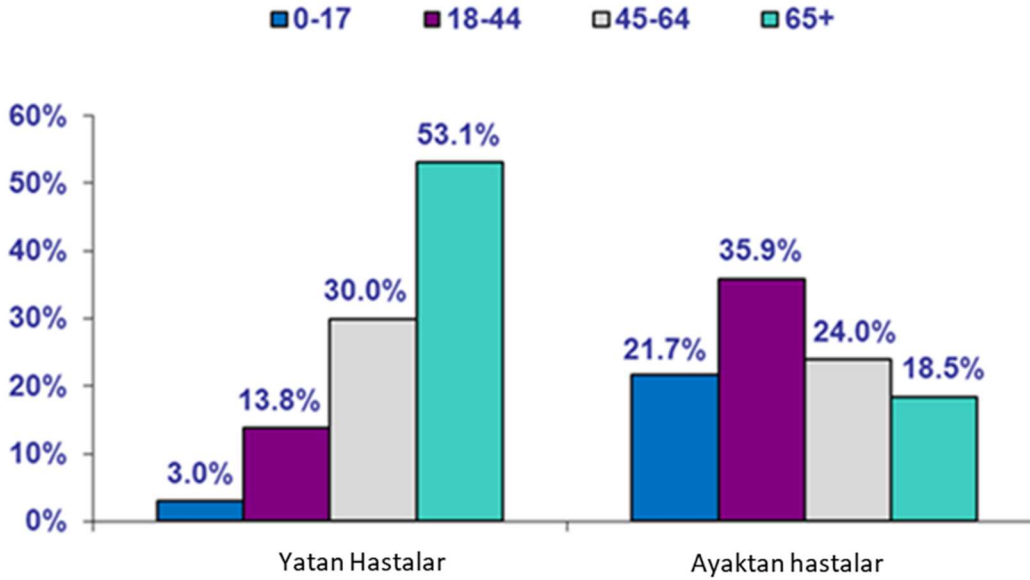
Grafik 2. Yatan veya ayaktan hastalarda İlaç Uygulama hatasına neden olan ilaçlar.

Marimuthu Karthikeyan ve Devi Lalitha'nın yaptığı bir başka çalışmada ise antibiyotiklerin ilaç uygulama hatasında başı çektiği görülmektedir (Grafik 3).



Grafik 3. İlaç Uygulama Hatasına neden olan ilaçlar.

Meydana gelen bu hataların hangi yaş grubunda olduğu ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yatan hastalarda en sık 65 yaş üstü, ayaktan hastalarda ise 18-44 yaş aralığında meydana geldiği gösterilmiştir (Grafik 4).

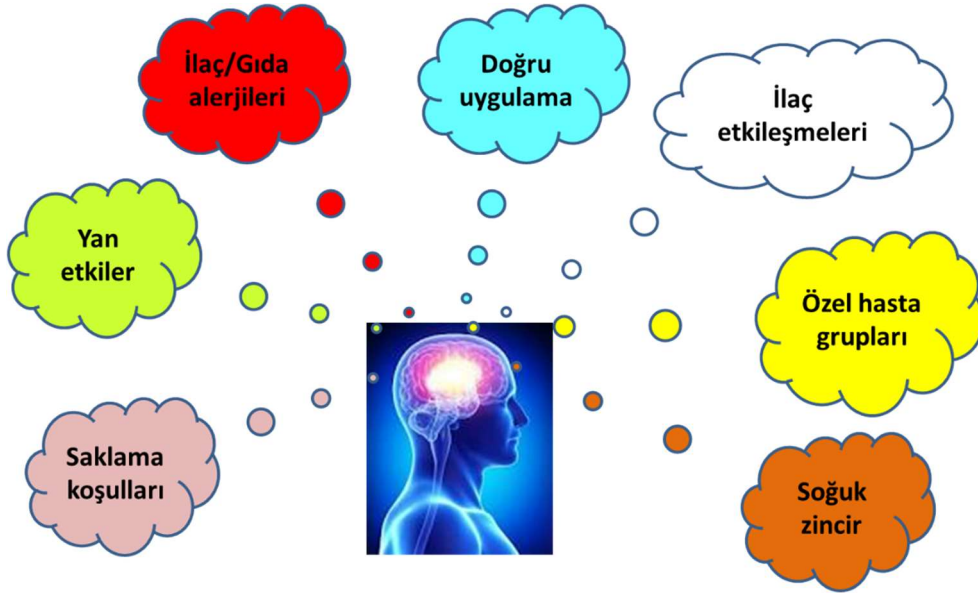


Grafik 4. İlaç Uygulama Hatalarının görüldüğü yaş grupları.

Yukarıda verilen bilgiler ve örnekler dikkate alındığında İlaç Uygulama Hataları hem hastalar üzerinde ciddi sonuçlara neden olurken, hem de ekonomik anlamda ülkelere ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bu bakımdan sistemin içinde olan başta hekimler olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının önlenebilir olan bu hataların oluşmaması adına maksimum özen göstermesi gerekmektedir.

Hatanın meydana gelmesinde daha öncede bahsettiğimiz gibi birçok paydaş rol oynayabilir. Biz burada daha çok hekimler açısından konuyu değerlendirip, ona göre dikkat edilmesi gereken hususları ele almaya çalışacağız.

Öncelikle İlaç Uygulama Hatalarının önemli sebepleri arasında yer alan ilacın yazılması (reçete/order) aşamasında tüm hekimlerin kafasında değerlendirmesi gereken belli başlı konuları aşağıdaki resimde şekillendirmeye çalıştık (Resim 2).



Resim 2. İlaçların yazılması sırasında hekimin dikkat etmesi gereken konular.

Burada görüldüğü gibi hekim hastası için en iyi ilacı yazarken aynı zamanda, ilacın yan etkilerini, doğru saklama koşullarını, alerji öyküsünü, ilaç etkileşmelerini, özel hasta gruplarını ve doğru uygulama esaslarını da bilmek zorundadır.

• **Peki, doğru uygulama esaslarından neyi kast ediyoruz?**

Hekimlerin resimde görüldüğü gibi hastaya ilaç yazarken doğru hasta, doğru ilaç, doğru yol, doğru doz, doğru sıklık ve doğru zaman kurallarını harfiyen uygulamalıdır.

Hekim bu amaçla “6 Doğru” sorusunun cevabını her daim aklında tutmalıdır (Resim 3).



Resim 3. Doğru ilaç uygulamasında dikkat edilecek “6 Doğru”.

Doğru Hasta

Hipokrat'ın "Hastalık yoktur, hasta vardır" sözü hepimizin bildiği ve tıbbın esasını oluşturan bir kavramdır aslında. Bu söz ilaç tercihiinde de asla unutulmaması gereken bir kuraldır. Zira bir hekim olarak hastanıza ilaç yazarken, hastanızın çocuk veya erişkin olması, hamile veya hamilelik olasılığı taşıyıp-taşımadığını, emzirme döneminde olup-olmadığını bilmek zorundasınız. Aynı şekilde kişide bir böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği tablosunu, kronik hastalık öyküsünü de mutlaka sorgulamanız gerekmektedir.

Örneğin karaciğer yetmezliği olan bir hastaya, mümkün mertebe karaciğerden atılan veya karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından parçalanan bir ilacı vermektan çekinmeniz gerekmektedir. Eğer bu ilacı mutlaka vermek zorunda iseniz de, vereceğiniz ilacın atılmasında bir gecikmenin veya ilacın sitokrom p450 enzimleri tarafından parçalanmasının azalmasına bağlı olarak yüksek kan konsantrasyonlarına çıkabileceğinin hesabı iyi yapılması, gerektiği durumlarda doz ayarlamasına gidilmesi gerekmektedir.

Karaciğer ve böbrek gibi ilaçların vücuttan atıldığı organlar dışında, ilacın verildiği kişide diğer organları ilgilendiren hastalık olduğu durumlarda da ilacın etkinliğinde değişiklikler olabilir. Bu yüzden hekim yalnızca o anki rahatsızlık üzerinden değil, mevcut hastalıklar üzerinden de değerlendirme yaparak ilaç tedavisini uygulamalıdır. Örneğin, trisiklik antidepresanlar normal kişilerde hemen başlayan bir sedasyona neden olurken, depressif hastalığı olan kişilerde, ilacı almaya başladıktan birkaç hafta sonra psikişik uyarıma neden olabilir. Bir başka örneği beta reseptör blokerleri için verebiliriz. Başka bir rahatsızlığı tedavi etmek için vereceğiniz bu ilaçlar bronşiyal astımlı hastalarda bronkospazm yaparak kişide ciddi sıkıntılara neden olabilir.

Aynı şekilde teratojenite riski bakımından hastanızın hamilelik durumu veya hamile kalma düşüncesi anamnez esnasında mutlak suretle irdelenmesi ve ona uygun ilaçların tercih edilmesi anne ve fetüs sağlığı bakımından son derece önemlidir.

Doğru İlaç

Yalnızca hekimlerin değil eczacı ve hemşire başta olmak üzere diğer sağlık profesyonelleri ile hasta/hasta yakınlarının da dikkat etmesi gereken bir husus "Doğru İlaç" kavramı. Zira burada verilecek/kullanılacak ilacın farmasötik anlamda da doğru saklama koşullarında bulundurulmuş olması ve ilacın farmakolojik anlamda etkinliğini kaybedecek bir takım etkenlere karşı korunmuş olması önemlidir.

Hastaya uygulanacak ilacın ışık ve nemden etkilenmemiş olması, uygun sıcaklık ortamlarında saklanmış olması ve son kullanma tarihini geçmemiş olmasına dikkat edilmelidir. Bu anlamda hekim ve hemşireler gerek hastane ortamında, gerekse diğer sağlık birimlerinde hastanın yanında getirdiği ilaçları bu gözle değerlendirmesi, ona göre uygun durumda olmayan ilaçların sağlık profesyonelleri tarafından imha edilmek üzere hastanın elinden alınması gerekmektedir.

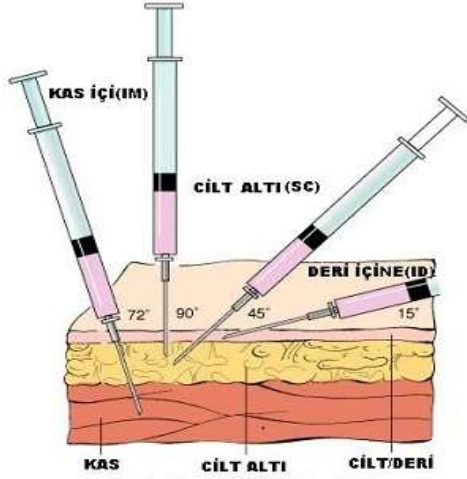
Doğru ilaç tercihinde tabii ki hastanın kullanmış olduğu ilaçlar ve ondan daha önemlisi hastanın kullandığı veya kullanmakta olduğu gıda takviyesi ve bitkisel ürünler hekimlerimiz tarafından çok iyi bir şekilde analiz edilip, sorgulanması gerekmektedir. Zira halk arasında bitkisel ürünler ve gıda takviyesi adı altında satılan imalatlar zararsız olarak kabul gördüğü için çok fazla tercih edilmektedir. Lakin bu bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri, hekimlerin yazdığı ilaçlar ile emilim, dağılım, metabolizma ve atılım aşamasında etkileşmeye uğramakta, bunun sonucunda da beklenmedik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu önemli konu kitabın “Advers İlaç Reaksiyonları ve İlaç Etkileşimleri” bölümünde detaylı bir şekilde anlatılacağı için bu kısımda daha fazla anlatılmayacaktır.



Doğru ilaç seçimi ile ilgili bir diğer önemli detay eczacılık uygulamalarıdır. Gerek hekimlerin düzenlediği ilaç tedavisinin başarısında gerekse reçetesiz satılan ilaçların akılcı bir şekilde kullanımında eczacının önemli rolleri ve sorumlulukları vardır. Lakin özellikle Türkiye özelinde serbest çalışan eczanelerin yerlerinde bulunmadığı durumlarda bu eğitimi almamış kişiler (eczacı kalfaları/çırakları) tarafından yapılan yönlendirmelerin de ciddi bir takım hatalara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Doğru Yol

Hepimizin bildiği gibi ilaçların uygulanma yerleri hedef alınan amaca ve ilacın etkilemesini istediğimiz yerin durumuna göre lokal (epidermal, intranazal, intravaginal, dış kulak yolu vb.) veya sistemik (oral, rektal, parenteral, inhalasyon vb.) yoldan olmaktadır (Resim 4). Bu bakımdan ilaçlar da belirtilen yerlerde lokal veya sistemik etki elde edebilmek amacıyla o yola özgün farmasötik şekle sahip olmaları gerekmektedir. Yani kısaca ilacın farmasötik şekli uygulama yoluna özgüdür ve farklı bir yoldan verilmesi İlaç Uygulama Hatasına neden olur. Bu bakımdan cilt üzerine uygulanması gereken bir ilacın, ağızdan alınması veya intramusküler verilmesi gereken bir ilacın intravenöz yoldan verilmesi ölüm dâhil çok ciddi problemlere neden olabilir. O yüzden ilacın reçetelenmesi aşamasında eksiksiz ve okunaklı bir şekilde yazılması olası bu tür hataların önlenmesi için son derece önemlidir. Aynı şekilde hekim/hasta veya hemşire/hasta arasındaki iletişim noksanlığı da az önce belirttiğimiz sıkıntıların yaşanmasına yol açabilir. Bu yönüyle hemen tüm sağlık kuruluşlarında elektronik order sisteminin bulunması bahsettiğimiz bu eksik yazımların veya iletişim problemlerinin önlenmesi için son derece yararlı olacaktır.



Resim 4. İlaç uygulama yolları.

Doğru Doz / Süre

İlaçların amaçlarına uygun olarak etki oluşturabilmesi için ilgili bölgede belirli bir konsantrasyon düzeyine ulaşmaları gerekiyor. Örneğin antibiyotikler için minimum inhibitör konsantrasyonu dediğimiz ve bakteri türüne özgü olarak, duyarlı olduğu suşların % 90'ını inhibe eden ilaç konsantrasyonu etkinin ortaya çıkması için gerekli doz miktarıdır. İlaçların konsantrasyonları belirtilen değer altına düştüğü zaman ise etki ortaya çıkmaz. Bu bakımdan verdiğiniz ilaçların doğru doz ve sürede uygulanması hastanızı etkili bir şekilde tedavi edebilmek için olmazsa olmaz bir kuraldır.

Verilen ilacın etkin konsantrasyonlara ulaşması her ilaç için farklı olabilir. Örneğin antidepresan ilaçlar için hasta üzerinde etkinliğin başlaması en az 2-3 haftalık bir süreye ihtiyaç duyarken, bu süre ağızdan alınan antibiyotikler için 2-3 gün, ağrı kesiciler için 30 dakikalık bir süredir. Ve bu sürelerin yine verdiğiniz hastanın çocuk/yaşlı veya zayıf/obez olmasına göre farklılıklar yaratabileceğini aklınızda bulundurmanız gerekiyor. O yüzden hekim-hasta ilişkisinde ilaçların hangi dozlarda ve sürede kullanılacağını çok net bir şekilde ifade edilmesi önemlidir. Size depresyon şikâyeti ile gelen bir hastaya verdiğiniz ilacın etkinliğinin 2-3 hafta sonra başlayacağını mutlaka belirtmeniz gerekir. Keza yazdığımız antibiyotiğin etkinliğinin hemen başlamayacağını veya şikâyetleri geçse daha ilacı kullanmaya devam etmesi gerektiğini kesinlikle vurgulamanız gerekmektedir.

İlaçların doğru doz ve sürede kullanılmasına ilişkin bir başka örnek peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar için verilebilir. Burada tedavinin etkili olabilmesi için ülser zemininin bir nedbe dokusu ile kaplanmış olması esastır. Hastanın şikâyetleri ortadan kalksa bile tedavisine belirtilen süre boyunca devam etmesi gerekliliği hastaya açık bir şekilde anlatılmalıdır. Zira ülser tedavisinde kullanılan proton pompa inhibitörleri, mevcut şikâyetleri 2-3 gün içinde ortadan kaldırmakta fakat tedavinin başarılı olabilmesi için ilaçların verilen son güne kadar devam etmesi gerekmektedir.

Doğru Sıklık

İlaçlar kullanıldıkları endikasyonlara göre belirli dozlarda ve belirli aralıklarla verilerek sürekli bir etkinlik yaratmak amacıyla kullanılırlar. Burada belirtilen süreler örneğin 6 saatte bir, günde tek doz, 3x1 gibi uygulamalar olabilir. Bu uygulamalar esnasında ilaçların ilk dozu veya ilk birkaç dozu yukarıda da bahsettiğimiz gibi etkin plazma konsantrasyonuna ulaşamaz. Yinelenen uygulamalar ile bir veya birkaç gün içinde ilaç etkili olacağı konsantrasyon düzeyine ulaşır ve böylece terapötik etki ilacın çoklu kez verilmesinden sonra başlar.

İlaçların eliminasyon hızlarına bağlı olarak değişen süreler sonunda ulaştıkları bu kararlı durum konsantrasyonuna, plato konsantrasyonu adı verilir. Ve bu süre o ilacın eliminasyon yarılanma ömrüne bağlıdır. O da yaklaşık olarak o ilacın yarılanma ömrünün 4 ila 5 katıdır. Bu yüzden de her ilacın verilme sıklığı ve buna bağlı olarak etkinliğinin başlama süresi birbirinden farklılıklar gösterebilir.

Hekim yukarıda belirtilen ve her ilaç için değişebilen sıklık sayılarını bilmek ve ona göre tedavisini planlamak zorundadır. Örneğin, 3x1 uygulamasının sabah-öğle-akşam değil, 8 sa. arayla olması gerektiğini bilmesi gibi.

Hekim, hemşire ve/veya hasta tarafından ilaçları doğru sıklıkta uygulanmaması bir “İlaç Uygulama Hatasıdır”. Bu eylem sonucu ilaç tedavi edici dozlara ulaşamayabileceği gibi, özellikle terapötik penceresi (güvenlik penceresi) dar olan ilaçlar için olası toksik etkinin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Zira vücudun attığı ilaç miktarından daha fazlası vücuda verildiği zaman, ilacın konsantrasyonu artmakta ve bu da beraberinde çeşitli komplikasyonları neden olmaktadır.



Grafik 5. Plazma ilaç düzeyleri ve güvenlik aralığı.

Yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi doz ve sıklık anlamında yapılan hatalar, plazma ilaç düzeyleri için istenen güvenli aralığın dışına çıkmasına ve bu da toksik etkilerin veya etkisizlik durumuna neden olmaktadır (Grafik 5). Her iki durum da İlaç Uygulama Hatasına girmektedir.

Doğru Zaman

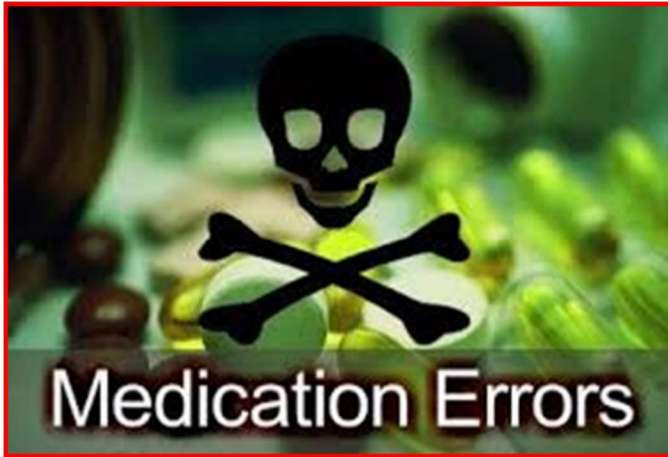
İlaçların verilmiş yolu, dozu, süresi ve sıklığı kadar verilmiş zamanı da etkilerini etkileyen önemli bir faktördür. Çünkü yapılan araştırmalar plazma protein düzeyi, midenin asit salgılama ve boşalma hızı, karaciğer veya böbrek kan akım hızı, glomerüler filtrasyon hızının gün içi farklı ritimler gösterdiğini kanıtlamıştır. Bu yüzden de ilaçların verilmiş zamanına bağlı olarak emilim, dağılım, metabolizma ve atılım hızları gün içindeki değişebilmektedir. Keza ilaçların etkinliği veya yarattığı yan etkilerin tolere edilebilmesi için aç/tok, sabah/akşam, gıdalarla olan ilişkisi önem arz etmektedir. Örneğin ağrı kesici/ateş düşürücü etkisi olan parasetamol saat 14:00'de verildiğinde, sabah 06:00'ya göre eliminasyon yarı ömrü %15 oranında azalmaktadır. Keza aminopirin akşam 20:00'de verildiğinde, sabah 08:00'e göre %20 daha yavaş atılmakta olduğu gösterilmiş.

Santral sinir sistemini uyaran kafein, efedrin gibi ilaçların gece yatarken verilmemesi, aynı şekilde uyku, uyuşukluk, sedasyon yapan ilaçlarında günde tek doz haline gece yatarken verilmesi uygundur.

Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların hastalara aç karnına verilmesi doğru iken, Nonsteroid antiinflatuvar gibi asidik ilaçların da mide-barsak mukozasına verebileceği hasar bakımından özellikle bu yönde şikâyeti olan hastalarda kesinlikle tok karnına verilmesi gerekmektedir.

• Sonuç?

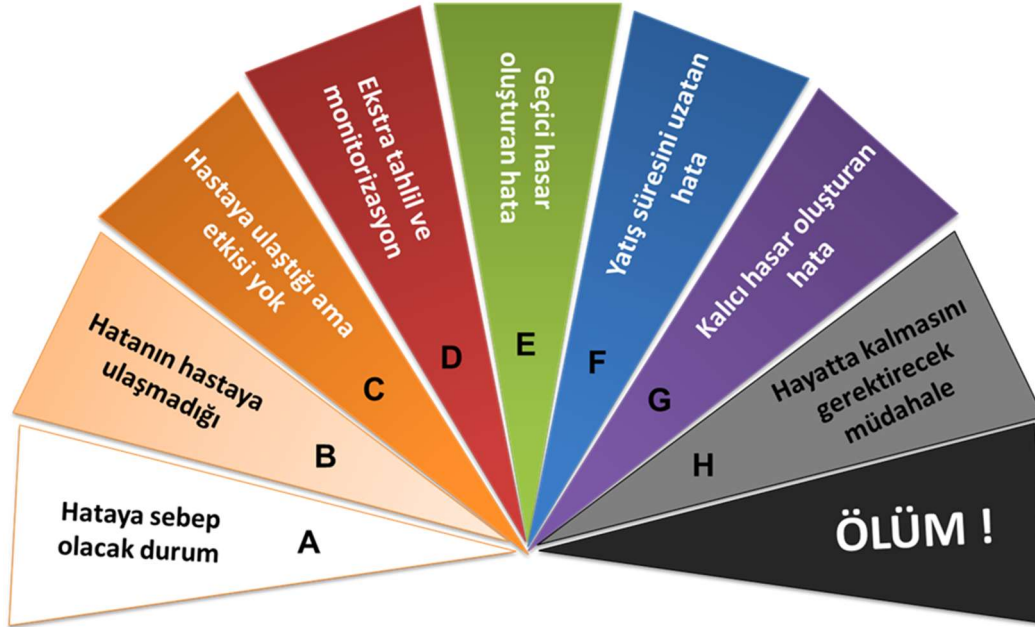
İşte yukarıda saydığımız dikkat edilmesi gereken tüm bu uyarılara ve 6 Doğru kuralına dikkat edilmediğinde sonuç maalesef kaçınılmaz oluyor. Ve sonuç; yabancı dilde "Medication Errors" diye tabir edilen "İlaç uygulama Hatası" (Resim 5).



Resim 5. İlaç Uygulama Hatası, tüm Dünyada kabul edilen İngilizce tanımlamasıyla "Medication Errors". İlaçların neden olduğu önlenebilir ilaç uygulama hataları.

İLAÇ UYGULAMA HATASININ SINIFLANDIRILMASI VE SONUÇLARI

İlaç Uygulama Hatasının tüm Dünya’da kabul edilen ortak bir sınıflandırması mevcuttur. Bu sınıflandırmaya göre hatalar, hataya sebep olabilecek durumlardan ölüme kadar giden geniş bir yelpazede tanımlanmıştır (Resim 6).



Resim 6. İlaç Uygulama Hata sınıflandırılması.

Buradaki sınıflandırmayla ilgili bazı örnekler verelim;

Örneğin, hekimin yazdığı bir order sonrasında hastane eczanesinde, eczacı veya eczacı teknisyeni A ilacı yerine, yanlışlıkla B ilacına eli uzanıyor ve hemen orada fark edip hatasını düzeltmesi bir İlaç Uygulama Hatası olarak kabul edilir ve sağlık çalışanının niye böyle bir hareket yaptığının irdelenmesi istenir. Çünkü burada hataya sebep olabilecek bir durum olduğu kabul edilir (“A”). Bu hata ne olabilir? İsim, şekil veya ambalaj yönünden bir benzerlik varsa eczane raf sisteminde onu uygun değişiklik veya uyarı mekanizmasının devreye sokulması istenir (Resim 7).



Resim 7. Şekil yönünden birbirine çok benzeyen iki farklı ampül İlaç Uygulama Hatasına neden olabilir.

Yine hekimin yazdığı ama kliniğe uygulanmak üzere yanlış bir ilacın gönderildiği ve bu yanlış ilacın hemşire tarafından fark edilmesi de “B” şıkında tanımlanan hataya bir örnektir. Burada hata olmuş ama hastaya ulaşmamıştır.

Yukarıdaki örnekten yola çıktığımızda, hemşire söz konusu yanlış ilacı fark etmeyip, hastaya uygulandığı durumda artık hata hastaya ulaşmış durumdadır. Böyle bir hata sonrası eğer hastada herhangi bir sıkıntı oluşmamış ise bu olay “C” kategorisi olarak sınıflandırılmaktadır. Hastada bir hasar olup-olmadığı için ekstra tahlil ve monitorizasyon gerekiyorsa “D”, geçici bir hasar oluşmuşsa da “E” olarak sınıflandırılır. Bu hata hastanın hastanede yatış süresinde uzamaya yol açıyorsa “F”, kalıcı bir hasar meydana getirmişse de “G” şeklinde kategorize edilmektedir. İlaç Uygulama Hatası sonrası hastaya kardiyopulmoner resultasyon gibi hayatta kalmasını gerektirecek bir müdahale gerekiyor veya hata hastanın ölümü ile sonuçlanıyorsa son basamak olan “H” sınıflandırılması yapılmaktadır.

İLAÇ UYGULAMA HATASI NASIL TESPİT EDİLİR VE NE YAPILMALI?

İlaç Uygulama Hatası konusunda “Ne yapılmalıdır?” sorusunun altında yatan en önemli ilke öncelikle var olan hatayı tespit etmekten geçiyor. Zira tespit edemediğin bir sorunu çözmek imkânsızdır. Bunun için de en doğru yol mevcut hataların raporlanmasını sağlayacak bir yapının kurgulanıp, hayata geçirilmesi. O yüzden de öncelikle, hataların kişiler üzerinden değil, ilaç yönetim sürecindeki aksaklıklardan kaynaklandığını kabul etmek ve sahadaki bu problemlerin bildirilmesine yönelik bir sistem oluşturmak temel prensip olmalıdır.

• Peki, bu sistem nasıl olmalı?

Cevap basit, ilaç yönetim sistemindeki tüm basamakları ve paydaşları içeren bütüncül bir yapının prosedür, talimat ve formlar üzerinden oluşturulması (Resim 8), bu sayede tüm kurum ve kuruluşlarda ortak yönde hareket eden bir süreç akışı ile sistemin düzgün bir şekilde yürütülmesi sağlanabilir.

UÜ-SK İLAÇ UYGULAMA HATASI BİLDİRİM PROSEDÜRÜ
Dok.Kodu : PR-IYK-03 İlk Yay.Tarihi : 05 Nisan 2010
Rev.No : 01 Rev.Tarihi : 06 Haziran 2013

1. Amaç:
Bu prosedürün amacı, UÜ-SK'da oluşan ilaç uygulama hatalarının zaman içinde kayıt altına alınmasına, izlenmesi ve analiz edilmesini sürecin geliştirilerek ilaç hatalarının önlenmesine yönelik faaliyetlerin gerçekleştirilmesi için bir yöntem belirlemektir.

2. Kapsam:
Bu prosedür, UÜ-SK'da bulunan tüm klinik ve ameliyathaneler için geçerlidir.

3. Sorumlular:
Tüm klinik, yoğun bakım ve acilde görev yapan uzman hekim, araştırma görevlisi, hemşireler ve eczacılar bu talimatın uygulanmasından sorumludur.

4. İlgili Dokümanlar:
• FR-IYK-01 Sözlü ve Telefonla Hekim Talimatları Formu
• FR-IYK-02 Order/İlaç Uygulama Formu
• FR-HAB-03-XXX AD/BD'larına Özgü Hizmet Formları
• FR-IYK-04 Kontrolde Tadı İlaç İstek Formu
• FR-IYK-10 Yüksek Riskli İlaçlar Listesi
• FR-IYK-11 Sözel veya Yazılı Olarak Karşılabilir İlaçlar Listesini
• FR-IYK-16 Pediyatrik Hasta İlaç Dozları

UÜ-SK YÜKSEK RİSKLİ İLAÇLARIN YÖNETİMİ TALIMATI
Dok.Kodu : TA-IYK-08 İlk Yay.Tarihi : 17 Mayıs 2010
Rev.No : 01 Rev.Tarihi : 06 Haziran 2013 Sayfa 1 / 2

1. Amaç:
Bu talimat, UÜ-SK'da yüksek riskli ilaçların (YRI) doğru stoklanması, paketlenmesi, hazırlanması ve uygulama sırasında dikkat edilecek kurallar için standart bir yöntem belirlemek amacıyla hazırlanmıştır.

2. Kapsam:
Bu talimat, UÜ-SK'da bulunan tüm klinik ve ameliyathaneler için geçerlidir.

3. Sorumlular:
Tüm klinik, yoğun bakım ve acilde görev yapan uzman hekim, araştırma görevlisi, hemşireler ve eczacılar bu talimatın uygulanmasından sorumludur.

4. İlgili Dokümanlar:
• FR-IYK-01 Sözlü ve Telefonla Hekim Talimatları Formu
• FR-IYK-02 Order/İlaç Uygulama Formu
• FR-HAB-03-XXX AD/BD'larına Özgü Hizmet Formları
• FR-IYK-04 Kontrolde Tadı İlaç İstek Formu
• FR-IYK-10 Yüksek Riskli İlaçlar Listesi
• FR-IYK-11 Sözel veya Yazılı Olarak Karşılabilir İlaçlar Listesini
• FR-IYK-16 Pediyatrik Hasta İlaç Dozları

UÜ-SK ORDER VERME TALIMATI
Dok.Kodu : TA-IYK-01 İlk Yay.Tarihi : 05 Nisan 2010
Rev.No : 03 Rev.Tarihi : 06 Haziran 2013 Sayfa 1 / 3

1. Amaç:
Bu talimat, UÜ-Sağlık Kuruluşlarında tek tip order verilmesini sağlamak için hazırlanmıştır.

2. Kapsam:
Bu talimat UÜ-Sağlık Kuruluşlarında verilen orderin düzenlenmesi ile ilgili uygulamayı kapsamaktadır.

3. Sorumlular:
Tüm klinik, yoğun bakım ve acilde görev yapan uzman hekim, araştırma görevlisi, hemşireler ve eczacılar bu talimatın uygulanmasından sorumludur.

4. İlgili Dokümanlar:
• FR-IYK-01 Sözlü ve Telefonla Hekim Talimatları Formu
• FR-IYK-02 Order/İlaç Uygulama Formu
• FR-HAB-03-XXX AD/BD'larına Özgü Hizmet Formları
• FR-IYK-04 Kontrolde Tadı İlaç İstek Formu
• FR-IYK-10 Yüksek Riskli İlaçlar Listesi
• FR-IYK-11 Sözel veya Yazılı Olarak Karşılabilir İlaçlar Listesini
• FR-IYK-16 Pediyatrik Hasta İlaç Dozları

Resim 8. Hastane İlaç Yönetimi içerisindeki prosedür ve talimatlar.

İlaç Uygulama Hatasının tespiti ve bildirilmesine yönelik olarak ise Hastane İlaç Yönetimi içerisindeki prosedür (İlaç Uygulama Hatası Bildirim Prosedürü vb.), talimat (Order Verme Talimatı, Hastaların Yanlarında Getirdikleri İlaçların Saklanması ve Uygulanması Talimatı, Yüksek Riskli İlaçların Yönetimi Talimatı vb.) ve formların (İlaç Uygulama Hata Bildirim Formu) gerçekleştirilecek eğitimler ile tüm paydaşların bilgilendirilmesi, akabinde de sağlık çalışanlarının gerçekleşen hataları bildirmesi yönünde cesaretlendirilmesinin sağlanması gerekmektedir (Resim 9 ve 10).

4.13 İlaç Yönetimi ve Kullanımı Süreci					
4.13.1.Planlar / Prosedürler					
Antineoplastik Kemoterapi Hazırlama ve Uygulama Prosedürü	PR-İYK-01	05.04.2010	R 3	02.08.2017	Sadece Webten Yayın
Hastalara İlaç Temini ve Uygulanması Prosedürü	PR-İYK-02	05.04.2010	R 4	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
İlaç Uygulama Hatası Bildirim ve Önleme Prosedürü	PR-İYK-03	05.04.2010	R 3	24.09.2018	Sadece Webten Yayın
İlaç Stok Yönetimi Prosedürü	PR-İYK-04	05.04.2010	R 6	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
4.13.2.Talimatlar					
Order Verme Talimatı	TA-İYK-01	05.04.2010	R 5	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
Hastaların Yanlarında Getirdikleri İlaçların Saklanması ve Uygulanması Talimatı	TA-İYK-02	05.04.2010	R 4	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
İlaçların Saklanması Talimatı	TA-İYK-03	17.04.2010	R 4	24.05.2021	Sadece Webten Yayın
Narkotik ve Psikoaktif İlaçların Saklanması, Dağıtım ve Uygulanması Talimatı	TA-İYK-04	17.05.2010	R 4	24.05.2021	Sadece Webten Yayın
Araştırma Kapsamında Kullanılan İlaçların Saklanması ve Kullanımı Talimatı	TA-İYK-05	17.04.2010	R 2	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
İlaçların Toplanması,Geri Gönderilmesi ve İmhası Talimatı	TA-İYK-06	17.04.2010	R 3	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
İlaç Advers Etkilerinin İzlenmesi Talimatı	TA-İYK-07	17.04.2010	R 4	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
Yüksek Riskli İlaçların Yönetimi Talimatı	TA-İYK-08	17.04.2010	R 3	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
Etiketleme Talimatı	TA-İYK-09	17.04.2010	R 2	13.02.2020	Sadece Webten Yayın
4.13.3.Kılavuzlar					
Antineoplastik İlaç Hazırlama, Sulandırma ve Saklama Kılavuzu	KLK-İYK-KT	17.05.2010	1	02.08.2017	Sadece Webten Yayın
4.13.4. Formlar					
Sözlü ve Telefonla Hekim Talimatları Formu	FR-İYK-01	05.04.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Order-ilaç Uygulama Formu	FR-İYK-02	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
İlaç Uygulama Hata Bildirim Formu	FR-İYK-03	17.05.2010	R 1	23.11.2016	Sadece Webten Yayın
Narkotik Ve Psikoaktif İlaç İstek Formu	FR-İYK-04	17.05.2010	R 2	07.02.2020	Sadece Webten Yayın
İlaç / Tibbi Sarf Kabul Formu	FR-İYK-05	17.05.2010	R 2	13.01.2020	Sadece Webten Yayın
İlaç Malzeme Geri Toplama Formu	FR-İYK-06	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Antibiyotik İstem Formu	FR-İYK-07	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Soğukta Saklanması Gereken İlaçlar Listesi	FR-İYK-08	17.05.2010	R 2	15.10.2019	Sadece Webten Yayın
Yüksek Riskli İlaçlar Listesi	FR-İYK-10	17.05.2010	R 2	24.05.2021	Sadece Webten Yayın
Sözel, Yazılı ve Görünüşte Karşılabilir İlaçlar Listesi	FR-İYK-11	17.05.2010	R 2	14.10.2020	Sadece Webten Yayın
Kemoterapötik İlaç Teslim Formu	FR-İYK-13	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Merkezi Hazırlama Ünitesinden Uygulama Alanına Kemoterapötik İlaç Taşıma Formu	FR-İYK-14	17.05.2010	R 1	15.03.2019	Sadece Webten Yayın
Merkezi Kemoterapötik İlaç Hazırlama Ünitesi Kalibrasyon Çizelgesi	FR-İYK-15	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Pediyatrik Hasta İlaç Dozlar	FR-İYK-16	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
İlaç Sulandırma Ünitesi Teslim Formu	FR-İYK-18	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Acil ve Bulundurulması Gereken İlaçlar Listesi	FR-İYK-20-XXX	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Kliniklere Özgü İlaç Sulandırma Tabloları	FR-İYK-21-XXX	17.05.2010	R 0		Sadece Webten Yayın
Radyoloji AD İlaç Teslim Ve İade Tutanağı	FR-İYK-28	12.12.2011	R 0		Sadece Webten Yayın
Mor ve Turuncu Reçeteye Tabi İlaç Listesi	FR-İYK-32	24.04.2012	R 0		Sadece Webten Yayın
Narkotik ve Psikoaktif İlaç Listesi	FR-İYK-33	18.04.2012	R 2	07.02.2020	Sadece Webten Yayın
Temel İlaç Listesi	FR-İYK-36	31.05.2012	R 0		Sadece Webten Yayın
Reçete Formu	FR-İYK-37	22.01.2013	R 0		Sadece Webten Yayın
Hastane Eczanesine Alınması İstenen Yeni İlaç İstem Formu	FR-İYK-39	02.06.2014	R 0		Sadece Webten Yayın
İç Hastalıkları AD Hematoloji BD Cy BorD Kemoterapi Uygulama Formu	FR-İYK-41	15.06.2015	R 0		Sadece Webten Yayın

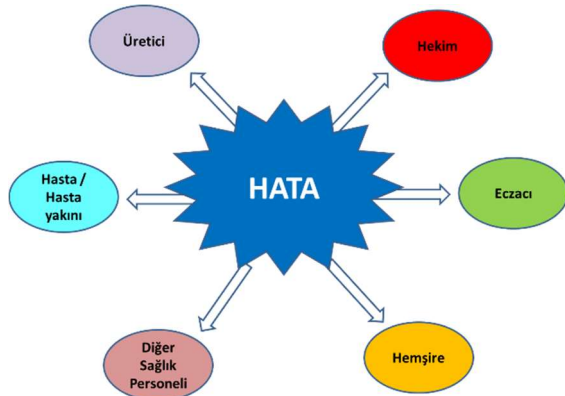
Resim 9. Hastane İlaç Yönetimi içindeki prosedür, talimat ve formlar.

UÜ-SK İLAÇ UYGULAMA HATA BİLDİRİM FORMU	
Dok Kodu : FR-İYK-03	İlk Yay.Tarihi : 17 Mayıs 2010
Rev.No : 00	Rev.Tarih :
Hasta Adı-Soyadı :	Olaya neden olan ilaçlar (dozu, verilmiş yolu, sıklığı ve hızı ile birlikte):
Protokol No :	1.....
Hasta yaşı ve cinsiyeti :	2.....
Hatanın gerçekleştiği yer :	3.....
Hatanın gerçekleştiği tarih ve saat :	
Hatanın fark edildiği tarih ve saat :	
1. İlaç Hatası Tipi: (Birini seçiniz)	2. İlaç Hatası Nedeni: (Sadece bir kategori seçin ve onun alt kategorileri uygunsa seçin)
<input type="checkbox"/> İlaçın verilmemesi <input type="checkbox"/> Yanlış Doz <input type="checkbox"/> Yanlış ilaç <input type="checkbox"/> Order edinilmiş ilaç <input type="checkbox"/> Yanlış (sıklık) <input type="checkbox"/> Yanlış hızda <input type="checkbox"/> Yanlış yoldan <input type="checkbox"/> Yanlış zamanda <input type="checkbox"/> Yanlış hastaya <input type="checkbox"/> Yanlış formülasyon <input type="checkbox"/> İlaç Alerjisi <input type="checkbox"/> Diğer (Total doz doğru)	Order <input type="checkbox"/> Yanlış/eksik order yazılması <input type="checkbox"/> Sözel ya da telefon 24 Saatlik Takip Formu <input type="checkbox"/> Orjinal order'dan <input type="checkbox"/> Tedavi planından <input type="checkbox"/> Uygulama (İlaçın verilmemesini de içerir)
3. Hastaya Etkisi:	4. İlaç Hatası Nedeni:
<input type="checkbox"/> Ters etkisi olmadı <input type="checkbox"/> Müdahaleye gerek yok <input type="checkbox"/> Ekstra laboratuvar tahlili <input type="checkbox"/> Gözlem arttırdı <input type="checkbox"/> Ekstra ilaç uygulaması	<input type="checkbox"/> Eczane <input type="checkbox"/> Farklı ilacın verilmesi <input type="checkbox"/> Bilgisayardan yanlış ilacın verilmesi <input type="checkbox"/> İlaçın gecikmesi <input type="checkbox"/> İlaçın yanlış etiketlenmesi <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> Kritik etki <input type="checkbox"/> Hemen sorumlu hekim ya da hemşire ile temas kuruldu. İlaç kesildi.

Resim 10. İlaç Uygulama Hata Bildirim Formu.

Bir kurumda İlaç Uygulama Hatalarını tespit edilmesinin en zor basamağı daha önce de belirttiğimiz gibi meydana gelen hataların bildirilmemesidir. Böyle bir durumda hata görünür olmadığı için çözüm odaklı iyileştirme faaliyetlerinin hayata geçirilmesi de o denli imkânsız olacaktır. O yüzden Resim 10'da da görüldüğü gibi hata yapan kişi/kişilerin isimlerinin yazılmadığı formlar oluşturmak ve kuruma “Kişi değil, sistem” algısını iyi vermek gerekir. Bundan sonraki aşama ise gelen İlaç Uygulama Hata Bildirim Formlarını Hastane İlaç Yönetimi içindeki tüm paydaşların olduğu (İdare, Hekim, Eczacı, Hemşire) bir kurulda tek tek değerlendirilmesi ve olay bazlı inceleme sonrası aynı hatanın tekrarlanmaması adına düzeltici faaliyetlerin planlanması olmalıdır.

Sonuçta İlaç Uygulama Hatasının meydana gelmesinde birçok taraf vardır. Bundan dolayı da düzeltici faaliyetlerin etkin bir şekilde önlenebilmesi için tüm bu tarafları gözetken ve içine alan sistematik bir yapı kurulmalıdır (Resim 11).



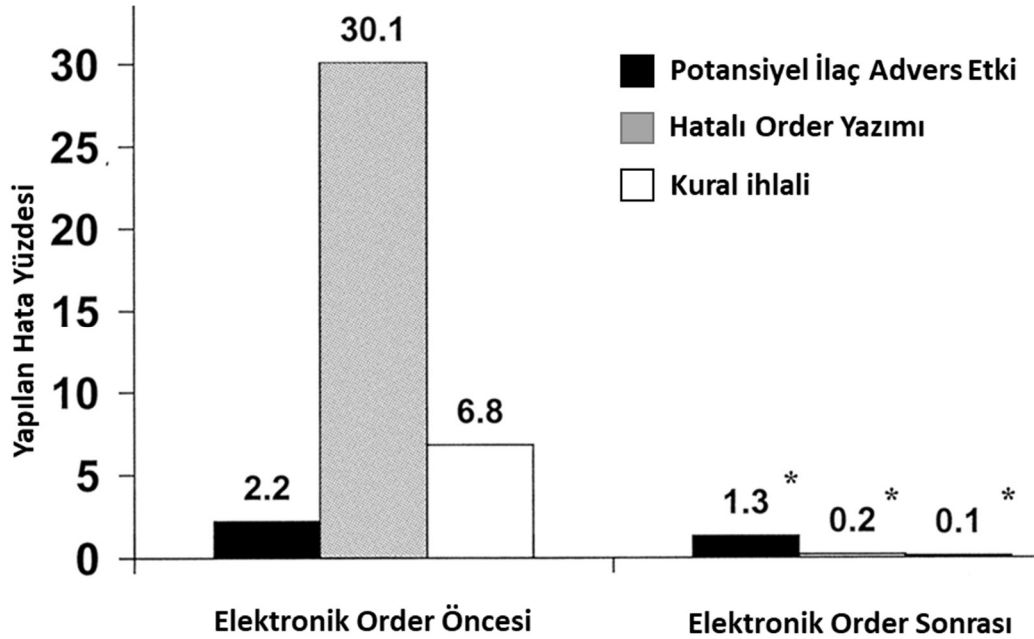
Resim 11. İlaç Uygulama Hatasına neden olabilecek sorumluluk sahibi taraflar.

Bu anlamda da yukarıda gördüğümüz tüm paydaşların üzerine düşen bir takım görev ve sorumluluklar mevcuttur. Biz burada kurum ve hekim tarafında neler yapılmalı, nelere dikkat edilmeli kısmına odaklanmaya çalışacağız.

– Kurumun Yapması Gereken

Sağlık kuruluşunun bu konudaki en önemli sorumluluğu etkin bir Hastane İlaç Yönetim Sistemi kurmak ve bunun sürdürülebilir bir yapı haline getirmektir. Sistemin ana esaslarına da önceki sayfalarımızda detaylı bir şekilde değinmiştik.

İlaç Uygulama Hatalarının önlenmesi anlamında kurumun yapması gereken en öncelikli faaliyetlerin başında order/reçetenin bilgisayarlı bir sistem üzerinden yazılmasını sağlayacak altyapıyı sağlanması gelmektedir. Yabancı dilde “Computerised Physician Order Entry” olarak tanımlanan ve kısaca CPOE olarak adlandırılan bu sistem üzerinden yapılan birçok çalışmada İlaç Uygulama Hatalarının çok ciddi bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Hernandez ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada, hekim kaynaklı order/reçete yazım hatalarının %30.1’den, %2.4’e gerilediği gösterilmiş. Yine van Doormal ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada hekim kaynaklı order hatalarının %63.3’ten %18.8’e gerilediği tespit edilmiştir. Grafik 6’da da Amy L ve arkadaşlarının pediatri kliniğinde gerçekleştirdikleri incelemede İlaç Uygulama Hatalarının elektronik order sonrası ne derece ciddi oranlarda azaldığı net bir şekilde ortaya koymaktadır.



Grafik 6. Elektronik order öncesi ve sonrası İlaç Uygulama Hataları.

– Hekimin Yapması Gereken

Yukarıdaki örneklerde de görüldüğü üzere İlaç Uygulama Hatalarının meydana gelmesinde ilk başlangıç noktası hekimin yazdığı order/reçete olma ihtimali oldukça yüksektir. Bu bakımdan hekimlerimizin order/reçete yazarken çok dikkatli olması ve mümkün olduğunca elektronik sistem üzerinden reçete yazmaya özen göstermelidirler (Resim 12). Zira elektronik order sayesinde hekimler, bir reçetede olması zorunlu olan tüm parametreleri yazmak ve sisteme kayıt

yapmak zorunda olduklarında yanlış veya eksik yazım gibi olası hataların engellenmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca kullanılan elektronik order hem hekime yardımcı olurken, hem de bu order üzerinden uygulama yapacak olan hemşirenin de hatalı veya eksik uygulama riskini en az seviyeye indirmektedir. Üstelik resimde de görüldüğü gibi elektronik order hekime hasta ile ilgili bilinmesi gereken birçok detay bilginin de görülmesini sağlamaktadır.

The screenshot displays the Avicenna HBYS medical software interface. The window title is "Avicenna HBYS" fcoskun & MRKZ " U.Ü.SAĞLIK UYG.VE ARAŞ.MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜ - [W0EU2110-14/02/2008]". The interface shows a "Doktor Order" for a patient named "ERKEK 74 Yaş 2 Aylık" at "GÖĞÜS HAST.KLINİ 6021 1". The order date is "14/02/2008 17:28" and the doctor is "ARZU ERTEM". The order type is "Normal" and the order status is "ONAYLI".

The "ORDERLAR" section lists the following orders:

- 14/02/2008 08:27 ARZU ERTEM
- 13/02/2008 14:09 MUSTAFA KOPRUCUOĞLU
- 13/02/2008 05:22 AYŞE ERDAL
- 12/02/2008 17:50 DİLBER YILMAZ

The "İLAÇ DIŞI ORDER" section lists the following orders:

Sıra	Saat*	Not	Sıklık	Sil
1	08:27	Ağn-Sayısal Ölçek	1 X 1	
2	08:27	Ateş, Nabız, Tansiyon	4 X 1	
3	08:27	Oksijen İnhalasyonu 3lt / dk 16 st/gün gidecek	X	

The "İLAÇLARI VE İ.V. SIVILARI" section lists the following medications:

Ticari Adı	Etken Madde	Veriliş Yolu	Kullanım	Doz	Birim	Saat*	İlaç Devamı?	Özel İlaç Notu	Stok	Talep Miktarı
ATROVENT 500 MCG FLAKON		İNHALASYON	4 X 1	500	mcg	08:27	Devam		11949	4
VENTOLIN NEBULES		İNHALASYON	6 X 1	50	mg	08:27	Devam		19723	6
PULMICORT 0.50 MG/ML NEBU		İNHALASYON	4 X 2	0.5	mg	08:27	Devam		1670	8
TEOSEL 200 MG 100 ML İM		İNTRAVENÖ	2 X 1	200	mg	08:27	Devam		7995	2
ISOSOL 100 ML GARGARA		ORAL	3 X 1	100	ml	08:27	Devam		910	0
AVELOK 400 MG 250 ML SÖLUS		İNTRAVENÖ	1 X 1	400	mg	08:27	Devam		418	1
CLEXAN 40 MG/0.4 ML FLAKON		SUBKUTAN	1 X 1	40	mg	08:27	Devam		4646	1
NAC 600 EFFERVESAN TABLET		ORAL	1 X 1	600	mg	08:27	Devam		4492	1

The interface also includes a "RAPORLA" button and a "Kavdet" button. The bottom status bar shows "Count: 1" and the system time "17:26".

Resim 12. Elektronik order örneği.

Aksi halde Resim 13'te görüldüğü gibi yazılan order/reçetelerden kaynaklı hata oranı ciddi derecede fazla olacaktır. Bu tarz elle yazılan ilaçlar neticesinde order/reçete üzerinde olmazsa olmaz olan ilacın doğru adı, doz, veriliş yolu, veriliş sıklığı gibi herhangi bir parametrede yapılacak hata hastanın kaybına kadar gidebilecek kötü sonuçlar doğurabilir.

UÜ-SK ORDER FORMU					
Dok.Kodu : FR-HAB-01		İlk Yay Tarihi : 15 Mart 2006		Sayfa 1/2	
Rev. No : 02		Rev.Tarihi : 29 Kasım 2006			
Adı Soyadı : İbrahim Serdar Yaş Tarihi					
Protokol No:			Sorumlu Hekim:		
Alerji ve İlaç Hassasiyeti:			Mcbilizasyon:		
Pozisyon:					
Beslenme: Normal <input checked="" type="checkbox"/>		Özellikli: <input type="checkbox"/>		Beslenme Tedavisi: <input type="checkbox"/>	
Özellikli beslenme tanımı:					
Beslenme Tedavisi: PARENTERAL: <input type="checkbox"/>		Enteral: <input type="checkbox"/>			
Öge No	Tarih/Saat	Tanım	Veriliş Yolu	Doz	Bakım ve Takip /İmza ve Kaşe
	1-3-7	ANT/L14			
		Clexone	1x0.4cc sc		
		Cerepan	100mg 1x1p		
		Cardarone	75 1x1p		
		Diltiazem	30mg 3x1p		
		Zarit 75	1x1p		
		Pulmicort	0.5 1x2 ml		
		Queprol	75 2x1p		
		Aspirin	75 1x1p		
		Plavix	75 1x1p		
		Atorvastatin	20 1x1 ml		
		Duoacid	1x1p 1u 2.p		

Bu doküman Uludağ Üniversitesi Fıktörüğüne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz.

Resim 13. Elle yazılan ve hataya oldukça açık bir order/reçete örneği.

Elektronik order/reçete yazma imkânının olmadığı durumlarda ise hekim aşağıda belirtilen kurallara çok dikkat ederek hastasının en uygun tedaviyi almasına özen göstermelidir.

Bu kurallar;

- Hastanın medikal ve ilaç anamnezi çok iyi alınmalı
- Alerji öyküsü sorgulanmalı
- Eksiksiz order yazılmalı
- Hasta adı-soyadı
- İlacın tam adı
- Dozu
- Veriliş yolu
- Veriliş sıklığı
- Farmasötik şekli
- Standart kısaltmalar kullanılmalı

5.0 mg	5 mg
.5 mg	0.5 mg
10 U	10 Unite

KAYNAKLAR

1. AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Costs and Utilization Project, Nationwide Inpatient Sample and Nationwide Emergency Department Sample. 2008.
2. Daniel M. Study suggests medical errors now third leading cause of death in the U.S [Internet]. Johns Hopkins Medicine [erişim 15 June 2021]. May 3 2016.

https://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/study_suggests_medical_errors_now_third_leading_cause_of_death_in_the_us.

3. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf*. 2021;30(2):96-105. doi: 10.1136/bmjqs-2019-010206.
4. Hernandez F, Majoul E, Montes-Palacios C, et al. An observational study of the impact of a computerized physician order entry system on the rate of medication errors in an orthopaedic surgery unit. *PLoS One*. 2015;10:e0134101.
5. Karthikeyan M, Lalitha D. A prospective observational study of medication errors in general medicine department in a tertiary care hospital. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013;28(1):13-21. doi: 10.1515/dmdi-2012-0032.
6. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan yayıncılık; 2009.
7. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.
8. Manias E, Kusljic S, Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:1-29. doi: 10.1177/2042098620968309.
9. Patel I, Balkrishnan R. Medication error management around the globe: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72 539-45.
10. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):59-63. doi: 10.1542/peds.113.1.59.
11. Tuğlular I. Biyoçeşneğerlilik ve Faz 1 Çalışmaları ve Etik Değerlendirme Açışından Yaklaşım. 30-31 Ekim 2014, İstanbul.
12. van Doormaal JE, van den Bemt PM, Zaal RJ, et al. The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16:816-25.
13. Yaşlı Bakım İlke ve Uygulamaları. [İnternet]. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Bakım Fakültesi [erişim 15 June 2021]. https://cdn-acikogretim.istanbul.edu.tr/auzefcontent/21_22_Guz/yasli_bakim_ilke_ve_uygulamaları/index.html.

TANIMLAR VE İLİŞKİLİ KAVRAMLAR

• Akılcı ilaç kullanımı (AİK)

İlk kez 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; “kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri” olarak tanımlanmıştır.

DSÖ, ‘İyi Reçete Yazma Rehberi’nde akılcı ilaç seçiminde 4 ölçüt belirlemiştir. Bunlar;

1. Etkinlik: İlaç istenen etkiyi gösterebilir olmalıdır. Reçete edilmesi düşünülen ilacın etkinliğine ilişkin kanıtlar olmalıdır.
2. Güvenlilik: İlaçların istenmeyen etkileri kabul edilebilir olmalıdır Öngörülen tedavi süresince, özellikle kronik kullanımda, kullanılması düşünülen ilacın advers etkileri bilinmelidir. Hastanın aldığı risk değerlendirilmelidir.
3. Uygunluk: İlaç kolayca kullanılabilir formda olmalıdır. Reçete edilmesi düşünülen ilacın verilmiş yolunun hasta için uygun olup olmadığı, kullanım sıklığının hasta lehine daha zahmetsiz olması, hastanın yaşadığı bölgede bulunabilirlik gibi ilaca erişimin önünde güçlüklerin bulunmaması, kontrendikasyonlarının yok ya da az olması, ilaç-ilaç etkileşimi ve ilaç-besin etkileşimi gibi potansiyel sorunlarının az olması ve özel hasta gruplarında kullanım kolaylığının bulunması açısından değerlendirilmelidir.
4. Maliyet: İlacın hastaya günlük ve toplam maliyeti düşük olmalıdır. Tedavi etmemenin işgücü kaybı vb. nedeniyle toplumsal maliyeti olup olmadığı ve komplikasyon geliştiğinde maliyetin nasıl etkilenebileceği değerlendirilmelidir.

Bunları gözönünde bulundurarak AİK’ni aşağıdaki şekilde de tanımlayabiliriz;

AİK; uygun endikasyonda, hastanın klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; ‘etkinlik-güvenlilik-uygunluk-maliyet’ özellikleri dikkate alınarak uygun ilacın, uygun yolla, uygun dozda, uygun sürede kullanıldığı ve hasta uyuncunun sağlandığı tedavi şeklidir.

• Akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK)

Kısaca, AİK ilgili aşamaların bir veya birkaçını karşılamayan durumlar olarak tanımlanmaktadır. AOİK dünya çapında büyük bir sorundur. DSÖ, tüm ilaçların yarısından fazlasının uygunsuz şekilde reçete edildiğini, dağıtıldığını veya satıldığını ve tüm hastaların yarısının bunları doğru şekilde almadığını tahmin etmektedir.

• AİK paydaşları

Hekim ve reçete yazdığı hasta yanısıra ilacı temin eden ve reçeteyi tarif eden eczacı, ilacı uygulayan hemşire, diğer sağlık personeli, hasta yakınları, geri ödeme kurumu (Sosyal Güvenlik Kurumu, SGK), medya, meslek odası, sivil toplum kuruluşları, sağlık otoritesi (Sağlık

Bakanlığı), ilaç endüstrisi ve akademi (üniversiteler) AİK'nın paydaşlarıdır. Paydaşların herbirinin AİK ile ilişkili sorumlulukları vardır.

• Hekimin sorumlulukları

AİK ile ilişkili en önemli sorumluluk reçeteyi yazan hekimindir. Hekimin sorumlulukları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akılcı ilaç kullanımında hekimin sorumlulukları

Hekimin sorumlulukları
<ul style="list-style-type: none">- Hastaya doğru tanı konulmalı- Tedavi hedefleri belirlenmeli- Hastanın komorbid hastalıkları, alışkanlıkları ve kullandığı diğer ilaçlar sorgulanmalı- Değişik seçenekler içerisinde etkinliği kanıtlanmış güvenilir tedavi seçilmeli- Nonfarmakolojik tedavi (yaşam tarzı değişikliği) önerileri yapılmalı- İlaç-ilaç etkileşimleri ve gıda-ilaç etkileşimleri gözönüne alınmalı- Uygun reçete yazılmalı- Bu süreçte güncel tanı ve tedavi kılavuzları esas alınmalı- Hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlanmalı- Hasta ve hasta yakınları tedavi hakkında bilgilendirilmeli- Hastanın uyuncu ve ilaç advers etkileri izlenmeli ve değerlendirilmeli- Tedavinin etkinliği izlenmeli, duruma göre doz artırımı yapılmalı veya tedavinin sonlandırılmasına karar verilmeli

• AOİK örnekleri ve sonuçları

AOİK örnekleri Tablo 2'de ve AOİK'nın neden olduğu olumsuzluklar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akılcı olmayan ilaç kullanımı örnekleri

Uygun olmayan ilaç kullanımı şekilleri
<ul style="list-style-type: none">- Endikasyonu olmadan ilaç kullanılması- İlaçların uygun olmayan yol, doz ve süre uygulanması- Gereksiz yere çoklu ilaç kullanımı- Gereksiz yere antibiyotik kullanılması- Gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanılması- Gereksiz ve uygunsuz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanılması- İlaç-ilaç etkileşimleri ve gıda-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi- Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz seçimi- Klinik kılavuzlara uygunsuz tedavi seçimi- Hekim önerisi dışında, kişinin kendi kendine karar vererek ilaç kullanması- Süresi geçmiş ilaçların kullanılması

Tablo 3. Akılcı olmayan ilaç kullanımının olumsuz sonuçları.

Akılcı olmayan ilaç kullanımının olumsuz sonuçları
<ul style="list-style-type: none">- Tedavide başarısızlık- Yan etki görülme sıklığında artış- İlaçlara karşı direnç/tolerans gelişmesi- İlaç-ilaç etkileşimi, gıda-ilaç etkileşimine bağlı olumsuzluklar- Hastaların tedaviye uyumunda azalma- Tedavi süresinin uzaması- Tedavi maliyetinde artış- Hasta açısından gereksiz tedavi maliyeti, işten kalma ve kazanç kaybı gibi ekonomik zararlar- İlaç intoksikasyonu, ilaç bağımlılığı riskinde artış- Tedavide başarısızlıktan dolayı uygun olmayan tedavi yöntemlerine yönelme

DSÖ verilerine göre antimikrobik ilaçlara direnç gelişimi açısından; malarya için 92 ülkenin 81'inde klorokin direnci, tüberküloz için %2-40 primer çoklu ilaç direnci, gonore için %5-98 penisilin direnci, şigeloz için %10-90 ampisilin direnci ve %5-95 trimetoprim-sülfametoksazol direnci geliştiğini bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada polikliniklerde yazılan reçetelerde en az bir hata saptanma oranı; %21, ayaktan hemodiyaliz merkezlerinde reçeteleme hatası yapılan hasta oranı; %9.7, ayaktan kemoterapi merkezlerinde hatalı uygulama yapılan doz oranı; %3 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre sağlık harcamalarının 2013 yılı itibariyle yaklaşık %25.9'unun ilaç harcamalarına ayrıldığı, bu oranın Avrupa ülkelerinde %10-15 ve gelişmekte olan ülkelerde ise %20-40'larda olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de uygunsuz ve gereksiz ilaç kullanımı halk sağlığını etkileyen ciddi bir sorun olup hasta için oluşturduğu olumsuzluklar dışında büyük maliyetlere de neden olmaktadır. AİK'nın sağlanması konusunda farkındalığın oluşturulması ve toplum bilincinin artırılmasında hekim, eczacı, hemşire, diğer sağlık personeli, medya, sağlık otoritesi sorumluluk almalıdır.

AİK'nın amacı; özetle hasta ve toplum için sağlık hizmet kalitesini artırmak yanısıra tedavi maliyetlerini de azaltmaktır.

İÇ HASTALIKLARINDA AİK

İç Hastalıkları çok geniş bir hasta popülasyonuna hitap eden bir disiplin olup AİK açısından dikkat edilmesi gereken özelliklere sahip birçok özel hasta grubunu içermektedir. Bunların başlıcaları şunlardır;

1. Yaşlılar
2. Gebeler
3. Böbrek yetmezliği olan hastalar
4. Karaciğer yetmezliği olan hastalar
5. İmmünsüpresif hastalar

Bu bölümde bu özel hasta gruplarından bir örnek olarak yaşlılarda AİK konusundan daha ayrıntılı bahsedilecektir.

YAŞLILARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Yaşlılarda kronik hastalıkların sıklığı artmakta (%70-90), geriatrik sendromlar ortaya çıkmaktadır (%30-70). Bunun sonucunda ilaç kullanım (%70-95) ve polifarmasi oranları (%35-55) artmakta, buna bağlı olarak da potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı (PUİK) (%29-55), klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşimleri (%15-30) ve advers ilaç reaksiyonları (%10-40) riskleri de artmaktadır. Yaşlılarda ayrıca ilaç kullanım hataları (%30-55) ve tedaviye uyumsuzluk oranları da (%30-75) yüksektir. Yine yaşlılık döneminde organ işlevlerinde azalma, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilgili de bazı değişiklikler olmakta ve tüm bu faktörler yaşlılarda ilaç tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle yaşlılar ilaç kullanımını açısından en büyük risk altında olan ve AİK'ndan en çok yararı görecektir hasta grubudur.

• Yaşlılık döneminde ilaç farmakokinetiğinde oluşan başlıca değişiklikler

– **Emilim:** Tükrük salgısı ve mide asit salgısı azalır (ilaç çözünmesi etkilenebilir), gastrointestinal motilite azalır, mide boşalma süresi uzar (ilaç emilim hızı azalır), ince barsak villus atrofi gelişir (ilaç emilim yüzeyi azalır), demir, kalsiyum, vitamin B12, tiamin emilimi azalır (doz artırılması gerekebilir).

– **Dağılım:** Yaşlılarda kas kitlesi ve vücut su miktarında azalma, yağ kitlesinde göreceli bir artış vardır, buna bağlı olarak suda iyi çözünen ilaçların dağılım hacmi azalır, yağda eriyen ilaçların etki süreleri uzar. Ayrıca yaşlılık dönemindeki akut ve kronik hastalıklar serum albümin düzeylerini azaltır, ilaçların proteinlere bağlanmaları azalır, serbest formları artar. Örneğin; propranolol, nifedipin, diltiazem, verapamil, kinidin, amiodaron, varfarin, cisplatin, naproksen, glipizid, amitriptilin, fluoksetin, ketokanazol, fenitoin, haloperidol gibi ilaçların advers/toksik etki görülme sıklığı artabilir (doz azaltmak gerekebilir).

– **Metabolizma:** Yaşlılarda karaciğer kitlesinde azalma, karaciğer kan akımında azalma (%12-40 oranında) ve hepatik enzim aktivitesinde azalma olur. Bunun sonucunda karaciğerde ilk geçişte hızlı metabolize olan ilaçların metabolizması azalır, yavaş metabolize olan ilaçların metabolizması artar. Örneğin; teofilin, propranolol, verapamil, meperidin, nitrat, asetaminofen, fenitoin, varfarin, trisiklik antidepressanlar gibi ilaçların metabolizması azalır (%20-40), klordiazepoksid, midazolam triazolam, nöroleptikler gibi ilaçların ise yarı ömrü uzar, advers etki riski artar.

– **Atılım:** Yaşlılarda böbrek kan akımı, glomerül sayısı, glomerüler filtrasyon hızı ve tübüler sekresyon azalır. Bu azalmış böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak ilaç atılımı da azalır. Örneğin; amikasin, gentamisin, kaptopril, enalapril, digoksin, amilorid, hidroklorotiyazid, triamteren, lityum, ranitidin gibi ilaçların böbreklerden atılımı azalır, ilaç yarı ömrü uzar, advers/toksik etki görülme riski artar.

• Yaşlılık döneminde ilaç farmakodinamiğinde oluşan başlıca değişiklikler

Yaşlılarda dokulardaki reseptör sayısı, ilaçların reseptöre afinitesi, sinyal ileti mekanizması ve homeostatik regülasyonda değişiklikler oluşabilir, β -reseptör aracılı yanıt, adozin A1 reseptör aktivitesi, MSS'ndeki kolinerjik nöronlar ve reseptörlerinin sayısı, dopaminerjik nöronlar ve D2 reseptörlerinin sayısı azalır. Örneğin; benzodiazepinler, lityum, nöroleptikler, anestezikler, antikolinerjiklere duyarlılık artar (nöroleptik ilaçlara bağlı ekstrapiramidal belirtiler, deliryum ve postural hipotansiyon gibi advers etkiler görülebilir). Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı hipotansif ve bradikardik etki artar, β -blokerlerin hipotansif etkisi ve diüretiklerin etkisi azalır.

Bu bölümde AİK açısından yaşlılarda ilaç kullanımını ile ilişkili risklerden bahsedilecektir.

• **Polifarmasi:** Yaşlılarda kullanılan ilaç sayısı ve polifarmasi oranları artmıştır. Polifarmasinin farklı tanımları olmakla beraber en yaygın kullanılan tanımı; günlük 5 veya daha fazla ilacın kullanılmasıdır. Günlük 10 veya daha fazla ilacın kullanılması ise hiperpolifarmasi veya aşırı polifarmasi olarak tanımlanmaktadır. Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran yaşlılarda yaptığımız bir çalışmada hastaların %95.1'i en az bir ilaç kullanmaktaydı ve polifarmasi oranı ise %49.4 idi. Polifarmasi oranları; Türkiye'de huzurevlerinde yapılan bir çalışmada %59.6, Norveç'te hastaneye başvuran hastalarda yapılan

bir çalışmada %47, İtalya'da dahiliye kliniklerine kabul edilen hastalarda %51.9 olarak bildirilmiştir.

• **İlaç kullanım hataları:** Yaşlılarda hastaya bağlı ilaç kullanım hataları artmıştır. İhmal hataları, dozaj hataları ve yanlış ilaç hataları şeklindeki tedavi uyumsuzlukları sıklıkla bildirilen ilaç kullanım hatalarıdır. Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran yaşlılarda yaptığımız bir çalışmada hastaların %54.2'sinde ilaç kullanım hatası saptanmış olup en yaygın ilaç kullanım hataları; doz atlama hataları (%36.5) ve yanlış zaman hataları (%28.5) idi ve bu hatalar polifarmasi hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada yaşlı hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 hafta içinde ilaç tedavisine uyumsuzluğu %30.6 olarak bulunmuştur. İspanya'da yapılan bir çalışmada hastaların %75'i bir yıllık sürede ilaç kullanım hatası bildirmiştir.

• **Olumsuz ilaç-ilaç etkileşimleri:** Yaşlılarda klinik olarak olumsuz ilaç-ilaç etkileşimleri riski artmıştır. Örneğin; varfarin ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya amidaronun birlikte kullanılması gastrointestinal kanama riskinde, iki farklı antikolinergik ilacın birlikte kullanılması kognitif bozulma riskinde, antidepresanlar, antipsikotikler ve benzodiyazepinlerden 3 farklı ilacın birlikte kullanılması düşme riskinde artışa neden olur. Sırbistan'dan bildirilen bir çalışmada potansiyel uygunsuz reçete saptanan hastalarda %27.9 oranında önemli ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmiştir.

• **Advers ilaç reaksiyonları:** Yaşlılarda advers ilaç reaksiyonları artmıştır. Bir metaanalizde yaşlı hastalarda hastaneye yatışların %8.7'sinin advers ilaç nedeniyle olduğu ve en sık sorumlu ilacın da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olduğu bildirilmiştir.

• **Potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı (PUİK):** Yaşlılarda aynı endikasyon için daha güvenli ve daha etkili alternatif tedavilere ait kanıtların varlığında, advers etki riskinin klinik yararından daha fazla olması nedeniyle kullanılmaması gereken ilaçlardır. Bunun için çeşitli kriterler oluşturulmuştur. Bunların içinde Beers kriterleri ve STOPP/START kriterleri en yaygın kullanılanlarıdır. 2015 Beers kriterlerine göre PUİK oranları Çin'de geriatri kliniğine yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada %53.5, Ürdün'de dahiliye ve cerrahi servislerine yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada %29.3 bulunmuştur. Bu 2 çalışmada da en yaygın PUİK; proton pompa inhibitörlerinin uygunsuz kullanımı olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde Akademik Geriatri Derneği Akılcı İlaç Çalışma Grubunun bu mevcut kriterlerden yararlanarak ülkemizde mevcut ilaçlar da gözönünde bulundurarak hazırladığı, ülkemiz koşullarına uygun TIME-to-START (yaşlıda kullanılması genelde veya bazı durumlarda özellikle yararlı olan ancak klinik pratikte sıklıkla kullanılmayan ilaçlara ait kriterler) ve TIME-to-STOP (yaşlıda kullanılması genelde veya bazı durumlarda uygun olmayan ancak klinik pratikte sıklıkla yanlış kullanılan ilaçlara ait kriterler) kriterleri Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

– **TIME-to-START Kriterleri:** Bu grup ilaçların, kriter içeriğindeki durumlarda kullanımının yaşlılarda endikasyonu ve potansiyel yararları vardır ancak klinik pratikte sıklıkla gözden kaçabilmekte veya ileri yaş nedeniyle geçerli ek bir neden olmaksızın verilmemektedir. Bu ilaçların kriter içeriğindeki durumda kullanılmaması "PUİK" olarak kabul edilmektedir.

Hekimler hastanın tüm özellikleriyle ilacın hastasındaki potansiyel yarar ve zararını, beklenen yaşam süresini ve hasta/bakımveren tercihleri doğrultusunda saptanan tedavi hedeflerini göz önünde bulundurarak karar vermelidir. Bu grup ilaçları hekimler seyrek olarak bazı olgularda kullanmamayı uygun bulabilir (Tablo 4).

Tablo 4. TIME-to-START kriterleri

A: Kardiyovasküler sistem kriterleri	
A1	Dökümanente edilmiş aterosklerotik koroner arter hastalığı (geçirilmiş akut koroner sendrom/koroner anjiyoplasti veya stentleme/koroner arter bypass greftleme/abdominal aort anevrizması), dökümanente edilmiş aterosklerotik serebrovasküler hastalık (geçirilmiş iskemik inme/GİA/ geçirilmiş karotis endarterektomi veya stentleme) veya semptomatik alt ekstremitte arter hastalığı olan hastalarda sekonder koruma amaçlı antiplatelet tedavi (aspirin veya klopidogrel) başlanması uygundur
A2	Dökümanente edilmiş aterosklerotik koroner arter hastalığı (geçirilmiş akut koroner sendrom/koroner anjiyoplasti veya stentleme/koroner arter bypass greftleme/abdominal aort anevrizması), dökümanente edilmiş serebrovasküler hastalık (geçirilmiş iskemik inme/ GİA/ geçirilmiş karotis endarterektomi veya stentleme) veya periferik arter hastalığı olan hastalarda sekonder koruma amaçlı statin tedavisi başlanması uygundur
A3	Sürekli olarak sistolik KB >160 mmHg ve/veya diyastolik KB >90 mmHg olan hastalarda antihipertansif tedavi başlanması uygundur
A4	Kronik nonvalvüler AF varlığında, CHA2DS2-VASc skoru göz önüne alınarak, OAK (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri) başlanması uygundur
A5	Sistolik kalp yetersizliği (EF ≤%40) veya ST elevasyonlu Mİ varlığında ACEİ tedavisi başlanması uygundur
A6	Sistolik kalp yetersizliği (EF ≤ %40) veya iskemik kalp hastalığı (kronik iskemik kalp hastalığında antianjinal etki/Mİ sonrası dönemde mortalite düşürücü etki nedeniyle) varlığında β-bloker tedavi (sistolik KY’de bisoprolol/uzamış salınımlı metoprolol süksinat/ karvedilol/ nebivolol; iskemik kalp hastalığında herhangi bir β-bloker) başlanması uygundur
B: Santral sinir sistemi kriterleri	
B1	Majör depresif bozukluk varlığında antidepresan tedavi başlanması uygundur
B2	Fonksiyonelliği (işlevselliği) etkileyen persistan, ağır şiddette anksiyete varlığında SSRİ (SSRİ kontrendike ise SNRI veya pregabalin) tedavisi başlanması uygundur
B3	Erken-orta evre Alzheimer hastalığında ChEi tedavisi başlanması uygundur
B4	Orta-ileri evre Alzheimer hastalığında memantin tedavisi başlanması uygundur
B5	Fonksiyonelliği (işlevselliği) etkileyen esansiyel tremoru olan hastalara propranolol veya pirimidon tedavisi başlanması uygundur
B6	Fonksiyonel (işlevsel) bozukluk ve dizabiliteye neden olan idiyopatik Parkinson hastalığı varlığında L-dopa tedavisi başlanması uygundur
B7	İdiyopatik Parkinson hastalarında açık-kapalı motor dalgalanmalar başladığında, L-dopa tedavisine MAO-B inhibitörü veya COMT inhibitörü eklenmesi uygundur
B8	Demir eksikliği ve kronik böbrek yetersizliğinin dışlandığı huzursuz bacak sendromu olan hastalarda, semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkiliyorsa, α-2-δ kalsiyum kanal blokerleri (pregabalin, gabapentin) veya dopamin agonistleri (pramipeksol/ropinirol/rotigotin) başlanması uygundur
C: Gastrointestinal sistem kriterleri	
C1	Yaşam tarzı değişikliklerine (diyet-egzersiz) yanıtız semptomatik konstipasyonu olan olgularda, fekal tıkaç dışlanarak, lif desteği (psilyum, metilselüloz, polikarbofil, buğday dekstrin) veya polietilenglikol başlanması uygundur
D: Solunum sistemi kriterleri	
D1	Hafif-orta astım veya KOAH’ı olan hastalarda düzenli inhale β-2 agonist veya antikolinerjik tedavi başlanması uygundur

D2	FEV1 <%50 olan ve oral steroid tedavisi gerektiren tekrarlayan alevlenmeleri olan orta-ağır astım veya KOAH hastalarında düzenli inhale kortikosteroid tedavisi başlanması uygundur
D3	Kronik hipoksemisi (pO ₂ ≤55 mmHg veya sO ₂ ≤%88) olan hastalarda evde sürekli oksijen tedavisi başlanması uygundur
E: Kas iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar	
E1	Günlük diyetle vitamin D alımı <800-1.000 İÜ veya elementer kalsiyum alımı <1.000-1.200 mg olan hastalarda replasman tedavisinin başlanması uygundur
E2	Dökümanite edilmiş osteoporozu olan (fragilite fraktürü ve/veya kemik mineral dansitometri T skoru [femur total, femur boyun veya lomber] <-2.5) hastalarda antirezorptif (bifosfonat, denosumab) veya anabolik ajan (parathormon analogu) başlanması uygundur
E3	Uzun süreli (beklenen süre ≥3 ay) sistemik kortikosteroid tedavisi başlanan hastalarda: i) ≥7.5 mg/gün prednizolon veya eşdeğer steroid tedavisi alacaklarda, ii) eğer T skoru <-1 ise dozdan bağımsız steroid tedavisi alacak tüm hastalarda, bifosfonat tedavisi başlanması uygundur
E4	Denosumab tedavisi sonrası uzun etkili antirezorbtif tedavi başlanması uygundur (denosumab kesilmesini takiben rebound BTM'lerde artış, KMD kaybı ve vertebral fraktür riskinde artış olur)
E5	Teriparatid tedavisi sonrası antirezorbtif tedavi başlanması uygundur
E6	Kronik aktif romatolojik hastalık varlığında hastalığı modifiye edici tedavi başlanması uygundur
E7	Metotreksat alan hastalarda folik asit desteği başlanması uygundur
E8	Tekrarlayan gut atağı olan hastalarda ksantin oksidaz inhibitörü (öncelikle allopürinol) başlanması uygundur
E9	Orta-ağır düzeydeki ağrı tedavisinde diğer analjeziklerin (parasetamol, NSAİİ veya hafif opioidler) yeterli olmadığı durumlarda güçlü etkili opioid tedavisi başlanması uygundur
E10	Kronik ağrılı olan ve uzun etkili opioid kullanan hastalarda, kaçak ağrı (breakthrough pain: aralıklarla gelen şiddetli ağrılar) varlığında tedaviye kısa etkili opioidlerin eklenmesi uygundur (şiddetli ağrının kontrol edilememe riski)
F: Endokrin sistem kriterleri	
F1	Diabetes mellitus'lu hastalarda aşikar proteinüri (>300 mg/gün) veya mikroalbuminüri (>30 mg/gün) varlığında, ACEi veya ARB tedavisi başlanması uygundur
G: Ürogenital sistem kriterleri	
G1	Prostatektominin endike olmadığı, orta-ağır (IPSS skoru) düzeyde semptomatik LUTS (alt üriner sistem semptomları) mevcut olan hastalarda α-1 reseptör blokleri kullanımı uygundur
G2	Prostatektominin endike olmadığı orta-ağır (IPSS skoru) düzeyde semptomatik LUTS (alt üriner sistem semptomları) mevcut olan hastalarda, prostat hacmi >30-40 mL ise, α-1 reseptör blokerine ek olarak 5-α- redüktaz inhibitörü tedavisi başlanması uygundur
G3	Semptomatik atrofik vajinitte, hormon-dışı tedaviler denendikten sonra, topikal vajinal östrojen tedavisi kullanımı uygundur
H: Aşılar	
H1	Yıllık influenza aşısı yapılması uygundur
H2	Pnömonokok aşısı (13 valan konjüge ve 23 valan polisakkarid aşidan herbiri için bir doz) yapılması uygundur
H3	Herpes zoster aşısı yapılması uygundur (zona infeskiyonu riskinde ve postherpetik nevralkji riskinde azalma sağlar)
H4	10 yılda bir Td (tetanoz-difteri toksoidi) yapılması uygundur
H5	Hacca gidecek olgulara meningokok aşısı yapılması uygundur
I: Suplemanlar	
I1	Malnütrisyon (MN) veya malnütrisyon riski (MNR) olan yaşlılarda beslenme danışmanlığı ve besin takviyesi diyetle alımı artırmak ve beslenme hedeflerine ulaşmak için yeterli değil ise oral nütrisyonel suplemanların (ONS) başlanması uygundur
I2	Hastanede yatan MN veya MNR olan yaşlılarda ONS başlanması uygundur (besin alımı ve vücut ağırlığını artırır, komplikasyon ve tekrar başvuru riskini azaltır)

I3	Kalça kırığı olan yaşlı hastalara postoperatif dönemde ONS başlanması (nütrisyonel durumundan bağımsız olarak) uygundur (besin alımını iyileştirir ve komplikasyon riskini azaltır)
I4	Bası yarası mevcut olan hastalarda yeterli protein ve enerji alımını sağlamak için 1.2-2 g/kg/gün protein, 30-35 kcal/kg/gün enerji hedeflenerek ONS başlanması uygundur

– **TIME-to-STOP Kriterleri:** Bu grup ilaçların, kriter içeriğindeki durumlarda kullanımı yaşlılarda ilaç-hastalık, ilaç-geriatrik sendrom ve/veya ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle yüksek advers etki potansiyeli taşımaktadır ve “PUIK” olarak kabul edilmektedir. Hekimler hastanın tüm özellikleriyle ilacın hastasındaki potansiyel yarar ve zararını ve hasta/bakımveren tercihleri doğrultusunda saptanan tedavi hedeflerini göz önünde bulundurarak karar vermelidir. Bu grup ilaçları hekimler seyrek olarak bazı olgularda kullanmayı yine de uygun bulabilir. Kullanımı tercih edildiğinde dikkatle kullanılması, advers etki varlığı açısından klinik olarak yakın izlenmesi gereken ilaçlardır (Tablo 5).

Tablo 5. TIME-to-STOP kriterleri

A: Kardiyovasküler sistem kriterleri	
A1	AF tedavisinde 1. basamakta digoksin kullanımı uygun değildir
A2	Digoksin'in 0.125 mg/gün'den yüksek dozda kullanımı uygun değildir (toksikite riski)
A3	Korunmuş (normal) EF'li kalp yetersizliği endikasyonu ile digoksin kullanımı uygun değildir
A4	Düşük EF'li kalp yetersizliğinde diltiazem veya verapamil kullanımı uygun değildir
A5	Bradikardi (<50/dak.), tip 2 kalp bloğu veya tam kalp bloğu olanlarda hız kısıtlayıcı tedavi (β -bloker, verapamil, diltiazem, digoksin) başlanması uygun değildir
A6	Kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, nefrotik sendrom veya böbrek yetersizliğinin klinik, biyokimyasal veya radyolojik bulguları olmadan ayak bileği ödemi için loop diüretik kullanımı uygun değildir (bacak elevasyonu ve/veya kompresyon çorapları genellikle daha uygundur)
A7	Özel bir endikasyon bulunmadığı halde esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta β -blokerlerin kullanımı uygun değildir (kalp bloğu riskinde artış, halsizlik-yorgunluk, seksüel disfonksiyon ve inmeden korunmada az etkinlik nedeniyle; ek olarak yaşlanmayla β -adrenerjik reseptör fonksiyonunda azalma olur)
A8	Üriner inkontinansı olanlarda esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta diüretik kullanımı uygun değildir (inkontinansı ve sıkışma hissini artırarak yaşam kalitesini bozabilir, düşmeleri artırabilir)
A9	Diğer sınıf antihipertansiflerin tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlar hariç HT tedavisinde α -1 bloker veya santral etkili antihipertansiflerin (örneğin; metildopa, rilmenidin, rezerpin) kullanımı uygun değildir (α -1 bloker antihipertansifler ile kalp yetersizliği ve kardiyovasküler olaylarda artış, ortostatik hipotansiyon, düşme, senkop, kadınlarda üriner inkontinansın kötüleşmesi; santral etkili antihipertansiflerin MSS yan etkileri, sedasyon-depresyon-parkinsonizm ve ortostatik hipotansiyon, bradikardi yan etkileri)
A10	Ortostatik hipotansiyon (sistolik KB'nda ≥ 20 mmHg düşüş veya diyastolik KB'nda ≥ 10 mmHg düşüş) olanlarda vazodilatör antihipertansiflerin (α -1 blokerler)/ nitratların kullanımı uygun değildir (ortostatik hipotansiyonda artış riski)
A11	Ortostatik hipotansiyonu/bilişsel yetersizliği (örneğin, demans) /fonksiyonel kısıtlılığı/düşük yaşam beklentisi (<2 yıl)/düşme riski yüksek olan hastalarda sıkı KB kontrolü (<140/90 mmHg) uygun değildir
A12	Sekonder faktörler dışlanmadan ve ilaç dışı yaklaşımlar uygulanmadan ortostatik hipotansiyon tedavisi için fludrokortizon kullanımı uygun değildir
A13	HT olgularında β -bloker ve verapamil/diltiazem kombinasyonu kullanımı uygun değildir (kalp bloğu riski)

A14	Serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan olgularda RAS blokeri (ACEi, ARB, direkt renin inhibitörü) veya potasyum tutucu diüretik (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) başlanması uygun değildir
A15	Serum potasyum düzeyi takip edilmeden RAS blokeri (ACEi, ARB, direkt renin inhibitörü) ve potasyum tutucu diüretiklerin (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) kombine edilmesi uygun değildir (tehlikeli hiperpotasemi riski)
A16	GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan ve serum potasyum düzeyi yakın takip edilemeyecek hastalarda, potasyum tutucu ilaçların (aldosteron antagonistleri, triamteren, amilorid, ACEİ, ARB) kullanımı uygun değildir (hiperpotasemi riski)
A17	Belirgin hipopotasemi (serum K <3.0 mEq/L), hiponatremi (serum Na <130 mEq/L), hiperkalsemi (düzeltilmiş serum Ca >10.6 mg/dL) veya gut hikayesi olan hastalarda tiazid diüretiklerinin kullanımı uygun değildir
A18	Kardiyovasküler hastalığı (ciddi HT, kalp yetersizliği veya geçirilmiş Mİ, inme) olan olgularda NSAİİ kullanımı uygun değildir (artmış kardiyovasküler olay: Mİ, inme, kalp yetersizliği ve ölüm riski)
A19	Sık hipoglisemi atakları olan DM hastalarında β-bloker kullanımı uygun değildir (hipoglisemik semptomları baskılama riski)
A20	Astım öyküsü olanlarda nonselektif β-bloker (oral veya glokom için topikal) kullanımı uygun değildir (bronkospazmda artış riski)
A21	Primer veya sekonder kardiyovasküler korumada aspirin'in 75-150 mg/gün'den yüksek dozda kronik kullanımı uygun değildir (kanıtlanmış ek yararı yok ve kanama riskini artırıyor)
A22	Aspirin, klopidogrel, dipiridamol ve OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörleri) eşlik eden anlamlı kanama riski varlığında (örneğin; kontrolsüz ciddi HT, kanama diyatezi, spontan anlamlı kanaması olanlarda) kullanımı uygun değildir (yüksek kanama riski)
A23	Aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanımı için spesifik bir endikasyon yoksa, sekonder inme profilaksisinde aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanımı uygun değildir
A24	Kronik AF veya başka bir nedenle OAK kullanan hastalarda aspirin kullanımı için ek endikasyon yok ise tedaviye aspirin/klopidogrel eklenmesi uygun değildir
A25	OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri), devam eden risk faktörleri olmaksızın ilk kez olan derin ven trombozunda 6 aydan uzun süre kullanımı uygun değildir (kanıtlanmış ek yararı yok)
A26	OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri), devam eden risk faktörleri olmaksızın ilk kez olan pulmoner embolide 12 aydan uzun süre kullanımı uygun değildir (kanıtlanmış ek yararı yok)
A27	OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri) kontrendike olduğu kronik AF hastalarında, aspirin veya klopidogrel monoterapisinin kullanımı uygun değildir
A28	Dabigatran'ın GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir
A29	Nonvalvular AF'si olup malnütrisyonu olan veya besin alımı düzensiz olan hastalarda varfarin kullanımı uygun değildir
A30	İlaçlarını kullanmakta, yönetmekte güçlük çeken (örneğin; bilişsel bozukluğu olan hastalar) ve yardımcı olacak kimselerin (örneğin, bakıcı) olmadığı hastalarda varfarin ve digoksin gibi dar terapötik indeksi olan ilaçların kullanımı uygun değildir (yaşamı tehdit edebilecek toksisite riski)
A31	Prasugrel'in 75 yaş ve üzeri hastalarda veya GİA/inme geçirmiş olgularda kullanımı uygun değildir
A32	Tiklopidin kullanımı uygun değildir (klopidogrel veya tikagrelor veya prasugrel'in daha yüksek etkinliği vardır, daha çok kanıtı vardır ve daha az yan etkisi vardır)
A33	Antiagregan etki için kısa etkili dipiridamol kullanımı uygun değildir (ortostatik hipotansiyon yan etkisi ve daha etkili ajanların bulunması)
A34	Yaşam beklentisi düşük olan (<2 yıl) veya ileri evre demanslı yaşlılarda primer koruma amaçlı statin kullanımı uygun değildir

A35	Asemptomatik hiperürisemi (gut veya nefrolitiazisi olmayan olgular) için allopürinol başlanması uygun değildir (yarar için kanıt yok, ksantin oksidaz inhibitörleri kullanımıyla yan etki riski) (tedavinin kardiyovasküler riski veya gut hastalığını azalttığına dair kanıt yok)
B: Santral sinir sistemi kriterleri	
B1	Trisiklik antidepresan kullanımı uygun değildir (yüksek antikolinerjik etki, kognitif kötüleşme, kalp iletim bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon, prostatizmde kötüleşme, dar açılı glokomda kötüleşme)
B2	SSRI tedavisi başlanacak olgularda paroksetin, fluoksetin ve fluvoksaminin ilk basamakta tercih edilmesi uygun değildir (paroksetinin yüksek antikolinerjik etkisi, fluoksetinin uzun yarı ömrü, fluoksetin ve fluvoksaminin sık ilaç etkileşimi nedeniyle)
B3	Yakın geçmişte veya halihazırda anlamlı hiponatremi (serum Na <130 mEq/L) öyküsü olanlarda SSRI kullanımı uygun değildir (SSRI kullanımı ile artan hiponatremi riski)
B4	KontROLSUZ HT varlığında SNRI kullanımı uygun değildir
B5	GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olanlarda duloksetin kullanımı uygun değildir (artmış GİS yan etkisi)
B6	GFR <60 mL/dak/1.73 m ² olması durumunda pregabalin ve gabapentin'in doz azaltımı yapılmadan kullanımı uygun değildir
B7	Deliryum veya demansı olanlarda yüksek antikolinerjik etkili ilaçların (amitriptilin, paroksetin, disiklomin, L-hiyosiyamin, tioridazin, klorpromazin, klozapin, olanzapin, üriner antimuskarinerler, H1 reseptör blokerleri-özellikle 1. jenerasyon H1 reseptör blokerleri (difenhidramin, siproheptadin, feniramin), H2 reseptör blokerlerinin kullanımı uygun değildir (kognitif kötüleşme riski)
B8	Parkinson hastalığının tedavisinde antikolinerjik ajan kullanımı uygun değildir (artmış yan etki riski; daha etkin ve daha az yan etkisi olan ilaç seçenekleri var)
B9	Nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini tedavi etmek için antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir (antikolinerjik toksisitesi riski)
B10	Demans hastalarında davranışsal ve psikolojik semptomların giderilmesinde ilaç dışı tedavilerin etkisiz kaldığı ve semptomların ciddi olduğu durumlar hariç nöroleptiklerin kullanımı uygun değildir (artmış inme, kalp yetersizliği, pnömoni-enfeksiyon, ölüm riski)
B11	Nöroleptiklerin hipnotik amaçlı kullanımı uygun değildir (artmış konfüzyon, hipotansiyon, ekstra-piramidal yan etkiler, düşme riski)
B12	Parkinsonizm veya Lewy cisimcikli demansı olanlarda nöroleptiklerin (ketiapin veya klozapin hariç) kullanımı uygun değildir (ağır ekstrapiramidal semptom riski)
B13	Düşme riski yüksek olan hastalarda nöroleptiklerin (ekstrapiramidal yan etki), benzodiazepinlerin (sedasyon, denge bozukluğu) ve Z tipi hipnotiklerin (ör. zopiklon, zolpidem, zaleplon) (sedasyon, ataksi) kullanımı uygun değildir (gün içerisinde uzamış sedasyona ve ataksiye neden olabilir)
B14	Benzodiazepin'lerin 4 haftadan uzun süre kullanımı uygun değildir (uzamış sedasyon, konfüzyon, denge bozukluğu, düşme, trafik kazaları riski)
B15	Benzodiazepinlerin akut ve kronik solunum yetersizliğinde (pO ₂ <60 mmHg ve/veya pCO ₂ >50 mmHg) kullanımı uygun değildir (solunum yetersizliğinde artış riski)
B16	Persistan bradikardi (<50/dak.), 2. veya 3. derece kalp bloğu veya açıklanamayan senkopu olan hastalarda, uzamış QTc olan hastalarda (kadında >470 msn, erkekte >450 msn) ChEi kullanımı uygun değildir (kalp iletim defekti, senkop, yaralanma riski)
B17	Esansiyel tremor tedavisi için levodopa veya dopamin agonistlerinin kullanımı uygun değildir (kanıtlanmış etkinliği yoktur)
B18	Vertigo tedavisinde betahistin, trimetazidin, dimenhidrinat gibi ilaçların aralıksız ve uzun süreli olarak kullanımı uygun değildir (kanıta dayalı yararlı etkilerinin olmaması)
B19	Sinnarizin kullanımı uygun değildir (ekstrapiramidal yan etkiler, sınırlı yarar)
B20	Pirasetam kullanımı miyoklonik konvülsiyon tedavisi dışında uygun değildir (kanıtlanmış klinik etkinlik yok, maliyet yükü ve yan etki potansiyeli nedeniyle)

B21	Epilepsinin kronik tedavisinde karbamazepin, fenitoin, fenobarbital veya valproat'ın ilk basamakta kullanımı uygun değildir (vitamin D üzerine olumsuz etkileri, enzim indüksiyonu, düşme riski nedeniyle; ayrıca daha güvenli alternatifleri var)
B22	Epilepsi hastalarında tramadol, nöroleptikler/antipsikotikler (klozapin, olanzapin, klorpromazin, tioridazin), bupropion ve maprotilin kullanımı uygun değildir
B23	Öncesinde konvülsiyon geçirmemiş bir hastada iskemik/hemorajik inme varlığı nedeniyle nöbet profilaksisi için antiepileptik tedavi kullanımı uygun değildir
B24	Yaşlılarda sitalopram'ın 20 mg/gün, essitalopram'ın 10 mg/gün üzerindeki dozlarda kullanımı uygun değildir (QTc uzama riski nedeniyle)
C: Gastrointestinal sistem kriterleri	
C1	NSAİİ'lerin OAK'lar (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri, faktor Xa inhibitörleri) ile birlikte kullanımı uygun değildir (GİS kanama riski)
C2	Aspirin, klopidogrel, NSAİİ veya steroidlerin; ülser öyküsü olan hastalarda, ek antiplatelet tedavi alan hastalarda, eş zamanlı antikoagülan alan hastalarda, steroid kullanan hastalarda, dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPI verilmeden kullanımı uygun değildir
C3	Aspirin veya NSAİİ'lerin; peptik ülser (komplike veya komplike olmayan, gastrik veya duodenal) öyküsü olan hastalarda Helicobacter pylori testi yapılmadan kronik kullanım için başlanması uygun değildir
C4	PPI'ların komplike olmayan peptik ülser veya erozif peptik özofajit tedavisinde tam terapötik dozda 8-12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun değildir (doz azaltımı veya daha kısa sürede kesme endikasyonu vardır)
C5	Çoklu ilaç kullanımı nedeniyle PPI kullanımı uygun değildir (yararı yok, potansiyel zararı var)
C6	Antikolinergik etkili GİS antispazmotiklerinin (örneğin, hiyosiyamin) kullanımı uygun değildir (yaşlıda artmış antikolinergik yan etki (sersemlik, bilişsel kabiliyetlerde azalma, görme bulanıklığı, aritmi, şişkinlik-konstipasyon) ve sınırlı yarar)
C7	Kronik konstipasyonu olan hastalarda, bu yan etkiye sahip olmayan alternatifleri varsa, konstipasyona neden olma ihtimali yüksek olan ilaçların (yüksek antikolinergik etkili ilaçlar, oral demir, opioidler, verapamil, alüminyum antiasitleri) kullanımı uygun değildir (konstipasyonda artış riski)
C8	Yaşlılarda antiemetik tedavide ilk basamakta metoklopramid veya trimetobenzamid kullanımı uygun değildir (ekstrapiramidal yan etki, huzursuzluk yan etkisi nedeniyle)
C9	GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda laksatif veya antiasit olarak magnezyum preperatlarının kullanımı uygun değildir (hipermagnezemi riski)
D: Solunum sistemi kriterleri	
D1	Dar açılı glokom veya üriner çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda antimuskarinik bronkodilatör ilaçların (ipratropium, tiotropium) kullanımı uygun değildir (glokomda kötüleşme ve üriner retansiyon riski)
D2	KOAH'ın veya astım bronşiyalenin idame tedavisinde teofilin kullanımı uygun değildir (dar terapötik indeks ve yaşlıda yüksek insomni, aritmi riski nedeniyle)
D3	Orta-ağır KOAH'ta idame tedavi için inhaler kortikosteroid yerine sistemik kortikosteroid kullanımı uygun değildir (sistemik kortikosteroidlerine uzun süre gereksiz maruziyet; etkin inhale tedaviler mevcut)
E: Kas iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar	
E1	NSAİİ'lerin, alternatif tedavi varken, 3 aydan uzun süreli kullanımı uygun değildir
E2	NSAİİ'lerin GFR <50 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir (renal fonksiyonlarda kötüleşme riski)
E3	Osteoartrit tedavisinde sistemik steroid kullanımı uygun değildir (sistemik kortikosteroidler ile yan etki riski)
E4	Romatoid artrit 3 aydan uzun süreli kortikosteroid monoterapisi kullanımı uygun değildir (sistemik kortikosteroidler ile yan etki riski)

E5	Gut hastalığının kronik tedavisi için ksantin oksidaz inhibitörleri (örneğin; allopürinol, febüksostat) kullanımının kontrendike olmadığı durumlarda, uzun süreli NSAİİ veya kolşisin kullanımı uygun değildir (gut hastalığının profilaksisinde ksantin oksidaz inhibitörleri ilk seçenek ilaçlardır)
E6	Kolşisinin GFR <10 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir (kolşisin toksisitesi riski)
E7	Metotreksat'ın GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir
E8	Ağrı tedavisinde meperidin kullanımı uygun değildir (diğer opioidlere göre artmış nörotoksosite, deliryum riski; daha güvenilir alternatifleri var. Özellikle böbrek yetersizliği varlığında kullanımı risklidir)
E9	Uzamış salınımlı tramadol'un GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir
E10	Opioidlerin kronik kullanımda eş zamanlı laksatif verilmeden kullanımı uygun değildir (ciddi konstipasyon riski)
E11	Kas iskelet sistemi ağrıları için sistemik kas gevşetici (iskelet kası) ajanların (tiyokolşikosid, tizanidin, klorzoksazon, karisoprodol, klorfenezin karbamat, siklobenzaprin, metaksalon, metokarbamol ve orfenadrin vb.) kullanımı uygun değildir (sedasyon, sersemlik, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon, bilişsel yan etkileri nedeniyle)
E12	Osteomalazi tanısı dışlanmadan osteoporoz tedavisi başlanması uygun değildir
E13	Vitamin D 'idame' tedavisinde, aralıklı olarak yüksek dozda (300.000 İÜ) konvansiyonel vitamin D kullanımı uygun değildir (artmış düşme riski, kas-iskelet sistemi üzerine ek yararının olmaması)
E14	Hiperfosfatemi ve/veya hiperkalsemi varlığında aktif (kalsitriol) (1-25(OH) ₂ kolekalsiferol) veya konvansiyonel (25(OH) kolekalsiferol) vitamin D kullanımı uygun değildir
E15	Üst GİS hastalığı (örneğin; disfaji, özofajit, peptik ülser, üst GİS kanama veya tedavi ile kontrol altına alınamamış GÖR) anamnezi olanlarda ve/veya fiziksel olarak dik duramayacak hastalarda oral bifosfonat kullanımı uygun değildir
E16	Bifosfonatların GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir (artmış akut böbrek yetersizliği riski)
E17	Tedavi öncesi serum kalsiyum düzeyi tayin edilmeden ve yeterli düzeyde kalsiyum/vitamin D alımı sağlanmadan zoledronat, denosumab veya teriparatid kullanımı uygun değildir
F: Ürogenital sistem kriterleri	
F1	Benign prostat hiperplazisine bağlı LUTS semptomları olan erkeklerde PMR >150 mL ise mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir
F2	Kronik dar açılı glokom hastalarında mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir
F3	Prostat hiperplazisi olan (obstrüksiyon riski) veya DM komplikasyonları gelişmiş olan (nörojen mesane riski) veya kırılğan olan yaşlılarda (detrusor hiperaktivitesi ile birlikte azalmış kontraktilite riski) PMR tayini yapılmadan mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir (üriner retansiyon ve postrenal böbrek yetersizliği riski)
F4	KB <90/50 mmHg veya >170/100 mmHg olan/anstabil anginası olan/cinsel ilişki sırasında anjinası olan/NYHA sınıf 4 kalp yetersizliği olan/ anjina için nitrat tedavisi alan/ α -1 bloker tedavisi alan/geçirilmiş Mİ (<3 ay) öyküsü olan/geçirilmiş inme (<6 ay) öyküsü olan hastalarda fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (örneğin; sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanımı uygun değildir
F5	Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda benign prostat hiperplazisine bağlı LUTS semptomlarının tedavisinde üroselektif olmayan α -1 blokerlerin (örneğin; doksazosin, terazosin) kullanımı uygun değildir (ortostatik hipotansiyonda, senkop ve düşmelerde artış)
F6	Mukozaya zarar verebilecek ürolojik girişimler hariç asemptomatik bakteriyüride antibiyotik kullanımı uygun değildir
F7	Nitrofurantoin'in GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir

G: Endokrin sistem kriterleri	
G1	Yaşam beklentisi düşük (<5 yıl) veya anamnezde düşme veya bilişsel yetersizliği olan hastalarda sıkı kan glukozu kontrolü (HbA1c <7%) uygun değildir
G2	Kırılgan veya malnütrisyonlu yaşlılarda metformin kullanımı uygun değildir (metforminin GİS yan etkileri ve iştahsızlık etkisi nedeniyle)
G3	Metformin'in GFR <30 mL/dak/1.73 m ² olan hastalarda kullanımı uygun değildir (laktik asidoz riski)
G4	Tip 2 DM hastalarında glibenklamid ve klorpropamid gibi uzun etkili sülfanilürelerin kullanımı uygun değildir (uzamış hipoglisemi riski)
G5	Dökümanite edilmiş kalp yetersizliği/kırık anamnezi/artmış kırık riski/mesane kanseri anamnezi olan veya insülin tedavisi almakta olan hastalarda tiazolidinedionların (rosiglitazon, pioglitazon) kullanımı uygun değildir (kalp yetersizliğinde kötüleşme, kırık ve mesane kanser riskinde artış)
G6	Kalp yetersizliği olan olgularda saksagliptin kullanımı uygun değildir
G7	Kanagliflozinin, diyabete bağlı alt ekstremitte ampütasyonu komplikasyonu geçirmiş/ciddi periferik arter hastalığı olan/tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu/genitoüriner enfeksiyonu olan olgularda kullanımı uygun değildir
G8	SGLT-2 inhibitörlerinin GFR <45 mL/dak/1.73 m ² olan olgularda kullanılması uygun değildir
G9	Androjen eksikliği ile ilişkili semptom ve bulguların eşlik etmediği serum testosteron düzeyi düşüklüğü varlığında androjen kullanımı uygun değildir
G10	Meme kanseri veya venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda sistemik östrojen kullanımı uygun değildir
G11	İntakt uterusu olan kadınlarda beraberinde progesteron kullanımı olmadan östrojen kullanımı uygun değildir (endometrial kanser riski)
G12	İştah artırıcı olarak megestrol kullanımı uygun değildir (kilo üzerine minimal etki, protrombotik yan etki)
G13	Subklinik hipotiroidisi olan yaşlılarda (TSH: 4-10 mIU/L; sT4: N), tiroid hormonu kullanımı uygun değildir (ek yararı yok, AF ve osteoporoz gibi potansiyel yan etki riski)
H: Antimuskarinik-antikolinergik yük	
H1	Yüksek antikolinergik etkili ilaçların (trisiklik antidepresanlar, klorpromazin, tioridazin, klozapin, olanzapin, hiyosin, oral oksibutin, 1. jenerasyon antihistaminikler (feniramin, klorfeniramin, hidroksizin, siproheptadin, dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin vb.), paroksetin) kullanımı aşağıdaki durumlarda uygun değildir Düşme/konstipasyon/dar açılı glokom/demans/deliryum/idrar retansiyonu/erkeklerde obstrüktif LUTS semptomları/eş zamanlı yüksek antikolinergik etkili ilaç kullanımı
J: Suplemanlar	
J1	Kanama riski olan olgularda (antikoagülan kullanımı, NSAİİ kullanımı, anlamlı kanama öyküsü) ginkgo biloba ekstraktı kullanımı uygun değildir
J2	Sarı kantaron'un antidepresan kullanan hastalarda (özellikle SSRI ile serotonerjik sendrom riski) ve sitokrom p450 ile metabolize olan ilaç (örneğin; digoksin, teofilin, varfarin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) kullanan hastalarda sistemik kullanımı uygun değildir (sarı kantaron sitokrom p450 aktivasyonu yapar)
J3	Varfarin kullanan hastalarda supleman kullanımı uygun değildir (kanama riskinde olası artış nedeniyle)

Tablo 4 ve 5'deki kısaltmalar: AF: atriyal fibrilasyon, ACEi: anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, ARB: anjiyotensin reseptör blokerleri, BTM: kemik turnover belirteçleri, ChEi: asetilkolinesteraz inhibitörleri, COMT: katekol-O-metiltransferaz, DM: diabetes mellitus, EF: ejeksiyon fraksiyonu, eGFR: estimated glomerular filtrasyon hızı, FEV1: zorlu ekspiratuvar volüm, GİA: geçici iskemik atak, GÖR: gastroözofageal reflü, GİS: gastrointestinal sistem, H1 receptor: histamin 1 reseptör, HT: hipertansiyon, IPSS: uluslararası prostat semptom skoru, KMD: kemik mineral dansitesi, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LUTS: alt üriner sistem semptomları, MAO-B: monoamin oksidaz-

B, MI: miyokard enfarktüsü, MSS: merkezi sinir sistemi, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, NYHA: New York Heart Association, OAK: oral antikoagülanlar, PMR: postmiksyonel rezidü, pO2: parsiyel oksijen basıncı, PPI: proton pompa inhibitörleri, QTc: düzeltilmiş QT intervalı, RAS: renin anjiyotensin sistemi, SGLT-2: sodyum-glukoz kotransporter-2, SNRIs: serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, SSRIs: selektif serotonin geri alım inhibitörleri, TSH: tiroid stimulan hormon.

SONUÇ

Yaşlılarda ilaç kullanımı ile ilişkili bu risklerden kaçınmak için; çok yönlü geriatrik değerlendirme yapılmalı, ilaçlar akılcı ilaç kullanım önerilerine göre reçete edilmeli, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı açısından kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli, hastalara ilaçlarını nasıl kullanacakları ayrıntılı olarak anlatılmalı ve daha sonra yapılan her vizitte ilaçları nasıl kullandıkları ve ilaç advers etkileri açısından dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akalın E. Sağlıkta Kalite ve İyileştirme Derneği Yayını. 2009.
2. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. AGS 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2015;63:2227-46.
3. Atasever M. Türkiye sağlık hizmetlerinin finansmanı ve sağlık harcamalarının analizi 2002-2013 dönemi [İnternet]. [erişim 10 Ağustos 2021]. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/SH2014.pdf>.
4. Bahat G, Tufan F, Akin S, et al. Rational drug use in the elderly. J Gerontol Geriatr Res. 2012;1:1. doi: 10.4172/2167-7182.1000104.
5. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. 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;11:491-8.
6. Bulatova N, Elayah E, Abdullah S, et al. Assessment of inappropriate medication use in Jordanian elderly hospitalized patients using 2015 Beers criteria. Turkish J Geriatrics. 2019;22(3):258-68.
7. Cameron A, Ewen M, Auton M, Abegunde D. World medicines situation report 2011. 3rd ed. Switzerland: World Health Organization; 2011.
8. Cvetkovic Z, Peric A, Dobric S. Potentially inappropriate prescribing and potential clinically significant drug-drug interactions in older outpatients: Is there any association? Medicina (Kaunas). 2019;55(7):332.
9. Drug prescribing for older adults [İnternet]. [erişim 30 Temmuz 2021]. <https://www.update.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>.
10. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing. WHO/ Action programme on essential drugs, Geneva, 1994 (T.C. Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Reçete Yazma Rehberi (Türkçe Çeviri). Ankara: 2003.
11. Dikici MF, Şahin MK. Akılcı olmayan ilaç kullanımı. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2017;8(3):171-5.
12. Ergün Y, Duygun Altıntaş Aykan DA. Akılcı ilaç kullanımı: Genel prensipler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2019;28(1):11-9. doi:10.17827/aktd.405358.

13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Pharmaceutical Care: Policies and practices for a safer, more responsible and cost-effective health system. 2012:1-58.
14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
15. Gocer S, Gunay O, Polat T, Ulutabanca RO, Sonkaya ZI. Polypharmacy and associated factors in people living in a nursing home in Kayseri Turkey. *Medicine Science*. 2017;6(4):646-52.
16. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2001;35(5):539-45.
17. Mira JJ, Orozco-Beltran D, Perez-Jover V, et al. Physician patient communication failure facilitates medication errors in older polymedicated patients with multiple comorbidities. *Fam Pract*. 2013;30:56-63.
18. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:507-519.
19. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Alfonso Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:759-70. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3.
20. Özata M, Aslan Ş, Mete M. Rasyonel ilaç kullanımının hasta güvenliğine etkileri: hekimlerin rasyonel ilaç kullanımına etki eden faktörlerin belirlenmesi. *Selçuk Üniver Sosyal Bil Enst Derg*. 2008;20:529-42.
21. Pesen E. Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran geriatric hastalarda polifarmasi ve ilaç kullanımı ile ilgili uygunsuzlukların irdelenmesi. *Uzmanlık Tezi*. Bursa: 2013.
22. Sezer Z. Akılcı ilaç kullanımı ve farmakoekonomi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2017;8(3):224-30.
23. TIME-to-START kriterleri [İnternet]. [erişim 20 Ağustos 2021]. http://www.akademikgeriatri.org/files/files/time-to-start-referansli_v2.pdf.
24. TIME-to-STOP kriterleri [İnternet]. [erişim 20 Ağustos 2021]. http://www.akademikgeriatri.org/files/files/time-to-stop-referansli_v2.pdf.
25. Türkiye İlaç Sektörü 2016 [İnternet]. [erişim 10 Ağustos 2021]. http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/Raporlar/TR_Sektor_raporu_2016.pdf.
26. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-95.
27. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly-considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad*. 2015;44(2):159-68. doi: 10.5644/ama2006-124.142.
28. World Health Organization (WHO). The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 25- 29 November 1985. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>.
29. Zhang X, Zhou S, Pan X, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1697-703.

GERIATRI

61. BÖLÜM

YAŞLILIK VE SORUNLARI

Dr. Celaleddin Demircan

TANIM VE KAVRAMLAR

- **Yaş:** ‘doğuştan beri geçen ve yıl birimi ile ölçülen zaman’ olarak tanımlanır (Türk Dil Kurumu [TDK]).
- **Yaşlı:** TDK’na göre ‘yaşı ilerlemiş, kocamış, ihtiyar’ olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üzerini ‘yaşlı’ olarak kabul etmektedir.
- **Yaşlanma:** Büyüme ve gelişme tamamlandıktan sonra organların yıpranma süreci olup DSÖ tarafından ‘Yaşamsal işlevlerin sürekli azalması, tüm organizmanın verimliliğinde azalma, çevresel faktörlere uyum sağlama yetisinin zamanla giderek azalmasıdır’ şeklinde tanımlanmıştır. Yaşlanma; her canlıda görülen hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesiyle ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve işlevsel değişikliklerin tümü olup kronolojik, biyolojik, fizyolojik, psikolojik, sosyokültürel, ekonomik ve toplumsal olmak üzere farklı yönleriyle de tanımlanmıştır.
Aslında yaşlanmanın doğumla başlayan bir süreç olup 5.-6. dekatlarda dış görünümde belirtilerle (saçlarda beyazlaşma, deride kırışıklıklar vb.) kendini belli etmeye başladığı, 6-7. dekatta belirginleştiği (kas gücü zayıflığı, hareketlerde yavaşlama, kondüsyonda düşme vb.), yaşla beraber ilerlemeye devam ettiği (postürde bozulma, görme ve işitme duyularında zayıflama, unutkanlık, eşlik eden kronik hastalıkların varlığı vb.) ve ölümle bittiği kabul edilmektedir.
- **Yaşlılık:** Yaşam döngüsünün ileri yaş evresi olup yaşlanmanın etkilerinin belirginleştiği dönemdir. Bu dönemde fonksiyonel yetersizlikler, sağlık sorunları ve eşlik eden kronik hastalıklar artmaktadır. ‘Yaşlanma’ kavramı doğumla başlayıp ölüme kadar devam eden bir süreci tanımlarken ‘yaşlılık’ kavramı kronolojik olarak 65 yaş ve üzeri olan dönemi tanımlar. Yine yaşlanmada olduğu gibi yaşlılık biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel yönleriyle de tanımlanmıştır.
- **Gerontoloji:** Yunanca ‘yaşlı adam’ anlamına gelen ‘geron’ kelimesinden köken alır ve yaşlanma ve yaşlılık konularını, yaşlanmanın organizmaya etkilerini inceleyen bilim dalıdır. ‘Yaşlılık bilimi’ de denir ve yaşlanmayı biyolojik, sosyolojik, ekonomik ve çevresel yönleri ile inceler.
- **Geriatri:** yaşlılık döneminde oluşan değişiklikler, yaşlılığa bağlı sorunlar ve hastalıkların tedavisiyle ilgilenen bilim dalıdır. ‘Yaşlılık tıbbı’ da denir ve yaşlıların sosyal ve fonksiyonel yaşamları, sağlık sorunları, hastalıkları ve tedavileri, koruyucu sağlık uygulamaları başlıca uğraşı alanlarıdır.

YAŞ GRUPLARI

65 yaş ve üzeri yaşlı grup kendi içinde homojen bir grup değildir. Bağımlılık durumuna göre bu popülasyon kendi içinde 3 grupta incelenir.

1. 65-74 yaş; Genç yaşlı (young-old) grup genel olarak bağımsız olarak yaşamını sürdürebilir.
2. 75-84 yaş; Orta yaşlı (middle-old) grup geçiş dönemi olarak kabul edilir.
3. ≥ 85 yaş; İleri yaşlı (ihtiyar) (old-old) grup yaşamını genel olarak az ya da çok bağımlı olarak sürdürmektedir.

Ayrıca 100 yaş ve üzeri yaşlılar için "senteneryan" terimi de kullanılmaktadır.

YAŞLANMA MEKANİZMALARI

Yaşlanmanın mekanizmasını açıklamak için serbest radikal teorisi, telomerler hipotezi, somatik mutasyon teorisi, apoptozis, protein sentez azalması, genlerin tükenmesi, yaşam enerjisi teorisi, immünite teorisi, hormon teorisi gibi çok sayıda hipotez/teori ileri sürülmüştür. Burada en çok kabul gören ikisinden kısaca bahsedilecektir.

- **Serbest radikal teorisine** göre; yaş ilerledikçe oksidan maddelerin miktarı artar ve bunların oluşturacakları hasarı önlemeye çalışan antioksidan sistemler yetersiz kalır. Serbest radikaller, hücrenin makromoleküler bileşenlerine zarar verirler. DNA hasarı, hücre membran hasarı gelişir, hücre bölünmesi yavaşlar ve durur. Sonuçta, organların işlevinin durmasına ve yaşlanmaya neden olurlar.

- **Telomerler teorisine** göre; kromozomların ucunda yer alan telomerler her hücre bölünmesi sırasında kısalmakta ve kritik bir kısalığa ulaştığında hücre bölünmesi durmakta, sonuçta organların işlevinin durmasına ve yaşlanmaya neden olmaktadır. Yani insanda ömür uzunluğu büyük oranda telomer uzunluğuna bağlıdır.

NORMAL YAŞLANMANIN ÖZELLİKLERİ

1. Yaşlılık bir hastalık değil, doğal bir süreçtir.
2. Yaşlanma hızı kişiye özgüdür. Yaşlanmada genetik faktörler en önemli olmakla beraber sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma gibi olumlu çevresel faktörler yaşlanma hızını yavaşlatırken, sigara içme, güneş maruziyeti gibi olumsuz çevresel faktörler de yaşlanma hızını artırır.
3. Organların yaşlanması homojen değildir. Örneğin; deride belirgin kırışıklıkları olan bir kişinin dış görünüşü yaşlı görünmesine rağmen kalp-akciğer kondüsyonu, yürüme hızı kendisinden gençlerden daha iyi durumda olabilir.
4. Yaşa bağlı normal fizyolojik değişiklikler hastalık olgusundan her zaman ayırdedilemeyebilir. Özellikle görme ve işitme ile ilgili kayıplar ve unutkanlık durumunun hemen yaşlanmaya bağlı olduğunu düşünülmemeli, düzeltilebilir nedenleri olabileceği düşünülerek gerekli muayene ve değerlendirmeler yapılmalıdır.
5. Yaş ilerledikçe organların fizyolojik rezerv kapasitelerinde azalma olur. Akut stres durumlarında bu rezerv kapasite yetersiz kalabilir ve hastalık tablosu ortaya çıkabilir.
6. Fizyolojik işlevlerdeki düşüş hızı değiştirilebilir. Örneğin; sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, sigarayı bırakma, kilo kontrolü gibi olumlu yaşam tarzı değişiklikleri fizyolojik işlevlerdeki düşüş hızını azaltabilir.

YAŞLILIK EPİDEMİYOLOJİSİ

Son yıllarda yaşlı nüfusun oranı giderek artmaktadır. Kıtaların 2015 yılı nüfus verilerine göre; 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm nüfusa oranı, Avrupada %18.7, Kuzey Amerikada %14.9, Okyanusyada %12.4, Asyada %7.8, Orta ve Güney Amerikada %7.5, Kuzey Afrikada %5.3 ve Sahra altı Afrikada ise %3.2 olarak bildirilmiştir. 2030 yılı nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranlarının daha da artması, Avrupada %24.3, Kuzey Amerikada %20.3, Okyanusyada %16.3, Asyada %12, Orta ve Güney Amerikada %11.6, Kuzey Afrikada %8.1 ve Sahra altı Afrikada ise %3.7'ye ulaşması beklenmektedir.

Ülkemizde 1990 yılı nüfus sayımına göre %4.3 olan yaşlı nüfus oranı doğrusal bir ivme ile düzenli olarak artmış, 2000 yılında %5.7, 2010 yılında %7.2 ve 2020 yılında %9.5'a ulaşmıştır. 2023 yılı nüfus projeksiyonlarına göre %10.2'ye ulaşması beklenmektedir.

YAŞLILIKTA OLUŞAN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE SIK GÖRÜLEN HASTALIKLAR

• Gastrointestinal sistemde (GİS) oluşan değişiklikler

Ağızda, dil papillalarında azalma ve düzleşme, tat reseptörlerinde azalma, dişlerde eksilme, tükürük sekresyonunda azalma olur. Tat ve koku duyusu azalır. Özofagusta, peristaltik hareketlerin amplitüdünde azalma, gıdaların özofagus geçişinde yavaşlama ve dilatasyon şeklinde presbiözofagus görülebilir. Midede, parietal hücre sayısında, gastrik asid ve pepsin sekresyonunda azalma, Helikobakter pylori taşıyıcılığında artma olur, gastrik mukozal atrofi gelişir, mide boşalması gecikir. İnce barsaklarda, villuslarda kısalma, atrofi, laktaz, sükras ve maltaz aktivitesinde azalma, demir, kalsiyum, çinko, demir, folik asid, vitamin B6 ve B12 emiliminde azalma olur. Kolonda, peristaltizmde azalma ve kolon geçiş zamanında uzama, buna bağlı olarak su emiliminde artma olur, feçes sertleşir. Kolon duvarında kollagen artışı, kolonun gerilme direncinde azalma, barsak içi basınçta, intraabdominal basınçta artma, anal kanal sfinkter basıncında azalma olur. Karaciğerde, hepatosit sayısı, rejenerasyon yeteneği, karaciğer boyutu ve kan akımı azalır, hepatik biyotransformasyon yavaşlar. Safra kesesinde, safra yoğunluğu ve safra kesesinin açlık ve postprandial volümü artar, postprandial boşalma tam olmaz. Kolesistokinin reseptörlerinin sayısı azalır, safra kesesi kontraktilitesi azalır. Pankreasın ağırlığı azalır, duktal hiperplazi, interlobuler fibrozis, yağlanma, glukoz tolerans testlerinde bozulma olur.

• Solunum sisteminde oluşan değişiklikler

Akciğerlerde; bronşiyollerde daralma, alveollerde genişleme, epitel hücrelerinde değişiklikler, ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozulma, silia hareketlerinde yavaşlama, öksürük refleksinde, hipoksi ve hiperkapniye yanıtta ve kemoreseptör duyarlılığında azalma, trakea ve bronş kıkırdaklarında kalsifikasyon, lenf dokusunda azalma, plevrada kalınlaşma, solunum kasları ile ilişkili olarak diyafragma, boyun ve göğüs aksesuar kaslarında atrofi gibi yapısal değişiklikler, göğüs duvarı iskelet yapısında ise kosta ve vertebralarda osteoporoz, kosta kıkırdaklarında kalsifikasyon ve kifoskolyoz gelişir. Bunların sonucunda, vital kapasitede ve akciğer kompliyansında azalma, rezidüel volümde artma ve sekresyonların atılımında güçlük oluşur.

• Kardiyovasküler sistemde (KVS) oluşan değişiklikler

Kalp hızında, miyokard esnekliğinde, kalp pompalama yeteneğinde ve kalp debisinde azalma, kalp çevresindeki yağ dokusunda artma, β -reseptör aktivitesinde ve baroreseptörlerin duyarlılığında azalma olur, aritmiler oluşabilir, arteriyel elastisitede azalma, periferik vasküler dirençte artma, ateroskleroz gelişimine bağlı hipertansiyon sıklığı artar. Alt ekstremitelerde venlerinde genişleme olur ve buna bağlı staz gelişebilir.

• Endokrin sistemde oluşan değişiklikler

Yaşlanmayla endokrin bezlerin hacminde ve salgılanan hormon miktarlarında azalma oluşur. Östrojen, progesteron ve testosteron salınımında azalma, buna bağlı olarak foliküler stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerinde artma olur. Büyüme hormonu ve prolaktin salınımı, dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, aldosteron, renin ve melatonin düzeyleri azalır, vazopressin ve atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyleri artar, tiroid stimulan hormon (TSH) normal veya yüksek, serbest T4 normal, serbest T3 düşük veya normal olabilir, glukoz toleransı bozulur, İnsulin direnci artar.

• Üriner sistemde oluşan değişiklikler

Böbrek boyut ve hacminde, nefronların sayısı ve işlevlerinde azalma, tübüler hücrelerde azalma, glomerüller kapillerlerde skleroz, aferent ve eferent arteriyollerde skleroz gibi yapısal değişiklikler ve glomerüller filtrasyon hızında, renal kan akımında, idrarı konsantre edebilme yeteneğinde, asit yüküne verilen yanıt hızında azalma olur, sodyum eksikliğine yetersiz yanıt gelişir. Mesane kapasitesinde azalma, detrusor hiperrefleksi gelişir. Mesane ve perianal kaslarda gevşeme, pollakiüri, noktüri, mesanenin boşalamadığı duygusu, idrar retansiyonu, stres inkontinansı oluşabilir.

• Genital sistemde oluşan değişiklikler

Kadınlarda, östrojen üretiminde azalma, overler, uterus ve servikste küçülme, vajinada daralma ve elastikiyet kaybı, vajinal sekresyonlarda azalma, meme dokusunda küçülme ve meme başının duyarlılığında azalma olur. Erkeklerde, prostat hipertrofisi, testosteron üretiminde, sperm sayısında azalma, penis ve testislerde küçülme, impotans ve libido kaybı gelişebilir.

• Hematopoitik sistemde oluşan değişiklikler

Kemik iliği fonksiyonları azalır, kemik iliği kök hücre sayısı azalır, inefektif eritropoez artar, lenfoid doku azalır. Anemi/sitopenilerin görülme sıklığı artar.

• İmmün sistemde oluşan değişiklikler

Timik kitle kaybı artar, CD4 ve CD8 T-lenfositler yaşla birlikte azalır, T-hücre fonksiyonunda azalma olur ve bu da hücresel bağışıklıkta azalmaya yol açar. B-hücre işlevlerindeki değişiklikler daha azdır. Genitoüriner ve respiratuvar traktüste mukus sekresyonunda, idrar asiditesinde, prostatik sıvının antibakteriyel aktivitesinde, deri asiditesinde, total lenfosit sayısında, NK hücrelerin fonksiyonlarında, antikor yanıtında, lökositlerin inflamasyon alanına ulaşma hızında, inflamasyona lökositöz yanıtında azalma, sitokin düzeylerinde değişiklikler (IL-1 ve IL-2 düzeyleri azalır, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α düzeyleri artar) olur.

• **Kas-iskelet sisteminde oluşan değişiklikler**

Kas kitlesinde ve kas gücünde azalma olur, sarkopeni gelişebilir. Eklem kıkırdak yüzeyinde fibröz doku artışı, sellülaritede, kıkırdak hidrasyonunda ve kollagen yapının esnekliğinde azalma, kristal oluşumu ve kalsifikasyon prevalansında artma olur (yaşlanan eklem), osteoartroz gelişebilir. Seks hormon yetersizliği, kalsiyum malabsorpsiyonu, düşük tepe kemik dansitesi, kemik kaybı sonucu osteoporoz ve postür değişiklikleri (kifozite) gelişebilir.

• **Sinir sisteminde oluşan değişiklikler**

Nöron kaybı olur, beyin ağırlığı ve hacmi, beyin metabolizma hızı ve kan akımı azalır, leptomeninks kalınlaşır, ventriküllerin hacmi artar, senil plak oluşumunda artma, beyin kan akımı ve oksijenlenmesinde azalma olur, kısa bellekte bozulma, reaksiyon zamanında uzama, psikomotor performansta yavaşlama olur, öğrenme ve anımsama güçlüğü gelişir.

• **Deride oluşan değişiklikler**

Deri altı yağ dokusu azalır, derinin esnekliği kaybolur, deride kuruluk, incelme ve kırışıklıklar gelişir. Dermis vaskülaritesi ve ter bezleri fonksiyonu azalır, ısı düzenlemesi ve terleme mekanizmalarında bozulma oluşabilir. Kıllarda azalma ve grileşme-beyazlaşma, tırnaklarda kalınlaşma ve boyuna çizgiler oluşur. Melanositlerden pigmentasyon üretimi azalır, deride pigmentasyon değişiklikleri ve sebace bezlerde hipertrofi gözlenir.

• **Duyularda oluşan fizyolojik değişiklikler**

Görme ile ilgili olarak lens elastikiyetinde azalma, pupillerin uyumunda gecikme, görme keskinliğinde azalma şeklinde presbiopi, periferik görmeye, kornea refleksinde ve gözyaşı salgısında azalma, göz kuruluğunda artma olur. İşitme ile ilgili iç kulaktaki hücrelerde atrofi, koklea hücrelerinin sayısında azalma, dış kulak yolunda daralma olur, Yüksek frekanslı sesleri işitme yeteneğinde azalma şeklinde presbiakuzi gelişir. Dildeki tat tomurcuklarının sayısı, burundaki koku hücrelerinin sayısı ve subkutan dokudaki duyu reseptörlerinin sayı ve işlevlerinde azalma azalır, bunlara bağlı olarak tat duyusu, koku alma duyusu ve dokunma duyusu azalır.

YAŞLILIKTA GELİŞEN SORUNLAR

• **Fonksiyonel kapasitede azalma ve kayıplar olur:** Yaşlanmaya bağlı organ ve sistemlerde gelişen fizyolojik değişiklikler ve yaşlanmayla artan hastalıklar nedeniyle yaşlının fonksiyonel kapasitesinde azalma ve kısıtlılıklar gelişir, günlük yaşam aktivitesinde azalma ve kısıtlanma olur.

• **Sağlık sorunları ve kronik hastalıklar artar:** Yaşlanmayla birlikte birçok organ ve sistemle ilişkili sorunlar ve hastalıklar gelişebilir.

– GİS ile ilişkili olarak diş ve diş eti hastalıkları, iştahsızlık, malnütrisyon, disfaji, gastroözofajial reflü (GÖR), hiatus hernisi, atrofik gastrit, peptik ülser, mezenter iskemi, konstipasyon, fekal impaksiyon, divertiküller, iskemik kolit, anjiyodisplaziler, kolon kanseri, safra kese taşı görülme sıklığı artmıştır.

– Solunum sistemi ile ilişkili olarak kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), pnömoni, obstruktif uyku apne sendromunun görülme sıklığı artmıştır.

- KVS ile ilişkili olarak ateroskleroz hızlanmıştır, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, arteriosklerozis obliterans, anevrizmalar, venöz tromboz, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve ortostatik hipotansiyon görülme sıklığı artmıştır.
- Endokrin ve genitoüriner sistemle ilişkili olarak yaşlılarda menopoz, andropoz gelişmesi beklenen durumlardır. Diabetes mellitus (DM), erektil disfonksiyon, libido kaybı, inkontinans, aşırı aktif mesane, retansiyon, sistosel, üriner enfeksiyon, benign prostat hipertrofisi ve prostat kanseri görülme sıklığı artmıştır.
- Hematopoyetik sistemle ilişkili olarak anemi, lenfoma ve kronik lösemilerin görülme sıklığı artar.
- Kas-iskelet sistemi ile ilişkili olarak günlük yaşam aktivitesinde kısıtlanma, düşme, fraktürler, osteoartrit, osteoporoz, pelvik fraktür, postür değişiklikleri görülme sıklığı artmıştır.
- Yaşlılarda enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır.
- Nöropsikiyatrik sistemle ilişkili olarak demans, Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, deliryum, Parkinson hastalığı, insomnia, depresyon, vertebrobaziller yetmezlik ve polinöropatilerin görülme sıklığı artmıştır.
- Dermatolojik sistemle ilişkili olarak yaşlılarda deride kırışıklıklar, yara iyileşmesinde gecikme, premalign ve malign deri tümörleri, dermatozlar ve yüzeysel mikozların görülme sıklığı artmıştır.
- Duyusal sistemle ilişkili olarak presbiyopi, retinopati, maküler dejenerasyon, katarakt, işitme azlığı, presbiakuzi, tat ve koku duyusu bozukluklarının görülme sıklığı artmıştır.

Yaşlılarda eşlik eden kronik hastalıklar artmıştır. Kronik hastalıklar arasında en sık görülenler; hipertansiyon (yaklaşık 2/3'ünde), DM (yaklaşık 1/3'ünde), koroner arter hastalığı, KOAH, osteoporoz, osteoartrit, demans, depresyon, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, polinöropatiler, vertebrobaziller yetmezlik, serebrovasküler hastalıklar, kanserler (meme, over, prostat, akciğer, kolon, mide kanserleri), multipl myelom, kronik lenfositik lösemidir. Yaşlılarda en sık görülen enfeksiyonlar ise üriner enfeksiyon ve solunum sistemi enfeksiyonlarıdır.

- **Geriatrik sendromlar artar:** Bu konu ayrı bir ders olarak işlenecektir.
- **İlaç kullanım oranı ve sayısı artmıştır:** Yaşlılarda polifarmasi yaygındır. Bu konudan “Geriatrik Sendromlar” dersinde ayrıca bahsedilecektir.
- **Sosyoekonomik sorunlar artar:** Emekli olma sonrası yaşlının geliri azalmakta, sağlık sorunları ve hastalıkları arttığı için sağlık giderleri de artmaktadır. Fonksiyonel kapasitesinde de azalma olan yaşlı sosyokültürel aktivitelerini de azaltmak durumunda kalabilir.
- **Psikolojik sorunlar:** Yaşlıda sağlık sorunlarının ve hastalıkların artması, fonksiyonel kapasitesindeki kayıplar, üretkenliğinde azalma, ekonomik gelirinin düşmesi, yaşıtı arkadaşlarının kaybı, özellikle eş kaybı gibi nedenlerle yalnızlık, umutsuzluk duyguları ortaya çıkar, depresyon gelişebilir.
- **Bakım sorunları:** İleri yaşlarda bakıma muhtaç hale gelen, bağımlı olarak yaşama durumunda kalan yaşlı hastaların bakımı da önemli bir sorundur. Aile üyeleri yaşlıya bakım

sağlayamıyorsa ya da bakım verecek yakını yoksa yaşlının huzurevine yerleştirilmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Alvis BL, Hughes CG. Physiology considerations in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):447-56. doi:10.1016/j.anclin.2015.05.003.
2. Başıbüyük HH. Biyogerontolojide güncel gelişmeler: Yeni araştırma perspektifleri. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2017;10(1):51-9.
3. Bektas A, Schurman SH, Senc R, Ferruccia L. Aging, Inflammation and the Environment. *Exp Gerontol*. 2018;105:10-8. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.015.
4. Bilir N, Paksoy N. Değişen dünyada ve Türkiye'de yaşlılık kavramı. İç: Gökçe-Kutsal Y, ed. *Temel Geriatri*. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007:3-9.
5. Bilir N. Türkiye'de ve dünyada yaşlılarda demografik özellikler. İç: Arıoğul S, ed. *Geriatri ve Gerontoloji*. 1. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2006:3-9.
6. Duyar İ. Yaşlanma, yaşlılık ve antropoloji. İç: Mas MR, ed. *Geriatri*. 1. baskı. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. şti; 2008:9-20.
7. Gedik A, Arıoğul S. Yaşlanma ve oksidatif stres. İç: Arıoğul S, ed. *Geriatri ve Gerontoloji*. 1. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2006:99-104.
8. Karacan E. Sosyal politika kapsamında Türkiye'de yaşlı nüfus: Sorunlar ve çözüm önerileri. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2017;10(49):637-44.
9. Karan MA, Tufan F. Yaşlanma mekanizmaları. *Ege Tıp Dergisi*. 2010;49(3):Suppl.11-7.
10. Kenneth E Schmader KE, Givens J. Normal aging [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/normal-aging>.
11. Komşu UC. Yaşlılık, yaşlı nüfusun sorunları ve yetişkin eğitimi. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2014;2(1): 370-89.
12. Nalbant S. Yaşlılıkta fizyolojik değişiklikler. *Nobel Med*. 2008;4(2):4-11.
13. Karakaş S. Yaşlanmanın anatomisi. *J Turk Fam Phy*. 2012;3(1): 23-9.
14. Ulutaşdemir N. Yaşlı bireylerde sağlığın korunması ve geliştirilmesi. İç: Sevil Ü, Değer VB, eds. *Geriatriye Disiplinler Arası Yaklaşım*. İstanbul: Güven Plus Grup A.ř. Yayınları; 2019:5-24.

62. BÖLÜM

GERİATRİK SENDROMLAR

Dr. Celaleddin Demircan

TANIMLAR

Geriatrik sendrom kavramını daha iyi anlamak için hastalık ve sendromdan farkını bilmek gerekir.

• **Hastalık:** Etiyoloji ve patolojisi tanımlanmış, iyi bilinen tek veya birden fazla klinik bulguyla kendini gösteren bir klinik tablodur. Hastalıklar yerleştikleri anatomik lokalizasyona (küçük hücreli akciğer kanseri), fizyolojik, metabolik temellere (hipertirodi) veya etiyolojiye (Pnömonokok pnömonisi) göre adlandırılırlar.

• **Sendrom:** Özel bir anomaliye bağlı oluşan semptomlar grubu veya herhangi bir hastalık sürecinde hastalık tablosunu oluşturan bulgu ve semptomlar bütünüdür (Down sendromu, tükenmişlik sendromu vb.). Hastalığın aksine sendromda sıklıkla bilinmeyen etiyoloji ve/veya patogenezi ile çoğunlukla iyi bilinen birden fazla semptom ve bulguların birlikteliği söz konusudur.

• **Geriatrik sendromlar** ise yaşlı hastada, çoğunlukla atipik semptomlarla kendini gösteren ve hastalık tanımı ile tam olarak açıklanamayan klinik durumları ve semptomları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hastalık ve sendromdan farklı olarak çeşitli etiyolojik faktörlerin birbirini etkileyen patogenezi sonucu tek bir semptom veya semptomlar kompleksi şeklinde ortaya çıkan klinik tablolarıdır. Geriatrik sendromlar yaşlı hastalarda sık görülen, yaşam kalitesini bozan, morbidite ve mortaliteyi arttırabilen klinik durumlardır. Literatürde geriatrik sendromun herkes tarafından kabul gören uzlaşmış bir tanımı yoktur. Birçok yayında kırılma, sarkopeni, malnutrisyon, inkontinans, deliryum, demans, depresyon, düşme, polifarmasi, insomni, immobilite, ağrı ve bası yarası geriatrik sendromlar arasında sayılmıştır. Bazı yayınlarda osteoporoz, yürüme bozuklukları, görme ve işitme bozuklukları, sersemlik hissi (dizziness), impotans, kabızlık, ihmal ve istismar da geriatrik sendrom olarak bildirilmiştir. Geriatrik sendromlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Geriatrik sendromlar

Geriatrik sendromlar	
- Kırılma	- Kronik ağrı
- Sarkopeni	- Immobilite
- Malnutrisyon	- Osteoporoz
- İnkontinans	- Yürüme bozuklukları
- Deliryum	- Görme bozuklukları
- Demans	- İşitme bozuklukları
- Depresyon	- Sersemlik hissi (dizziness)
- Düşme	- İmpotans
- Polifarmasi	- Kabızlık
- İnsomnia	- İhmal
- Bası yarası	- İstismar

Hangi klinik tabloların geriatrik sendrom olarak kabul edildiğine göre prevalansı; %30-70 oranında bildirilmiştir. Bu derecede yaygın olmasına karşın, “Geriatrik Sendrom” kavramının tanımlanması halen yetersiz kalmaktadır. Geriatrik Sendromlar içinde yer alan klinik durumlar oldukça heterojendir ve ortak klinik özellikler göstermektedirler. Bu sendromların klinik yansımaları altta yatan patoloji ve organ ile ilişkisiz olabilmektedir. Örneğin; idrar yolu enfeksiyonunun deliryum tablosu yaratması ve nörolojik semptomlara neden olması gibi. Bu durum tanı ve tedavide geç kalınmasına neden olabilmektedir. Bazen de, yaşam kalitesi açısından çok önemli olabilen bu klinik durumlar, hasta ve sağlık personeli tarafından yaşlanmanın doğal süreci olarak kabul edilmekte ve sağlık sorunu olarak düşünülmemektedir. Tinetti ve arkadaşları, düşme, inkontinans ve fonksiyonel bağımlılık için risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada 4 predispozan risk faktörü saptamışlardır. Bunları alt ekstremitte güçsüzlüğü, üst ekstremitte güçsüzlüğü, görme ve/veya işitme kayıpları ve depresyon olarak bildirmişlerdir. Inouye ve arkadaşları, 1990 ile 2005 yılları arasında geriatrik sendromlarda risk faktörlerini araştıran çalışmaları incelemişler ve yaygın görülen 5 geriatrik sendromda (basınç ülserleri, inkontinans, düşmeler, fonksiyonel düşüş ve deliryum) 4 ortak risk faktörü tespit etmişlerdir. Bunlar; ileri yaş, kognitif fonksiyonlarda azalma, fonksiyonel yetersizlik ve azalmış mobilitedir. Patogeneizde multiorgan disfonksiyonu, inflamasyon, sarkopeni ve aterosklerozun rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Genel olarak geriatrik sendromlar için ileri yaş yanısıra fonksiyonel bozulma, kognitif bozulma, mobilitede azalma, kronik hastalık varlığı ve malnutrisyonun risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir. Yaşlıda geriatrik sendrom varlığı hospitalizasyon riskini, hastanede yatış süresini, morbidite oranını ve mortalite oranını artırmaktadır.

Burada geriatrik sendromlardan sık görülen birkaçı hakkında bilgi verilecektir.

– **Kırılgnlık (Frailty):** kırılgnlığın tanımı üzerinde tam uzlaşmış değildir. Genel olarak, “fonksiyonel rezervin ve dolayısıyla streslere yanıt ve uyum sağlama yeteneğinin azalması sonucunda gelişen; düşmeler, hastaneye ve bakımevlerine yatış, yeti yitimi ve hatta ölümle sonuçlanabilecek yüksek hassasiyet durumu” olarak tanımlanır. “Nöromusküler, metabolik ve immün sistemlerde ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı güçsüzlük halidir.” şeklinde de tanımlanmıştır.

Kırılgn (düşkün) yaşlıyı tanımak için ideal bir tanı ölçeği oluşturma çabaları devam etmektedir. Mevcut çeşitli kırılgnlık indeksleri içinde en yaygın kullanılanlardan biri Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen kriterlerdir. Buna göre aşağıdaki 5 kriterden 3’ünün bulunması kırılgnlık tanısını koydurur (Fried Kırılgnlık İndeksi).

1. Kilo kaybı (son 1 yılda >%5 kilo kaybı)
2. Bitkinlik-tükenmişlik hissi
3. Güçsüzlük (el kavrama gücünde bazale göre %20 azalma)
4. Yürüme hızında azalma
5. Fiziksel aktivitede azalma

Kırılgnlık tanımlanmasında FRAIL skalası ve SOF indeksi gibi çok sayıda indeks de kullanılmaktadır. Ayrıca yürüme hızında yavaşlamanın (4 m mesafeyi yürüme >5 sn.) fonksiyonel bağımlılık, düşme, bakımevine yerleştirilme ve ölüm için diğer ölçekler kadar prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Kırılgnlık prevalansı tanı için kullanılan ölçeklere göre yaşlılarda %6-44 olarak bildirilmiştir.

Kırılgnlık patofizyolojisinde; yetersiz beslenme (yaşlılık anoreksisi, tat ve koku kayıpları, dış eksikliği, kötü ağız hijyeni, kronik hastalıklar), vitamin eksiklikleri, inflamasyon (proinflamatuvar sitokinlerin artması), hormonal değışiklikler (büyüme kormonu, insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1), dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S), testosteron düzeylerinde azalma) ve sarkopeninin rolü olduğu bildirilmiştir.

Kırılgn yaşlıda tipik olarak yürümede yavaşlama, kas gücü ve esnekliğinde azalma, iştahsızlık, genel olarak vücudu öne eğik postür, halsiz ve düşkün görünüm, düşünce sürecinde bozulma ve unutkanlıkta artış, görme ve işitme kayıplarında artış, reflekslerde azalma, istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik-bitkinlik hissi, fiziksel ve kognitif fonksiyonlarda gerileme, sosyal aktivitede isteksizlik, yürüme ve denge bozukluğu belirtileri vardır.

Kırılgnlık geriatrik sorunlar açısından en riskli gruptur. Yaşlılıkla beraber görülen kognitif bozukluğun ilerlemesine yol açar. Kognitif bozukluğun artması da fiziksel kırılgnlık riskini artırır. Kırılgn yaşlıda düşme, fonksiyonel bağımlılık, bakımevine yatış, hospitalizasyon ve mortalite riski artmıştır. Çok yönlü geriatrik değerlendirme ile kırılgnlığın erken saptanması, uygun önlemlerin alınması ve tedavi edilmesi yaşlının yaşam konforunu artıracaktır.

Kırılgnlığın önlenmesi için kronik hastalıklar iyi tedavi edilmeli, geriatrik sendromlar kontrol edilmeli ve koruyucu önlemler alınmalı, yeterli ve uygun beslenme stratejileri ve uygun egzersiz programları düzenlenmelidir.

Kırılgnlığın tedavisinde risk faktörleri kontrol edilmeli, kronik hastalıkların daha etkin tedavisi, beslenme desteği, vitamin D ve kalsiyum yanısıra eksik vitamin ve minerallerin replasmanı, uygun egzersiz programı düzenlenmelidir. Antiinflamatuvar ve hormonal tedavinin sonuçları tartışmalıdır.

– **Sarkopeni:** Yaşlanmayla ortaya çıkan yaygın ve ilerleyici iskelet kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonlarındaki kayıp olarak tanımlanmıştır. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP)'nun sarkopeni tanımı; "fiziksel engellilik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar riski taşıyan, iskelet kas kütesinin ve gücünün yaygın ve ilerleyici kaybı ile karakterize bir sendromdur" şeklindedir.

İnsanlar 30 yaşından sonra kas kütesinden her yıl %1'ini ve 80 yaşına kadar %30'unu kaybederler. Sarkopeni tanısı için kas kütlesi ve kas fonksiyonu (kas gücü ve fiziksel performans) ölçülür. Klinik pratikte kas kütlesi ölçümü için biyoimpedans (BIA) veya antropometri (baldır çevresi), kas gücü ölçümü için el sıkma gücü testi, fiziksel performans ölçümü için Yürüme Testi veya Kalk ve Yürü Testi uygulanmaktadır. Eğer kas kütlesi azalmış ve kas gücü ile fiziksel performanstan biri veya her ikisi de azalmış ise sarkopeni tanısı konur. EWGSOP'un tanı algoritmasına göre önce Yürüme Testi yapılmaktadır. Eğer yürüme hızı >0.8 m/sn (4 m mesafeyi 5 sn.'den kısa sürede yürümek) ise el kavrama gücü ölçülür, normal ise sarkopeni yok kabul edilir.

Sarkopeni prevalansı çeşitli çalışmalarda yaşlı erkeklerde %14-53, yaşlı kadınlarda %23-43 olarak bildirilmiştir. Prevalansı yaşla beraber artmaktadır.

Sarkopeninin çok sayıda risk faktörü vardır. İleri yaş, kadın cinsiyet, yaşlanmayla oluşan hormonal değışiklikler (özellikle testosteron, büyüme hormonu, IGF-1 azalması, artmış insülin direnci), malnütrisyon ve özellikle azalmış protein alımı, immobilité veya yetersiz fiziksel aktivite, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı, uzamış yatak istirahati ve kronik hastalıklar (kognitif bozukluklar, duygudurum bozuklukları, diyabet ve son dönem organ yetmezlikleri) sarkopeni riskini artırmaktadır.

Sarkopeni; fiziksel engellilik, kırılgnalık, bağımlılık, düşme ve yaralanma, yara iyileşmesinde gecikme, bası yarası, yaşam kalitesinde düşme, bakımevi başvurusu, hospitalizasyon ve mortalite risklerini artırır.

Sarkopeninin tedavisinde risk faktörleri kontrol edilmeli, kronik hastalıkların daha etkin tedavisi yapılmalıdır. Beslenme desteğinde özellikle protein alımı artırılmadır. Vitamin D verilmelidir. Egzersizin artırılması önemlidir, özellikle kas gücünü artırıcı izometrik egzersizler kas kitlesinde, kas gücünde ve fiziksel performansta artışa, aynı zamanda hastalarda iyilik halinde artışa neden olur. Hormonal tedavilerin (testosteron, büyüme hormonu) etkisi tartışmalıdır.

– **Düşme:** “Vurma, itme, senkop, nöbet, inme ve miyokard enfarktüsüne bağlı düşmeler hariç kişinin herhangi bir zorlayıcı kuvvet uygulanmadan, dengesini yitirerek, ani ve istemsiz olarak vücudunun daha aşağıdaki bir seviyeye hareket etmesi” olarak tanımlanır. Yılda 2 veya daha fazla düşmeye ise “tekrarlayan düşme” denir. Düşme insidansı kendi evinde yaşayan yaşlılarda %28-35, bakımevlerinde yaşayan yaşlılarda %33-63 ve 80 yaş ve üzeri yaşlılarda yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir.

Yaşlılarda düşmeler önemli hospitalizasyon, morbidite ve mortalite nedenidir. Düşme sonrası yaşlılarda; yaralanmalara bağlı hareket kısıtlılığı, immobilizasyon ve buna bağlı bası yaraları, derin ven trombozu, pulmoner emboli riski, düşme korkusu (düşme sonrası anksiyete bozukluğu), tekrar düşmekten korktuğu için hareketlerini azaltma, dışarı çıkmaktan korkma, evde kalmaktan korkma sonucu bakımevine yerleşme, yaşam kalitesinde azalma, depresyon ve panik bozukluk oranları artmaktadır.

○ **Düşme ile ilişkili faktörler**

1. Hastaya ait faktörler: İleri yaş, sarkopeni, kırılgnalık, daha önce düşme öyküsünün olması, bakımevinde yaşama, yürüme ve denge bozuklukları, görme ve işitme bozuklukları, vertebrobaziller yetmezlik, Meniere hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı, demans, depresyon, ortostatik hipotansiyon, polinöropati, osteoporoz, osteoartrit, polifarmasi, psikotrop ilaç kullanımı, inkontinans, noktüri, hasta sinüs sendromu, aritmiler, uygunsuz ayakkabı giyilmesi.

2. Çevresel faktörler:

I. Ev ile ilişkili faktörler: Yetersiz aydınlatma, kaygan zemin, yere dökülen yağlı veya sulu şeyler olması, yüksek kapı eşikleri, oda ve koridorlarda ucu kalkık halılar, elektrik kabloları, dağınık eşyalar, tutamaksız banyo ve küvetler, bina ve ev içinde yetersiz aydınlatılmış ve yüksek merdivenler, mutfakta sık kullanılan malzemenin yüksek raf veya alçak çekmecelerde bulundurulması, yüksek yatak olması, terliklerin uygun olmaması.

II. Ev dışı faktörler: Uygun olmayan düzensiz ve yüksek kaldırımlar, kötü kaldırım taşları, yol boyunca sık olan çukurlar ve tümsekler, aşırı eğimli yol, ıslak veya kaygan zemin, uygun olmayan baston, yürüteç gibi cihazlar.

○ **Düşme öyküsü olan hastaya yaklaşım**

1. Öyküde; düşme nasıl, nerede, ne zaman oldu, senkop veya nöbet eşlik etti mi, daha önce düşme öyküsü var mı, öncesinde baş dönmesi, denge bozukluğu oldu mu, ani kalkma ile mi oldu, çevresel faktör yokken düz yolda yürürken mi oldu, düşmeye bağlı yaralanma oldu mu, düşme risk faktörleri var mı, komorbid hastalıkları, geriatrik sendromlar var mı, kullandığı ilaçlar nelerdir? soruları sorulmalı, hastaya ait ya da çevresel faktörler saptanmalıdır.

2. Fizik muayenede; kan basıncı, nabız ölçülür, kalp sesleri dinlenir, bilinç, kooperasyon,

oryantasyon durumu, algılaması, davranışları, duruşu, dengesi, kas gücü değerlendirilir. Nörolojik, görme ve işitme muayenesi yapılır, komorbid hastalıkları ve geriatrik sendromlar açısından değerlendirilir.

3. Laboratuvar tetkikleri: Düşme değerlendirilmesini direkt gösteren bir test yoktur. Düşmeye neden olan bazı hastalıkların ayırıcı tanısı için kan, idrar testleri ve komorbid hastalıkları ile ilişkili testler yapılabilir.

○ ***Düşme riskinin değerlendirilmesi***

Tarama testleri olarak hastanede yatan hastalarda İtali Düşme Riski Ölçeği ve poliklinik hastalarında Heindrich II Düşme Riski Tanılama Ölçeği ve düşme olasılığının değerlendirilmesinde ise postural stabilite testleri olarak Kalk ve Yürü Testi, Kısa Fiziksel Performans Testi ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi kullanılabilir.

○ ***Düşme riskini azaltmak için;***

1. Hastaya ait faktörler düzeltilmelidir. Düzenli sağlık kontrolleri yapılmalı, risk faktörlerinin optimal kontrolü, komorbid hastalıklar ve geriatrik sendromların optimal tedavisi, riskli ilaç (antikonvülsanlar, antidepresanlar, antipsikotikler, benzodiyazepinler, sedatif ve hipnotikler, antihipertansifler, diüretikler, laksatifler) kullanımının kesilmesi veya azaltılması, vitamin D ve kalsiyum desteği, düşme riski açısından periyodik değerlendirilme yapılmalıdır.

2. Çevresel faktörler düzeltilmelidir.

I. Ev içi düzenlemeler: Zemin ıslak ve kaygan olmamalı, halı ve kilimler kaymamalı, döşemeler pürüzsüz olmalı, aydınlatma yeterli olmalı, yürüme alanlarındaki mobilyalar azaltılmalı, yürürken takılmaya yol açacak eşyalar olmamalı, uygun terlik ve ayakkabı kullanılmalı, merdivenlerde 2 taraflı tutamak olmalı, banyo ve tuvalette tutamak olmalı, elektrik düğmeleri fosforlu olmalı, yatak başlarında elektrik düğmeleri olmalı, sık kullanılan malzemeler yüksek raflara ya da alçak çekmecelere konmamalıdır.

II. Ev dışı düzenlemeler: Yaşlı dostu iyi belediyeçilik hizmetleri yapılmalıdır.

Özetle; yaşlılarda düşme önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu nedenle yaşlılarda düşme sorgulanmalı, risk taraması yapılmalı, komorbid hastalıklar ve geriatrik sendromlar optimal tedavi edilmeli, risk faktörleri sorgulanmalı ve optimal şekilde düzeltilmeli, riskli ilaç kullanımı kesilmeli veya azaltılmalıdır

– **Üriner inkontinans:** Kontinans; idrarı tutabilme, sosyal olarak uygun zamanda, uygun yerde istemli idrar yapabilme yeteneğidir. Üriner inkontinans (Üİ) ise bu yeteneğin kaybedilmesidir. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) Üİ'ı; “sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan ve objektif olarak gösterilebilen istemsiz olarak idrar kaçırma” olarak tanımlamıştır.

Üİ her yaşta görülebilmekle beraber prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Toplumda yaşayan 65 yaş ve üzeri kadınların yaklaşık %15-30'unda, erkeklerin %10-20'sinde görülürken, bakımevlerinde kalanlarda %30-60, hastanede yatan yaşlılarda %40-70 oranında prevalans bildirilmiştir. Üİ kadınlarda daha sık görülmekle beraber 80 yaş üzerinde erkeklerde de benzer sıklıkta görülmektedir.

Yaşlanma ile birlikte genitoüriner sistemde Üİ gelişimini kolaylaştıran bazı anatomik ve fizyolojik değişiklikler olur; istemsiz mesane kontraksiyonu, rezidüel idrar miktarı, noktüri insidansı artar, erkeklerde prostat hipertrofisi gelişir, hipo ve hipernatremi gelişimi kolaylaşır. Mesane kapasitesi, üretral basınç, mesane kontraktilesi, kadınlarda menopozal östrojen, böbrek ağırlığı, total nefron sayısı, renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon hızı, böbreklerden

ilaçların atılımı azalır, periüretal ve pelvik kas güçsüzlüğü, detrusor hiperreaktivitesi, kadınlarda vajinal atrofi gelişir.

Üİ nedenleri (İngilizce kelimelerin baş harflerinin oluşturduğu DIAPPERS akrostişi) Tablo 2’de ve Üİ ilişkili ilaçların listesi Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Üriner inkontinans nedenleri

Spesifik ürogenital patoloji olmaksızın görülen üriner inkontinans nedenleri (geri dönüşümlü nedenler)	Progresif hastalıklar (geri dönüşümü olmayan nedenler)
- D Deliryum/konfüzyonel durum - I Enfeksiyon (semptomatik) - A Atrofik üretrit/vajinit - P Farmasötikler (ilaçlar) - P Psikiyatrik nedenler (özellikle depresyon) - E Aşırı üriner output (hiperglisemi, hiperkalsemi, konjestif kalp yetmezliği) - R Mobilite kısıtlılığı - S Fekal impakt	- Demans - İnme - Parkinson ve diğer hareket bozuklukları - Multipl skleroz ve ve diğer demiyelizan hastalıklar - Spinal kord yaralanmaları

Tablo 3. Üriner inkontinans ilişkili ilaçlar

İlaçlar	Üriner inkontinans üzerine etkileri
Antikolinergik etkili ilaçlar (sedatif antihistaminik, antipsikotik, trisiklik antidepresan, antiparkinson)	Mesane kontraksiyonlarının inhibisyonu, sedasyon, immobilité, deliryum, ağız kuruluğu (polidipsiye neden olur) yapar, üriner retansiyona neden olur.
α -Adrenerjik agonistler (sempatomimetik dekonjestan)	Mesane çıkış yolu obstrüksiyonu yapar, prostat hipertrofil hastada akut üriner retansiyona neden olur.
α -Adrenerjik blokerler (prazosin, terazosin)	Mesane gevşeme yapar, idrar sızıntısı, sıkışma, stres inkontinansına neden olur.
Narkotik analjezikler	Mesane gevşeme, fekal impakt, sedasyon yapar, üriner retansiyona neden olur.
Diüretikler	İdrar sıklığında artış, acil sıkışma hissi yapar, poliüriye neden olur.
Alkol	Diüretik etki, sedasyon yapar, poliüriye neden olur.
Kafein	Diüretik etki yapar, poliüriye neden olur.
ACE inhibitörleri	Öksürük yapar, stres inkontinansına neden olur.
Kalsiyum kanal blokerleri	Bozulmuş detrusor kontraktilesi, mesane gevşeme yapar, üriner retansiyona neden olur. Dihidropiridin grubu ilaçlar pedal ödem yapar, noktürnal diürece neden olur.
GABAerjik ajanlar (gabapentin, pregabalin)	Pedal ödem yapar, noktürnal diürece neden olur.
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	Pedal ödem yapar, noktürnal diürece neden olur.
Tiazolidinodionlar (piaglitazon)	Pedal ödem yapar, noktürnal diürece neden olur.

o **Üriner inkontinans tipleri**

Geçici inkontinans nedenleri (Bakınız. Tablo 2 DIAPPERS akrostişi) dışlandıktan ve koşullar düzeltildikten sonra inkontinans devam ediyorsa kalıcı inkontinans nedenleri düşünülmelidir. Kalıcı inkontinans nedenleri 5 başlık altında incelenebilir.

1. Sıkışma (urge) tipi Üİ: Detrusor hiperreaktivitesi sonucu gelişir. Ani sıkışma hissi ile birlikte genellikle bol miktarda idrar kaçırma ile karakterizedir. Yaşlılarda her 2 cinsiyette de en sık görülen Üİ tipidir.

2. Stres tipi Üİ: Karın içi basıncını arttıran fiziksel aktiviteler sırasında oluşur. Hapşırma, öksürüme, sesli gülme, egzersizler sırasında istemsizce idrar kaçırmadır. Pelvik taban kas güçsüzlüğü vardır. İntravezikal basınç artıp intraüretral basıncı geçince inkontinans oluşur.

3. Mikst tip Üİ: En sık olarak sıkışma ve stres inkontinansının birlikte görülmesi şeklindedir. Bu 3 tip en sık görülen Üİ tipleridir. Gençlerde stres tipi Üİ daha sık görülürken yaş ilerledikçe sıkışma ve mikst tip Üİ daha sık görülmektedir.

4. Taşma (overflow) tipi Üİ: Mesane detrusor kası zayıflığı veya mesane çıkış yolu obstruksiyonu sonucu görülür. Genellikle sürekli veya aralıklı az miktarda sızıntı olur, idrar yaparken duraklama, damlama, zayıf üriner akım vardır. Prostat hipertrofisi, prostat kanseri, üretral darlık, genitoüriner organ prolapsusu, nörojenik mesane, mesane taşı ve spinal kord yaralanması nedenleri arasındadır. Altta yatan neden tedavi edilmezse kalıcı sonda veya temiz aralıklı katerizasyon uygulanabilir.

5. Fonksiyonel üriner inkontinans: Mesane yapısal ve fonksiyonel yönden normal olmakla beraber demans, deliryum ve depresyon gibi kognitif ve psikolojik problemleri olan kişilerin kontinans yeteneğini kontrol edememesinden ya da ortopedik problemler nedeni ile hareket yeteneği kısıtlanmış kişilerin zamanında tuvalete gitme becerilerinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bakımevleri ve hastanelerde daha sık rastlanır.

o **Üriner inkontinans öyküsü olan hastaya yaklaşım**

1. Öyküde; yakınmaların süresi, üriner enfeksiyon varlığı, taş öyküsü, dizüri, hematüri, gündüz-gece idrara çıkma sıklığı, kabızlık, geçirilmiş üriner, pelvik veya spinal cerrahi girişimler, diyabet öyküsü, kullanılan ilaçlar ve ilaç dışı diğer maddeler, nörolojik bir patoloji düşündüren yakınmalar, erkeklerde obstrüktif semptomlar, kadınlarda gebelik, doğum sayısı, şekli, semptomların başlangıcı ile doğum ya da menopoz döneminin ilişkisi sorulmalıdır, Üİ tipi ayırteilmeye çalışılmalıdır.

2. Fizik muayenede; karın muayenesinde mesane distansiyonu bulguları taşma tipi inkontinansı düşündürür. Genital muayenede kadınlarda uterin prolapsus, sistosel, rektosel, atrofi ve kitle, rektal muayenede fekal impakt, kitle, sfinkter tonusu, perineal duyu ve prostat boyutu, nörolojik muayenede mental durum, pelvik taban kas gücü değerlendirilmesi, perineal duyu ve motor fonksiyonlar değerlendirilmeli, mesane çizelgesi (işeme günlüğü) çıkarılmalıdır.

3. Laboratuvar/görüntüleme tetkikleri: Tam idrar tetkiki, kan glukozu, böbrek fonksiyon testleri, diğer biyokimya tetkikleri, tüm abdomen ultrasonografi, rezidü idrar ölçümü tüm hastalarda öncelikle yapılmalıdır. Hastada eşlik eden ssemptom ve bulgulara göre daha ileri tetkikler planlanabilir.

o **Üriner inkontinans tedavisi**

Üç kategoriye ayrılır:

1. Davranışsal ve nonfarmakolojik tedaviler: Sıkışma veya stres tipi inkontinansı olan hastaların çoğunda ilk aşama tedavidir. Hafif inkontinans olgularında zamanlı işeme, teşvikle işeme, özellikle akşamları sıvı kısıtlaması ve kafein, alkol alınmaması, irritan gıdalardan kaçınılması, obes hastada kilo verilmesinin önerilmesi şeklindeki basit yaşam tarzı değişiklikleri yararlıdır. Mesane eğitimi için işeme kayıtları tutulduktan sonra alışılmış inkontinans aralıklarından daha kısa aralıklarla bir zamanlı işeme programı geliştirilir. İnkontinans epizotlarının sayısı azaldıkça rahat bir işeme aralığı elde edilene kadar zamanlı işeme aralıkları her hafta uzatılır. Teşvikle işeme en sık bakımevlerinde uygulanmaktadır. Yaklaşık 2 saatte bir bakıcılar, ıslak veya kuru olup olmadıklarını ve işemek isteyip istemediklerini sorarak hastayı idrar yapmaya

zorlarlar. Hastalar periüretal ve perivajinal kasları kuvvetlendirmek için tasarlanmış olan pelvik taban (Kegel) egzersizlerini yapmaya teşvik edilir. Biyofeedback tedavisi ve elektriksel stimülasyon uygulamaları da yapılabilir.

2. İlaç tedavisi: Sıkışma tipi Üİ'ta ilk seçilecek ilaçlar antimuskariniklerdir (oksibutinin, tolterodin, trospium, solifenasin, darifenasin). Bunlar mesanedeki muskarinik reseptörlere selektif olarak etkilidirler ve detrusor kasındaki istemsiz kasılmaları önlerler. Mirabegron bir β -3 agonisti olup detrusor relaksasyonunu sağlar ve idrarın depolanmasını sağlar, α -adrenerjik antagonistler üretral sfinkter tonusunu azaltırlar, detrusor hiperreaktivitesi ve sıkışma tipi Üİ'da yararlıdır. Antidepresanlar (imipramin ve duloksetin) sıkışma tipi Üİ tedavisinde kullanılabilir. İlaç tedavisi sırasında ilaç yan etkileri açısından hastalar yakın izlenmelidir.

3. Cerrahi tedavi: Genellikle, sadece konservatif tedavi veya ilaç tedavisi başarısız olduğunda bir seçenek olarak kabul edilir. En yaygın olarak mesane ve uterus prolapsusuna yönelik ve sfinkter güçlendirici işlemler yapılır.

• Polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı)

Polifarmasi tanımı konusunda kesin fikir birliği olmamakla birlikte “aynı anda genellikle birden çok endikasyon için çok sayıda ilaç kullanımı” anlamına gelmektedir. Günlük pratikte polifarmasinin en yaygın kullanılan tanımı “günlük 5 veya daha fazla ilacın kullanılmasıdır” şeklindedir. Günlük 10 veya daha fazla ilacın kullanılması ise “hiperpolifarmasi veya aşırı polifarmasi” olarak tanımlanmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte kronik hastalıkların artması ve geriatrik sendromların ortaya çıkması polifarmasinin en sık nedenleridir. Bir diğer neden reçete kaskadıdır. Reçete kaskadı; hastanın kullandığı bir ilaca bağlı gelişen advers etkiyi tedavi edilmesi gereken yeni bir tıbbi durum oluşmuş gibi değerlendirerek yeni bir ilaç başlanmasıdır. Tipik bir örnek; gonartroz nedeniyle nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanan bir hastada advers etki olarak hipertansiyon geliştiğinde dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokleri başlanması, buna bağlı pretibiyal ödem geliştiğinde de tedaviye diüretik eklenmesidir. Bir diğer neden multipl hastalığı olan yaşlıların farklı uzman hekimlere başvuruları sırasında hekimlerin birbirinden habersiz ilaç reçetelemeleridir. Bunun sonucunda birden fazla aynı içerikli muadil ilaçlar da dahil çoklu ilaç kullanımı ortaya çıkmaktadır. Yaşlının doktor önerisi dışında reçete dışı ilaç kullanması da bir başka polifarmasi nedenidir.

Polifarmasi hem dünyada hem de ülkemizde yaşlılarda yaygın bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2002 yılında yapılan bir çalışmada, 65 yaş ve üstü bireylerin oranı genel nüfusun %13'ünü oluşturmasına rağmen reçetelenen ilaçların %30'nun bu gruba verildiği saptanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran yaşlılarda yaptığımız bir çalışmada hastaların %95.1'i en az bir ilaç kullanmaktaydı ve polifarmasi oranı ise %49.4 idi. Polifarmasi oranları; Türkiye'de huzurevlerinde yapılan bir çalışmada %59.6, Norveç'te hastaneye başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada %47, İtalya'da dahiliye kliniklerine kabul edilen hastalarda %51.9 ve ABD'de yapılan bir anket çalışmasında yaşlılarda polifarmasi ve aşırı polifarmasi oranları sırasıyla erkeklerde %44 ve %12, kadınlarda ise %57 ve %12 olarak bildirilmiştir.

Yaşlanmayla beraber oluşan fizyolojik değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakodinamiği ve farmakokinetiğinde değişiklikler oluşmaktadır ve çoklu ilaç alan yaşlılarda ilaç advers etkileri, olumsuz ilaç-ilaç etkileşmesi riskleri, potansiyel uygunsuz ilaç kullanım oranları ve ilaç

kullanım hataları artmakta ve hastaların tedaviye uyumları da azalmaktadır. Polifarmasi aynı zamanda deliryum, düşme ve üriner inkontinans riskini artırabilir. Tüm bunların sonucu olarak polifarmasi alanlarda hastane ve bakımevi başvuruları, hospitalizasyon oranları ve tedavi maliyetleri artmaktadır.

Polifarmasiyi azaltmak için çok yönlü geriatrik değerlendirme yapılmalı, akılcı ilaç kullanım ilkelerine uyulmalı, hastanın her vizitte kullandığı ilaçları yanında getirmesi istenmeli ve bizzat ilaç kutuları gösterilerek nasıl kullandıkları sorulmalı, advers ilaç reaksiyonları, olumsuz ilaç-ilaç etkileşimleri, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı ve tedavi uyumu açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Endikasyonu olmadan ilaç kullanılmamalı ve gereksiz ilaçların kullanımı sonlandırılmalıdır. Polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının önüne geçebilmek için kılavuzlardan (ülkemizdeki ilaçlar gözönüne alınarak hazırlanmış Time-to-START ve Time-to-STOP kriterleri) yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akın S. Yaşlılarda üriner inkontinans. *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni*. 2015;2:49-54.
2. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. 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;11:491-8.
3. Bovatekin S, Öztürk GB. Yaşlıda sarkopeni tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics*. 2017;3(2):96-103.
4. Cesaria M, Marzettic E, Canevellid M, Guaraldie G. Geriatric syndromes: How to treat. *Virulence*. 2017;8(5):577-85. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1219445>.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
6. Flacker JM What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:574-576.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146.
8. Gocer S, Gunay O, Polat T, et al. Polypharmacy and associated factors in people living in a nursing home in Kayseri Turkey. *Medicine Science*. 2017;6(4):646-52.
9. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.
10. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):896-904. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x>.
11. Kaufmann DW, Keelly JP, Rosenberg L, et al. Recent pattern of medication use in the ambulatory adult population of the United States. The Slone Survey. *JAMA*. 2002;287:337-44.
12. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr*. 2018;1-16. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0618-2>.
13. Keskinler MV, Tufan F, Oğuz A. Geriatrik sendromlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2013;29(2):41-8. doi:10.5222/otd.sup2.2013.041.
14. Kılavuz A, Akçiçek SF. Sarkopeni ve kırılğan yaşlı. *Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics*. 2017;3(3):157-62.

15. Kiel DP, Schmader KE. Givens J. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 14 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/falls-in-older-persons>.
16. Lee H, Lee E, Jang I-Y. Frailty and comprehensive geriatric assessment. *J Korean Med Sci*. 2020;35(3):e16. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e16>.
17. Lukacz ES, Brubaker L, Schmader KE, et al. Evaluation of females with urinary incontinence [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 17 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-females-with-urinary-incontinence>.
18. Morgan G. Falls and fractures: a literature review and Welsh perspective. *Work Older People*. 2013;17(4):170-8.
19. Naharcı Mİ, Doruk H. Yaşlı popülasyonda düşmeye yaklaşım. *TAF Prev Med Bull*. 2009; 8(5):437-44.
20. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:507-19. doi: 10.1007/s00228-010-0977-0.
21. Pesen E. Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran geriatric hastalarda polifarmasi ve ilaç kullanımı ile ilgili uygunsuzlukların irdelenmesi. Uzmanlık Tezi. Bursa: 2013.
22. Rikkert MGMO, Rigaud A-S, van Hoeyweghen RJ, de Graaf J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med*. 2003;61(3):83-7.
23. Senn N, Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice. *Front Med*. 2015;2(78):1-10. doi: 10.3389/fmed.2015.00078.
24. Sökmen ÜN, Dişçigil G. Yaşlılıkta sarkopeni. *J Turk Fam Phy*. 2017;08(2):49-54. doi: 10.15511/tjtfp.17.00249.
25. şahin S. Geriatric Sendromlar. *Klinik Gelişim*. 2012;25:13-7.
26. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, et al. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995;273:1348-53.
27. Ülger Z, Halil MG. Üriner ve fekal inkontinans. İç: Arıoğul S, ed. *Geriatric ve Gerontoloji*. 1. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2006:30715.
28. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-95.
29. Walston JD, Schmader KE. Givens J. Frailty [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 13 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/frailty>.
30. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96.
31. Woolford SJ, Sohan O, Dennison EM, et al. Approaches to the diagnosis and prevention of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1629-37. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01559-3>.

NEFROLOJİ

63. BÖLÜM

HİPERTANSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Mahmut Yavuz

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) ile ilgili epidemiyoloji ve fizyopatolojinin yıllar içinde daha iyi anlaşılması, HT ile kardiyovasküler (KV) risk ilişkisinin çözülmesi ve antihipertansif ilaçlardaki gelişmelere rağmen kan basıncı (KB) kontrol oranları tüm dünyada istenilen seviyede değildir. Genel olarak HT tanımları, KB'nin farklı ortamlarda değişken ekip ve teknikle ölçüldüğü çok sayıda gözlemsel ve randomize çalışmaların meta-analizleri sonucunda elde edilmektedir. Dolayısıyla HT halen dünyada önlenebilir KV hastalık ve tüm nedenlere bağlı ölçümlerin en belirgin nedeni olmaya devam etmektedir. HT önemli bir hastalıktır. Çünkü;

1. Görülme sıklığı çok yüksektir. Ülkemizde 18 yaş üstü erişkinlerde HT prevalansı %30.8'dir. 55 yaşında normotansif olan bir insanın yaşamı süresince HT gelişme olasılığı %90'dır.
2. Farkındalık oranı hala çok düşüktür. Ülkemizde 2012 sonuçları erkeklerde %40.6, kadınlarda %66.9'dır.
3. Hedef tedavi oranları da düşüktür. Yaklaşık %50 düzeyindedir.
4. HT'ye bağlı ölümler ve komplikasyonlar ciddi boyuttadır. KV hastalık %25-50'si, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) %25'i HT'ye sekonder gelişmektedir. Dünyada 9.1 milyon prematüre ölüm nedenidir.

KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Bireysel olarak HT tanısı koymak çoklu ölçümler, uygun teknik ve ofis dışındaki ölçümler dikkate alınarak yapılmalıdır.

• Uygun KB ölçümleri için önemli adımlar

– Adım 1: Hastayı uygun şekilde hazırlayın.

1. Hastayı bir sandalyede (ayaklar yerde, sırt destekli) >5 dak. boyunca dinlendirin.
2. Hasta ölçümden en az 30 dak. önce kafein, egzersiz ve sigara içmekten kaçınmalıdır.
3. Hastanın mesanesini boşalttığından emin olun.
4. Dinlenme süresi veya ölçüm sırasında ne hasta ne de gözlemci konuşmamalıdır.
5. Manşonun yerleştirildiği yeri kapatan tüm giysileri çıkarın.
6. Hasta muayene masasında otururken veya uzanırken yapılan ölçümler bu kriterleri karşılamaz.

– Adım 2: KB ölçümleri için uygun tekniği kullanın.

1. Doğrulanmış bir KB ölçüm cihazı kullanın ve cihazın periyodik olarak kalibre edildiğinden emin olun.
2. Hastanın kolunu destekleyin (örneğin, bir masanın üzerinde dururken).
3. Manşonun ortasını hastanın üst koluna sağ atriyum seviyesinde (sternumun orta noktası) yerleştirin.

4. Kolun %80'ini çevreleyecek şekilde doğru manşon boyutunu kullanın ve normalden daha büyük veya daha küçük bir manşon kullanılıp kullanılmadığına dikkat edin.

5. Oskültasyon okumaları için stetoskop diyaframı veya zili kullanılabilir.

– **Adım 3: Yüksek tansiyon/hipertansiyonun teşhisi ve tedavisi için gereken uygun ölçümleri yapın.**

1. İlk ziyarette, her iki kolda da KB'yi kaydedin. Sonraki okumalar için daha yüksek okuma veren kolu kullanın.

2. Tekrarlanan ölçümler için 1 ila 2 dak. ayırın.

3. Oskültatuvar belirlemeler için, sistolik kan basıncını (SKB) tahmin etmek için palpe edilen bir radyal nabız obliterasyon basıncı tahmini kullanın. KB seviyesinin oskültasyonla belirlenmesi için kafı bu seviyenin 20 ila 30 mmHg üzerinde şişirin.

4. Oskültatuvar okumalar için kaf basıncını saniyede 2 mmHg söndürün ve Korotkoff seslerini dinleyin.

– **Adım 4: Doğru KB okumalarını uygun şekilde belgeleyin.**

1. SKB ve diyastolik kan basıncını (DKB) kaydedin. Oskültasyon tekniği kullanılıyorsa, en yakın çift sayıyı kullanarak sırasıyla ilk Korotkoff sesinin başlangıcı ve tüm Korotkoff seslerinin kaybolması olarak SKB ve DKB'yi kaydedin.

2. Ölçümlerden önce alınan en son KB ilacının zamanını not edin.

– **Adım 5: Okumaların ortalamasını alın.**

1. Bireyin KB'sini tahmin etmek için ≥ 2 durumda elde edilen ortalama ≥ 2 okumayı kullanın.

– **Adım 6: Hastaya KB okumaları sağlayın.**

1. Hastalara SKB/DKB okumalarını hem sözlü hem de yazılı olarak sağlayın.

HİPERTANSİYON TANIMI

HT, kelime anlamı artmış kan basıncıdır. Önemli olan hangi değer üzerinde HT denileceğidir. Rakamsal tanım dışında; KB'nin kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeylere yükselmesidir diyebiliriz. Yani bireyselleştirilmiş HT tanımı öne çıkmaktadır. Ancak bunu tanımlamak çok zor olması sebebiyle uzlaşılır ve kabul edilebilir rakamlara ihtiyaç vardır. 1966 yılından bu yana KB hedeflerine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

HT tanımlaması tedavinin yararının tartışmasız şekilde tedavinin risklerine ağır bastığı KB düzeyidir. Bu KB değeri ESC/ESH 2018 kılavuzunda 140/90 mmHg ve üzeri olarak belirlenirken 2017 AHA/ACC kılavuzunda 130/80 mmHg ve üzeri olarak önerilmiştir. Türk uzlaşısı raporuna göre ise 140/90 mmHg üzeri HT olarak tanımlanmıştır (Tablo 1-4, Şekil 1).

Tablo 1. Klinik, HBPM, gündüz, gece ve 24 saatlik AKBM ölçümleri için karşılık gelen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri (mmHg)

Klinik	HBPM	Gündüz AKBM	Gece AKBM	24 saatlik AKBM
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

HBPM: evde kan basıncı izleme, AKBM: ayaktan kan basıncı izleme.

Tablo 2. ESC/ESH kılavuzuna göre kan basıncının sınıflandırması

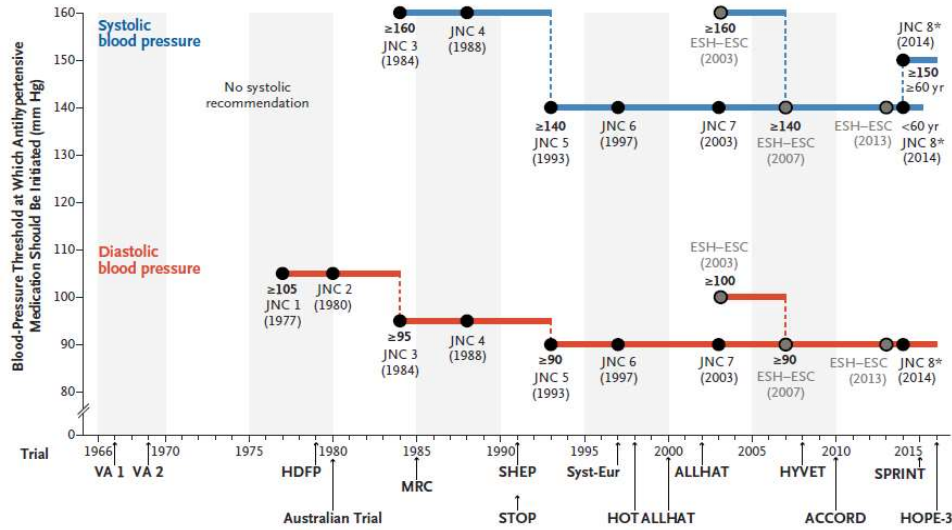
Evre	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

Tablo 3. AHA/ACC kılavuzuna göre kan basıncının sınıflandırması

Evre	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yükselmiş	120-129	ve/veya	<80
Evre 1 HT	130-139	ve/veya	80-89
Evre 2 HT	≥140	ve/veya	≥90

Tablo 4. Türk HT Uzlaşı raporuna göre kan basıncı sınıflandırılması

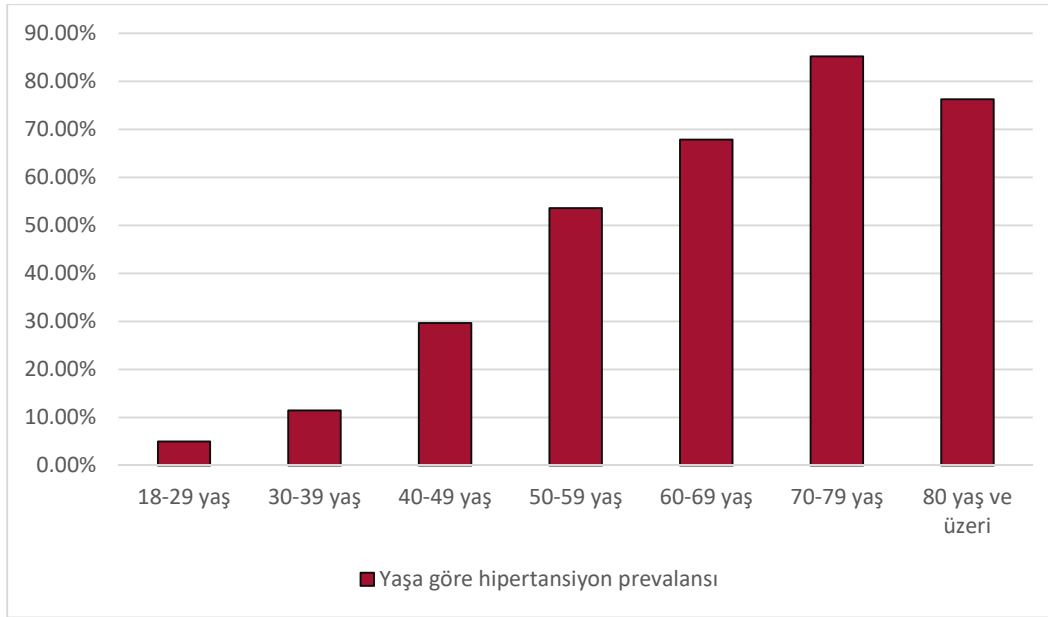
Evre	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
HT	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100



Şekil 1. Yıllar içindeki kan basıncı sınıflamalarındaki değişiklikler.

PREVALANS

Dünyada erişkin HT prevalansı %30-40.5 civarındadır. Ülkemizde 18 yaş üzeri HT prevalansı %30.3'tür (Şekil 2).



Şekil 2. Yaşa göre hipertansiyon prevalansı.

Etiyoloji

%90-95'i primer, %5-10'u sekonder HT olarak görülür.

FİZYOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ

Tansiyon arteriyel = Kalp debisi x Total periferik direnç

KB'deki basıncındaki ani değişiklikler Tablo 4'te görülmektedir. Hızlı etkili KB kontrolünde diğer etkin bir mekanizmada kemorefleks mekanizmasıdır. Hipoksi, hiperkapni, asidozun refleks yolla KB'yi ve solunum sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Orta hızlı etkili mekanizmalar ise renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), ADH'dır.

Baroreseptörler → renal sempatik sinir aktivitelerinin artışı → renin ↑ → Ang I → Ang II
 ↓ ↓
 Vazokonstriktör

• Aldosteron

ADH aktiviteleri KB düşmesine sekonder olarak artar. ADH bir yandan vazokonstriktör bir hormon olarak, diğer yandan yavaş etkisi olarak su reabsorpsiyonunu artırarak KB'nin artmasına yardım eder. KB'nin uzun dönemli düzenlenmesinde daha yavaş etkili mekanizmalar yer alır ve bunlar hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesi ile etkisini gösterir. Bu hacmin belirlenmesinde tuz ve suyun atılımını düzenleyen çeşitli nöral, hormonal, fiziksel faktörler varlığında böbrekler neredeyse etkili tek organdır. Fazla sodyum ve sıvı alımı durumunda böbrek sodyum ve sıvı atılımını artırarak tansiyonu normalde tutar. Ters durumda da sodyum ve su tutulumunu artırır (basınç natriürezisi). Bu kontrol mekanizmalarından kaçış, KB'nin sürekli olarak yüksek seyretmesine neden olacaktır (Tablo 5).

Tablo 5. Böbrek basınç natriüresi üzerinde etkili faktörler

İntrarenal nedenler
- Anjiyotensin-II - Aldosteron - Endotelin - Vasküler 20-HETE (hidroksieikosatetroenoik asit) - İmmün faktörler ve inflamatuvar sitokinler - Reaktif oksijen radikalleri - Glomerüler hastalıklar - Sodyum transportundaki genetik defektler - Nitrik oksit - Prostaglandinler - Tübüler 20-HETE - Atrial natriüretik peptitler
Ekstrarenal nedenler
- Renal sempatik sinir aktivitesi - Renal vasküler stenozlar

HİPERTANSİYONLU HASTA ÖYKÜSÜNÜN ÖNEMLİ YÖNLERİ

HT'li hastalarda öyküde dikkat edilmesi gerekli önemli hususlar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hipertansiyonlu hastada öykü

Hipertansiyon süresi	Hedef organ hasarının belirtileri
- Bilinen son normal kan basıncı - Kan basıncının seyri	- Baş ağrısı - Geçici zayıflık veya körlük - Görme keskinliği kaybı
Hipertansiyonun önceki tedavisi	- Göğüs ağrısı - Nefes darlığı - Klodikasyo
İlaçlar: türleri, dozları, yan etkileri	
Hipertansiyona neden olabilecek ajanların alımı	Diyet tarihi
- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar - Östrojenler - Adrenal steroidler - Kokain - Sempatomimetikler - Aşırı sodyum	- Sodyum - İşlenmiş gıdalar - Alkol - Doymuş yağlar
Aile öyküsü	Psikososyal faktörler
- Hipertansiyon - Erken kardiyovasküler hastalık veya ölüm - Ailevi hastalıklar: feokromositoma, böbrek hastalığı, diyabet, gut	- Aile yapısı - İş durumu - Eğitim seviyesi
İkincil nedenlerin belirtileri	Uyku apnesinin özellikleri
- Kas güçsüzlüğü - Taşikardi, terleme, titreme nöbetleri - Derinin incilmesi - Böğür ağrısı	- Sabah erken baş ağrıları - Gündüz uyku hali - Yüksek sesle horlama - Düzensiz uyku
Diğer risk faktörlerinin varlığı	Cinsel işlev
- Sigara içmek - Diabetes mellitus - Dislipidemi - Fiziksel hareketsizlik	

HİPERTANSİYON TANISI

Türk Uzlaşı Raporuna göre KB'ler aşağıda verilmiştir.

Kan basınçları

SKB >140-159 mmHg, DKB >90-99 mmHg ise 2-4 hafta takip,
SKB >160-179 mmHg, DKB >100-109 mmHg ise 1-2 hafta takip,
SKB >180 mmHg, DKB >110 mmHg ise tanı hemen konur.

HT varlığı doğrulandığında;

- Hedef organ hasarı var mı?
- Yerleşik KV hastalık ve böbrek hastalığı var mı?
- Diğer KV risk faktörleri var mı? (obezite, dislipidemi, sigara gibi)
- Yaşam tarzı
- İlaç kullanımı (oral kontraseptifler, NSAİİ gibi)
- Aşırı alkol alımı

PRİMER HİPERTANSİYONDA RİSK FAKTÖRLERİ

• Genetik

1. Aile Öyküsü

2. Polimorfizm (adducin, endotelial NO sentetaz, anjiyotensinojen, B2 adrenoseptör, human G protein B3 subunit)

- Konjenital: düşük doğum ağırlığı, düşük nefron sayısı, maternal HT, preeklampsi, malnütrisyon
- Fiziksel: obezite, yaşlılık, siyah ırk, artmış kalp hızı ve emosyonel stres
- Diyet: artmış sodyum alımı, düşük potasyum alımı, yoğun alkol alımı
- Metabolik: artmış ürik asit, insülin rezistansı, artmış hematokrit
- Diğer: düşük sosyoekonomik durum

PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Risk faktörleri
2. Subklinik organ hasarı
3. Diabetes mellitus
4. Yerleşik KV veya renal hastalıklar

• Risk Faktörleri

- SKB ve DKB düzeyleri
- Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)
- Yaş: erkek (>55 yaş), kadın (>65 yaş)
- Sigara
- Dislipidemi: total kolesterol >190 mg/dL veya LDL-kolesterol >115 mg/dL veya HDL-kolesterol erkekte <40 mg/dL, kadında <46 mg/dL
- Açık plazma glukozu 102-125 mg/dL
- Anormal glukoz tolerans testi

- Ailede erken yaşta KV hastalık öyküsü (erkek <55 yaş, kadın <65 yaş)
- Abdominal obezite: bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm

• Subklinik organ hasarı

- Sol ventrikül hipertrofisi; elektrokardiyografide Sokolow-Lyon: SV1 + RV5 veya V6 >35 mm, Cornell: SV3 + RAVL >28 mm (erkek), SV3 + RAVL >20 mm (kadın); Ekokardiyografi ile sol ventrikül kütle indeksi erkekte >125 g/m², kadında >110 g/m²
- Karotis duvarında kalınlaşma (intima-media kalınlığı >0.9 mm) veya plak
- Karotis-femoral dalga hızı >12 m/sn
- Ayak bileği/ brakial KB indeksi <0.9
- Plazma kreatinin de hafif artış; erkekte 1.3-1.5 mg/dL, kadında 1.2-1.4 mg/dL
- Tahmini kreatinin klirensi <60 mL/dak/1.73 m²
- Mikroalbuminüri (30-300 mg/24 sa.)

• Diabetes mellitus

- Açık plazma glukozu >126 mg/dL veya yükleme sonrası plazma glukozu >200 mg/dL

• Yerleşik kardiyovasküler veya renal hastalık

- Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak
- Kalp hastalığı: miyokard enfarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği
- Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati, böbrek yetersizliği (serum kreatinini erkekte >1.5 mg/dL, kadında >1.4 mg/dL), proteinüri (>300 mg/24 sa.)
- Periferik damar hastalığı
- İlerlemiş retinopati: kanama veya eksüdal, papilla ödemi

HİPERTANSİF HASTADA FİZİK MUAYENENİN ÖNEMLİ YÖNLER

HT'li hastalarda fizik muayenede dikkat edilmesi gerekli önemli hususlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hipertansiyonlu hastada fizik muayene

Kan basıncının doğru ölçümü	
Genel görünüm	Akciğerler
- Vücut yağının dağılımı - Cilt lezyonları - Kas gücü - Uyanıklık	- Rhonchi - Raller
Funduskopi	Karın
- Kanama - Papil ödemi - Pamuk yünü lekeleri - Arteriyoler daralma ve arteriyovenöz çentiklenme	- Böbrek kitleleri - Aort veya renal arterler üzerinde çürükler - Femoral nabızlar
Boyun	Ekstremiteler
- Karotislerin palpasyonu ve oskültasyonu - Tiroid	- Periferik darbeler - Ödem
Kalp	Nörolojik değerlendirme
- Boyut - Ritim - Sesler	- Görme bozukluğu - Odak zayıflığı - Bilinç bulanıklığı, konfüzyon

KLİNİK

HT'li hastalarda; ensede ağrı, ensede ağırlık hissi, baş ağrısı, tepede yanma, kulaklarda uğultu, basınç hissi, göz bulguları, çarpıntı, göğüs ağrısı, ateş basması ve noktüri görülebilir.

LABORATUVAR

Tam kan sayımı, tam idrar analizi, açlık kan glukozu, kanda sodyum, potasyum ve ürik asit, lipid profili, kreatinin ve eGFR, EKG ve diyabetik hastalarda idrar albümin atılımı oranı bakılır. Klinik duruma göre; idrar albümin atılım oranı, AST/ALT, kalsiyum. TSH, OGTT ve ekokardiyografi istenebilir.

ÖZEL TANIMLAMALAR

Beyaz önlük ve maskeli HT'nin sınıflandırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonun sınıflandırılması

Sınıflandırma	Alternatif isimler	Antihipertansif tedavi durumu	Ofis (klinik) kan basıncı	Ortalama ofis dışı kan basıncı
Beyaz önlük HT	Tedavi edilmemiş beyaz önlük HT; izole ofis HT	Antihipertansif ilaç kullanmamak	HT eşliğinde veya üzerinde	HT eşliğinin altında
Beyaz önlük etkisi	Tedavi edilen beyaz önlük HT	Antihipertansif ilaç almak	Hedefin üstünde kan basıncı	Hedef kan basıncında veya altında
Maskeli HT	Tedavi edilmemiş maskeli HT	Antihipertansif ilaç kullanmamak	HT eşliğinin altında	HT eşliğinde veya üzerinde
Maskeli kontrolsüz HT	Tedavi edilmiş maskeli HT	Antihipertansif ilaç almak	Hedef kan basıncında veya altında	Hedefin üstünde kan basıncı

HT: hipertansiyon.

- **Beyaz önlük hipertansiyonu:** Ofis KB ölçümü yüksek, ofis dışı KB ölçümlerinin (ev, ABPM) normal olması ile karakterizedir. Beyaz önlük etkisi genellikle ofis KB ölçümünde SKB'nin >20 mmHg, DKB'nin >10 mmHg olmasıdır ve bu olay psödo-direnç HT ile karışabilir ve ofis ölçümlerinin hafife alınmasına yol açabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada prevalans toplumda %15.9 bulunmuştur. Yaşlılarda, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde oran daha yüksek saptanmıştır. Beyaz önlük HT'nin sürekli HT'ye dönüşümü %1-8/yıldır.
- **Maskeli hipertansiyon:** Ofis KB ölçümü normal, ofis dışı KB ölçümlerinin sürekli yüksek seyretmesidir. Prevalansı %15'tir. Gençlerde, erkeklerde, sigara içenlerde, fiziksel aktivitesi fazla olanlarda, alkol alanlarda, anksiyetesi olanlarda ve iş stresi fazla olanlarda daha fazladır. Maskeli HT'de gece KB yükseliyor ise renal ve KV hastalık riski artmış olarak bulunmuştur.
- **Dirençli hipertansiyon:** Biri diüretik ilaç olmak üzere yeterli dozda 3'lü kombinasyona rağmen KB >140/90 mmHg olması durumudur. Bu durum ABPM veya ev ölçümleri ile doğrulanmalıdır. Dirençli HT tanımına uyan hastalarda mutlaka psödo-direnç ve sekonder HT nedenleri araştırılmalıdır.
- **Refrakter hipertansiyon:** 5 ya da daha fazla sınıf antihipertansif (uzun etkili tiyazid ve spironolakton dahil) kullanımına rağmen redavi hedefi için yeterli olmuyorsa bu ismi almaktadır.

• Sekonder hipertansiyon

- Renal
 - Parenkimal hastalıklar: akut glomerülonefrit, kronik glomerülonefrit, diyabetik nefropati, polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz
 - Renovasküler hastalıklar: renal arter stenozu, intrarenal vaskülit
- Endokrin nedenler: akromegali, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, primer aldosteronizm, feokromositoma
- Ekzojen hormonlar: östrojen, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, eritropoetin, sempatomimetikler
- Aort koarktasyonu
- Gebelik
- Uyku apne sendromu
- Nörolojik hastalıklar: kafaiçi basınç artışı, kuadripleji, Gullian-Barre sendromu
- Akut stres
- Alkol
- Nikotin

KAYNAKLAR

1. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-8.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
3. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in White-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8.
4. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383:1912-9.
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
6. Gurley SB, Riquier-Brison ADM, Schnermann J, et al. AT1A angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure. *Cell Metab*. 2011;13(4):469-75. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.001.
7. Hall JE, Granger JP, Do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2393-442.
8. Izzo JL Jr, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):254-63.
9. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev*. 2011;91(1):1-77. doi: 10.1152/physrev.00060.2009.
10. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with White-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension*. 2017;70:668-75.

11. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
12. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66.
13. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016;34(6):1208-17.
14. Shibata S, Fujita T. The kidneys and aldosterone/mineralocorticoid receptor system in salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(2):109-15.
15. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: analysis of a large ambulatory blood pressure database. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:297-305.
16. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-10. doi:10.1001/jama.287.8.1003.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e484-e594. doi:10.1161/CIR.0000000000000596.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

64. BÖLÜM

ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN TEDAVİ PRENSİPLERİ

Dr. Kamil Dilek

GİRİŞ

Hipertansiyon tedavisindeki amaç sadece kan basıncını hedef düzeylere düşürmek olmayıp özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Sistolik veya diyastolik kan basıncında 2-3 mmHg gibi çok küçük düşmeler bile kardiyovasküler morbidite ve mortalite de önemli azalmalar oluşturmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde; yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi olmak üzere iki ana yöntem söz konusudur.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Aşağıda özetlenen bu değişiklikler sadece hipertansif hastalarda değil sağlıklı bireylerde de uygulanmalıdır. Özellikle artmış kan basıncı düzeyine sahip kişilerde de daha titizlikle önerilmelidir. Evre 1 hipertansiyonlu olgularda kardiyovasküler riski arttıracak hastalıklar yoksa 3 ay süre ile ilaçsız bu değişikliklerle hastalar izlenebilirler. Tedaviye dirençli hipertansiyonda en önemli neden bu yaşam tarzı değişikliklerine uyulmamasıdır. Unutulmamalıdır ki yaşam tarzı değişiklikleri öğelerinin her biri en güçlü antihipertansif ilaç kadar kan basıncını düşürebilmektedir.

• Tuz kısıtlaması

Ülkemizde tuz tüketimi SALTURK-2 çalışmasına göre ortalama 14.8 g/gün'dür. Yani ülkemizde tuz tüketimi oldukça yüksektir. Hipertansif ve sağlıklı bireylerin günde ortalama 4-6 g/gün tuz tüketiminin hipertansiyon gelişimini önleme ve kan basıncını düşürmekte etkili olduğu gösterilmiştir. Tuz kısıtlaması en çok; diabetes mellitus, metabolik sendrom, obez, kronik böbrek hastalıklı, yaşlı ve siyahi ırktaki hastalarda daha da etkili olmaktadır.

• Kilo verilmesi

Obez ve hipertansif bireylerde kardiyovasküler mortalitenin çok daha arttığı ve kan basıncı regülasyonunun güçleştiği bilinmektedir. İdeal kiloya doğru her 10 kg zayıflama bir antihipertansif ilaç kadar kan basıncını düşürmektedir. İdeal beden kitle indeksinin 20-25 kg/m² aralığında tutulması, göbekenme tarzında santral obezitenin giderilmesi hedeflenmelidir.

• Düzenli fizik egzersizler

Zayıflamadan bağımsız olarak haftada 150 dak. üzerinde aerobik egzersiz yapılmasının kan basıncını düşürücü etkisi kanıtlanmıştır. Fiziksel egzersizler insülin direncini kırarak kan basıncı regülasyonunda yarar sağlamaktadır. Günümüzde önerilen; haftada 5-7 gün 30-60 dak. ve orta yoğunlukta aerobik (tempolu yürüyüş, bisiklete binme, yüzme) egzersizlerdir.

• Sağlıklı beslenme

Doymuş yağlardan fakir sebze ve taze meyvedan zengin diyet önerilmelidir (DASH diyeti, Akdeniz tipi diyet). Diyetin bir diğer önemli unsuru da böbrek yetmezliği olmayan hastalarda potasyumdan zengin olmasıdır. Sigaranın tamamen bırakılması, alkol alımının bırakılması veya azaltılması hastalara önerilmesi gereken diğer yaşam tarzı değişiklikleridir.

İLAÇ TEDAVİSİ

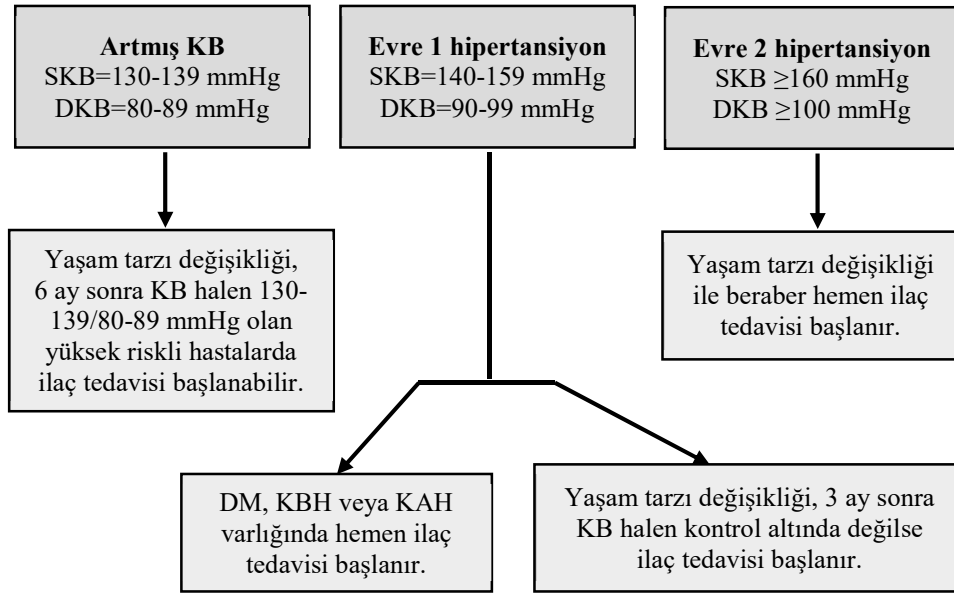
Evre 1 hipertansiyonda; diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya hedef organ hasarı varlığında hemen ilaç tedavisine başlanır. Antihipertansif tedavide amaç kan basıncını hedeflenen düzeylere düşürmektir. Tablo 1’de eşlik eden hastalıklarda ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri sunulmuştur. En az 2 majör veya en az 1 majör + 2 minör kriter veya majör kriter olmaksızın 3 minör kriter bulunması durumunda hipertansiyon hastası “yüksek riskli” olarak kabul edilir (majör risk kriterleri; kronik böbrek hastalığı [tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dak/1.73 m²], diabetes mellitus, koroner arter hastalığı; minör risk kriterleri: sigara kullanımı, yaş [55–65], düşük dansiteli lipoprotein [LDL]-kolesterol >130 mg/dL). Şekil 1’de ise kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyonda tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

Tablo 1. Eşlik eden hastalık veya yüksek risk durumuna ve yaşa göre ilaç tedavisinde eşik ve hedef kan basıncı (KB) değerleri (mmHg)

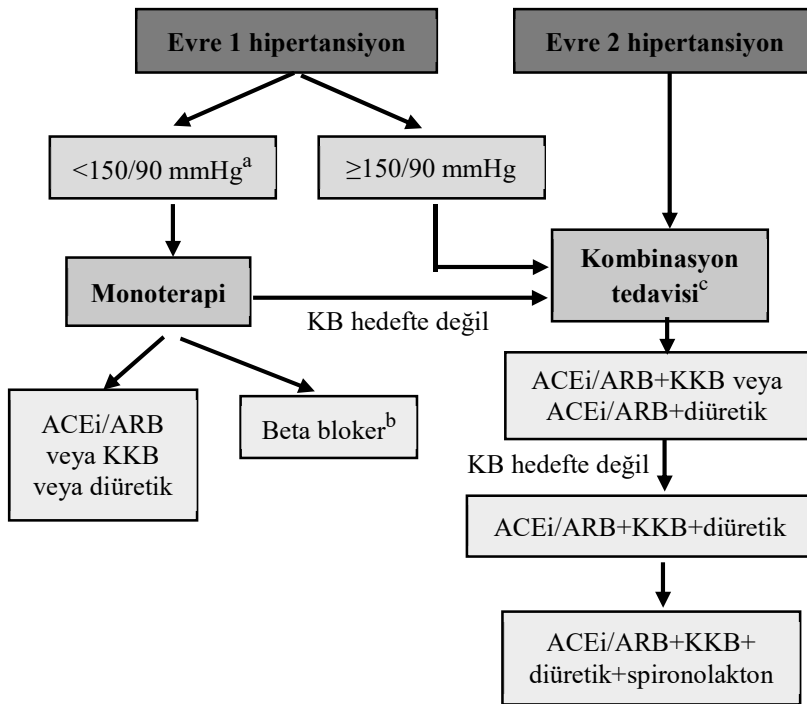
Komorbid hastalık	18–64 yaş		65–79 yaş		≥80 yaş	
	Eşik KB	Hedef KB	Eşik KB	Hedef KB	Eşik KB	Hedef KB
Diabetes mellitus	≥140/90	120-130/70–80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70–80
Koroner arter hastalığı	≥140/90	120-130/70–80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70–80
Kronik böbrek hastalığı	≥140/90	120-130/70–80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70–80
Yüksek riskli olgular	≥130/80	120-130/70–80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70–80

Kaynak 1’den uyarlanmıştır.

Ek bir hastalığı olmayan hipertansif bireylerde ilaç tedavisinde; diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk seçenek olarak kullanılabilirler. Beta blokerler ise atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı gibi durumlarda ilk seçenek olabilirler. Ancak monoterapi ile hipertansif hastaların çoğunda hedeflenen kan basıncı düzeyine ulaşılamayacağı açıktır. Bu nedenle de hastalarımızın çoğunda kombinasyon tedavisine ihtiyaç vardır. Hasta uyumu açısından tek tablet ile kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Tedavide birden fazla tablet kullanılıyor ise en az birinin akşam saatlerinden sonra verilmesi önerilebilir. Yukarıda bahsedilen 5 grup antihipertansif ilaçtan sadece ACEi ve ARB’lerin birlikte kullanımı uygun değildir. Şekil 2’de antihipertansif tedavide ilaç seçimi ve kombinasyonlar verilmiştir. İlaç seçiminde kontrendikasyonlar, hasta cevabı ve tolere edilebilirlik dikkate alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin yaşam boyu devam edeceği dikkate alındığında, hastanın ilacından memnun olması çok önemlidir. Tablo 2’de antihipertansif ilaçlar ve kontrendikasyonları verilmiştir.



Şekil 1. Kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyonda tedavi yaklaşımı (Kaynak 1’den uyarlanmıştır.).
KB: kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, DM: diabetes mellitus, KBH: kronik böbrek hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı.



Şekil 2. Antihipertansif tedavide ilaç seçimi ve kombinasyonlar (Kaynak 1’den uyarlanmıştır.).
^a KB hedefinin ≤130 mmHg olduğu durumlarda doğrudan kombinasyon tedavisi başlanabilir; ^b Beta blokerler spesifik bir neden (konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, anjina pectoris veya gebelik planı) olması durumunda başlanabilir; ^c 3/4 ilaç gerektiren durumlarda tedavi etkinlik ve uyumunu artırmak için ilaçlardan en az birinin serbest doz kombinasyonu şeklinde ve sabit doz kombinasyondan farklı zamanda uygulanması (biri sabah diğeri akşam) önerilir. KB: kan basıncı, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: kalsiyum kanal blokleri.

Tablo 2. Antihipertansif ilaçların kontrendikasyonları

İlaç	Kesin kontrendikasyon	Göreceli kontrendikasyon
Diüretikler (tiyazid veya tiyazid benzerleri)	- Gut	- Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipokalemi
Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri	- Yok	- Taşiaritmi, kalp yetmezliği
Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri	- Atriyoventriküler blok (2./3. derece), ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	- Gebelik, bilateral renal arter stenozu, anjiyototik ödem, hiperkalemi	- Gebelik planı olan kadınlar
Anjiyotensin reseptör blokerleri	- Gebelik, bilateral renal arter stenozu, hiperkalemi	- Gebelik planı olan kadınlar
Beta bloker	- Astım, atriyoventriküler blok (2./3. derece)	- Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sporcu veya aktif kişiler

Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

Yaşlı hastalarda diüretikler ve KKB'ler özellikle tercih edilebilirler, ancak bu grup hastada ortostatik hipotansiyon riski nedeni ile tek ilaçla tedaviye başlamak ve kombinasyonları yavaş yapmak uygun olur. Diyabetik hastalarda ACEi veya ARB'ler özellikle tercih edilmelidir. Yine koroner arter hastalığı birlikte olan olgularda beta blokerler, ACEi, ARB veya KKB'ler kullanılabilirler. Kronik böbrek hastalıkları veya proteinüri ile seyreden glomerüler hastalıkları olan olgularda ise tedaviye ACEi veya ARB ile başlamak uygundur. Ancak bu hastalarda hiperkalemi riski nedeni ile serum kreatinin ve potasyum düzeyleri yakından takip edilmelidir. Gebe hipertansiflerde tercih edilecek ilaçlar metildopa, labetolol, nifedipindir. Gebelerde diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Yine ACEi ve ARB'lerin fetotoksik olması nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir.

KAYNAKLAR

1. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019;47(6):535-46. doi: 10.5543/tkda.2019.62565.
2. Erdem Y. Hipertansiyon, sınıflama, yaklaşım ve tedavi. İç: Yeniçerioglu Y, Güngör Ö, Arıcı M, eds. Temel Nefroloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019:117-28.
3. Ulusoy Ş, Özkan G. Primer hipertansiyon ve tedavisi. İç: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Basımevi; 2021:601-21.

65. BÖLÜM

HİPERTANSİF ACİLLER

Dr. Celaleddin Demircan

TANIMLAR

Hipertansif aciller ile ilgili tanımlarda bazı belirsizlikler vardır. İngilizce literatürde ‘hypertensive crisis’, ‘hypertensive emergency’ ve ‘hypertensive urgency’ terimleri kullanılmakta olup birçok yayında ‘crisis’ terimi hem ‘emergency’ ve hem de ‘urgency’ durumları kapsamakla beraber bazı yayınlarda sadece ‘emergency’ yerine kullanılmıştır. Benzer bir belirsizlik Türkçe yayınlarda da görülmektedir. Yine ‘emergency’ ve ‘urgency’ terimlerinin Türkçe karşılıklarında da bir karmaşa vardır. ‘Hypertensive emergency’ karşılığı olarak çeşitli yayınlarda ‘hipertansif acil durum’, ‘hipertansif gerçek acil durum’, ‘acil hipertansiyon’ veya ‘hipertansif kriz’ ve ‘hypertensive urgency’ karşılığı olarak da ‘hipertansif ivedi durum’, ‘ivedi tedavi gerektiren durum’, ‘ivedi hipertansiyon’, ‘öncelikli hipertansiyon’ veya ‘hızlı tedavi edilmesi gereken durum’ gibi değişik terimler kullanılmıştır. Bu makalede ‘hypertensive emergency’ karşılığı olarak ‘hipertansif acil durum’ ve ‘hypertensive urgency’ karşılığı olarak da ‘hipertansif ivedi durum’ terimleri kullanılacaktır.

Hipertansif aciller genel olarak iki grupta incelenir:

1. Hipertansif acil durumlar (Hypertensive emergencies): Hastada ciddi kan basıncı (KB) yüksekliğine bağlı akut hedef organ (serebral, göz, kardiyak, böbrek, vasküler) hasarı gelişen durumlardır.
2. Hipertansif ivedi durumlar (Hypertensive urgencies): Ciddi KB yüksekliğinin henüz akut hedef organ hasarına yol açmadığı ancak tedavide gecikilmesi durumunda akut hedef organ hasarı gelişme riski bulunan durumlardır.

Bu iki tablo arasındaki asıl fark; KB yüksekliğinin derecesinden çok hipertansiyona bağlı akut hedef organ hasarının bulunup bulunmadığıdır. Hipertansif ivedi durumlarda bazen hastalarda KB yüksekliğine eşlik eden baş ağrısı, hafif nefes darlığı, hafif burun kanaması veya anksiyete gibi semptomlar ve evre 2 hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi veya stabil proteinürlü kronik böbrek hastalığı gibi kronik hedef organ hasarı belirtileri olsa da, akut veya giderek kötüleşen hedef organ hasarının olmaması, bu hastaları hipertansif acil durumlardan ayırır. Ancak hipertansif acil durumlar ve hipertansif ivedi durumlar her zaman birbirinden kolaylıkla ayırt edilemeyebilir ve hasta hipertansif ivedi durum tablosundan hipertansif acil durum tablosuna geçebilir. Örneğin; feokromositoma, eklampsi ve akselere-malign hipertansiyon hipertansif ivedi durumlar listesinde gösterilmekle beraber bazı şiddetli feokromositoma krizleri, ensefalopati bulguları veya konvülsiyonların devam ettiği eklampsiler ve hızlı ilerleyici böbrek hasarının eşlik ettiği akselere-malign hipertansiyon tabloları

hipertansif acil durum olarak kabul edilirler. Başlıca hipertansif acil durumlar ve hipertansif ivedi durumlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Son yıllarda “hipertansif krizler” ve “hipertansif urgency” terimlerinin kullanılmaması yönünde öneriler vardır. Bugüne kadar, ciddi KB yüksekliği olan fakat akut organ hasarı olmayan hastaların tedavisinin, asemptomatik kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalardan farklı olması gerektiğine dair bir kanıt bulunmamıştır. ‘Kriz’ ve ‘urgency’ terimlerinin kullanılması, bazı doktorların, KB’nı hızla normale düşürmek amacıyla, acil servislerde ciddi KB yüksekliği olan bazı hastaları bir veya daha fazla parenteral ilaçla agresif bir şekilde tedavi etmelerine yol açmıştır ve buna bağlı inme, miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla “hipertansif urgency” yerine “akut hedef organ hasarı olmaksızın ciddi KB yükselmesi” teriminin kullanılması önerilmiştir.

Tablo 1. Başlıca hipertansif aciller

Hipertansif acil durumlar (Hypertensive emergencies)
- Hipertansif ensefalopati - Akut pulmoner ödem - Akut koroner sendrom - Akut aort diseksiyonu - Akut iskemik inme - Akut hemorajik inme (örneğin; serebral kanama, subaraknoid kanama) - İlerleyici böbrek hasarı ile birlikte olan malign hipertansiyon - Konvülsiyonların/ensefalopati bulgularının devam ettiği eklampsi - Akut aşırı sempatotetik deşarj/aşırı katekolamin fazlalığı durumları (örneğin, şiddetli feokromositoma krizi)
Hipertansif ivedi durumlar (Hypertensive urgencies)
- Akselere-malign hipertansiyon - Eklampsi - Feokromositoma - Akut glomerülonefrit - Kronik böbrek hastalığı seyrinde - Kollagen doku hastalıkları seyrinde (skleroderma krizi) - Monoaminooksidaz inhibitörleri ile bazı ilaç ve gıdaların etkileşimi sonrası - Güçlü sempatomimetik etkili ilaç (örneğin; kokain, amfetamin vb.) kullanımı - Rebound hipertansiyon (örneğin, klonidin vb.) - Perioperatif şiddetli hipertansiyon - Ciddi epistaksis veya veya yanıkla birlikte olan şiddetli hipertansiyon

EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansif acil durumların tüm hipertansif hastaların yaklaşık %1 kadarında görüldüğü tahmin edilmektedir. Hipertansif acil durumlar en sık kronik hipertansiyon öyküsü olan ve sıklıkla tedavi almayan ya da yetersiz tedavi alan hastalarda görülür. Hipertansif acil durum, primer ve sekonder hipertansiyon nedenlerinin hemen hepsinde gelişebilir; ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Akut glomerülonefritli çocuklarda, eklampsili gebelerde veya aterosklerotik renal arter stenozu olan yaşlılarda da gözlenebilir.

İtalya’dan bildirilen bir çalışmada, 2008 ve 2015 yıllarında akut KB yüksekliği (KB \geq 180/120 mmHg) ile acil servise başvuran hastaların prevalansı sırasıyla %2 ve %1.75 olarak (bunların içinde de hipertansif acil durumlar sırasıyla %20.4 ve %15.4, hipertansif ivedi durumlar sırasıyla %79.6 ve %84.5) bulunmuştur. 8 çalışmanın değerlendirildiği bir metanalizde acil

servislerde hipertansif acillerin prevalansı %1.24 (hipertansif acil durumlar ve hipertansif ivedi durumlar sırasıyla %24.2 ve %75.8) bulunmuştur.

PATOJENEZ

Hipertansif acillerin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipertansif acil durumu, yüksek KB değerinden çok KB artış hızı tetiklemektedir. Hipertansif acillerin fizyopatolojisinde Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve otoregülasyon sisteminde yetersizlik gibi farklı mekanizmaların önemli rolü vardır.

Hipertansif acillerin fizyopatolojisinde başlatıcı olayın damar direncinde ani artış olduğu düşünülmektedir. Gerilmiş damar duvarından salınan humoral vazokonstriktör maddeler (anjiyotensin II, norepinefrin, vazopressin vb.) ve oluşan RAS aktivasyonu hipertansif acil durumun başlamasından sorumlu olabilir. Bu vazoaaktif maddelerin böbreklerde eferent arteriyoller üzerindeki vazokonstriktör etkisi aferent arteriyoller üzerindeki etkisinden daha fazla olduğu için basınç diürezi oluşmakta ve efektif plazma volümünde azalma olmaktadır. Oluşan bu hipovolemi noradrenalin, renin, anjiyotensin-II, vazopressin gibi vazokonstriktör maddelerin daha fazla salınmasına yol açar ve hasarın devam ettiği bir kısır döngü oluşturur. Vazoaaktif medyatörlerin salınması ve RAS aktivasyonu, daha fazla vazokonstriksiyona ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi ve reaktif oksijen ürünlerinin artmasına yol açmakta ve sistemik damar direncinde ani ve aşırı yükselme sonucu hipertansif acil tablosu gelişmektedir.

Normalde KB yüksekliğinde endotel ilk olarak nitrik oksit gibi vazodilatatör moleküllerin salınımını artırarak damar direncindeki artışı kompanse etmeye çalışır. Hipertansiyon uzun süreli veya şiddetli olursa bu kompensatuvar endotelial vazodilatatör yanıtlar yetersiz kalır. Damar direnci, KB artışı ve endotel disfonksiyonu gittikçe artar ve bir kısır döngü oluşur. Hipertansif acillerde endotel disfonksiyonuna yol açan mekanizmaların ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. İleri sürülen mekanizmalar arasında; mekanik gerilmeden kaynaklanan sitokin ve monosit kemotaktik protein sekresyonu gibi proinflamatuvar yanıtlar, endotel hücrelerinde sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunda artış, vazokonstriktör olan endotelin salınımı, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış (upregülasyon) sayılabilir. P-selektin, E-selektin ve intraselüler adezyon molekülü-1 gibi moleküllerin endotel hücreleri tarafından ekspresyonunun artması lokal inflamasyonu şiddetlendirerek endotel fonksiyonunu daha da kötüleştirebilir. Bu moleküler olaylar sonucunda endotelial permeabilite artar, lokal endotelial fibrinolitik aktivite inhibe ve koagülasyon kaskadı aktive olur. Hasara uğramış endotel üzerinde trombosit adezyon ve agregasyonu, fibrin birikimi, tromboksan salınımı, fibrinoid nekroz ve miyointimal proliferasyon gelişir. Bu; inflamasyonu, trombozu ve vazokonstriksiyonu daha da artırır. Sonuçta hedef organlarda hipoperfüzyon, doku hipoksisi ve iskemi bulguları ortaya çıkar.

Vücudumuzda beyin, kalp ve böbrekler gibi yaşamsal organlarımızda sistemik KB'deki düşme veya yükselmelerden organın olumsuz etkilenmesini önleyen otoregülasyon mekanizmaları vardır. Serebral otoregülasyon mekanizması; sistemik KB'deki ani değişikliklerde serebral perfüzyonu dar sınırlar içinde sabit tutar. Yani sistemik KB düştüğünde serebral

vazodilatasyon, aksine sistemik KB yükseldiğinde ise serebral vazokonstriksiyon olur. Böylece sistemik KB'deki oynamalar sırasında beyne giden kan akımının sabit kalması sağlanır.

Ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) pratik olarak serebral perfüzyon basıncını yansıtır ve "OAKB = Diyastolik KB + 1/3 Nabız basıncı" şeklinde hesaplanır. Serebral otoregülasyon limitleri normotansif kişilerde 60-120 mmHg ve kronik hipertansif kişilerde 110-160 mmHg düzeyindedir. Yani serebral otoregülasyon ile eğer OAKB bu limitler içindeyse sabit bir serebral kan akımı sağlanır. Sistemik KB'nın ani yükselmesi veya düşmesi ile serebral otoregülasyon limitleri dışına çıkılırsa otoregülasyon bozulur. Bunun sonucunda serebral iske mi bulguları ve buna bağlı ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir.

Bazı durumlarda ise KB'de ani yükselmeye yol açan patojenetik mekanizma daha açıktır. Renal arter stenozu, akut glomerülonefrit veya skleroderma renal krizi durumlarında akut KB artışından RAS aktivasyonu sorumludur. Feokromositoma krizi ve kokain alımına bağlı KB'de ani yükselmenin nedeni ise aşırı katekolamin artışıdır.

KLİNİK

Hipertansif krize özgü bir klinik tablo söz konusu değildir. Klinik tablo sistolik ve diyastolik KB'nin düzeyine, KB'nin yükselme hızına, altta yatan hastalık ya da eşlik eden patolojinin özelliklerine göre değişir. Diyastolik KB sıklıkla 120-130 mmHg veya daha yüksektir. Hipertansif acil durumdaki hastaların büyük çoğunluğunda baş ağrısı, halsizlik ve fenalık hissi, birçoğunda bulantı ve kusma vardır. Bunun yanısıra akut hedef organ hasarına ait semptom ve bulgular bulunabilir. Başlıcaları; nörolojik bulgular (görme bozuklukları, bulantı, kusma, epileptik nöbet, somnolans, konfüzyondan komaya kadar değişen bilinç bozuklukları, taraf bulguları, his ve/veya motor kayıplar), kardiyak bulgular (nefes darlığı, göğüs ağrısı), böbrek hasarı bulguları (oligüri, azotemi, proteinüri) ve göz dibine ait bulgulardır (retinal hemoraji, eksüdalar, papil ödemi). Hipertansif ivedi durumlarda ise akut hedef organ hasar bulgusu bulunmamakla beraber baş ağrısı, halsizlik ve fenalık hissi yaygın semptomlardır, bazı hastalarda bulantı, kusma veya kronik hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı semptomatolojisinde artış görülebilir.

Öykü ve fizik muayene ile hipertansif acil durumlar ve hipertansif ivedi durumlar birbirinden ayırılmaya çalışılmalıdır. Ancak bu ayırım başlangıçta her hastada tam olarak yapılamayabilir. Bu durumda antihipertansif tedavi gecikmeden başlanmalı, semptom ve bulguların seyri yakından izlenmeli, uygun tetkikler yapılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Öyküde hipertansiyonun süresi, şiddeti, KB'nın kontrol altında olup olmadığı, hedef organ hasarlarının varlığı, hastanın bilinç durumu, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar dikkatle sorgulanmalıdır. Ciddi KB yüksekliğine eşlik eden göğüs ve/veya sırt ağrısının varlığı akut aort diseksiyonu veya akut koroner sendromu düşündürmelidir. Hastanın KB oturur ve yatar durumda ölçülmeli, her iki kol arasında veya üst ve alt ekstremiteler arasında belirgin farkın saptanması durumunda akut aort diseksiyonu düşünülmelidir. Hastanın kalp, damar, nörolojik ve fundoskopik muayeneleri dikkatle yapılmalıdır. Nefes darlığında artma ile birlikte patolojik ek seslerin ve üfürümlerin varlığı, taşikardi, S3 gallop ve akciğer sahalarında rallerin duyulması akut sol kalp yetmezliğini düşündürmelidir. Hastanın bilinç durumu değerlendirilmeli, fokal nörolojik bulguların varlığı araştırılmalıdır. Hipertansif ensefalopati şüphesinde serebrovasküler olaylardan (serebral infarkt veya hemoraji) ayırıcı tanı için görüntüleme

tetikleri (kraniyal bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRG]) gerekecektir. Laboratuvar testleri olarak; üre, kreatinin ve elektrolitler, proteinüri ve hematüri tayinleri, tam kan sayımı, şüphe durumunda mikroanjopatik hemolitik anemi açısından periferik yayma, retikülosit, bilirubinler, laktik dehidrogenaz tayinleri yapılmalı, elektrokardiyografi ve akciğer grafisi çekilmelidir. Gerekirse eşlik edebilecek feokromositoma, primer aldosteronizm veya renovasküler hipertansiyon gibi sekonder hipertansiyon düşündürecek durumlar için de uygun tetkikler yapılabilir.

BAŞLICA HİPERTANSİF ACİL DURUMLAR

• Serebrovasküler hipertansif aciller

– Hipertansif ensefalopati (HE)

Hipertansif acil durumlar içinde derhal ve enerjik bir şekilde tedavi gerektiren en ağır klinik tablolardan biridir. HE: hızlı ve aşırı KB yükselmesi sonucu gelişen beyin ödemi ve difüz beyin disfonksiyonuyla karakterize bir klinik tablodur. HE için mutlak bir eşik KB değeri yoktur, kronik hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla diyastolik KB; 130 mmHg veya üzeri, OAKB; 150-160 mmHg veya üzeridir, ancak daha önce normotansif olan hastalarda ani KB yüksekliğinde bu değerlerin altında da HE tablosu gelişebilir.

HE'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Fizyopatolojisinde serebral otonöregülasyon mekanizması önemli rol oynar. Buna göre OAKB, ani ve hızlı bir şekilde yükselir ve üst limitleri aşarsa serebral otonöregülasyon mekanizması bozulur, serebral arterlerde vazokonstriksiyon çabası yetersiz hale gelir ve sistemik KB'ndaki artış, olduğu gibi serebral arter duvarlarına yansır, arter segmentlerinde dilatasyon gelişir, beyin kan akımı aşırı artar, buna bağlı intrakraniyal basınç artar ve endotel bütünlüğü bozulur, plazma damar dışına sızar, beyin ödemi gelişir, multipl fokal mikrohemorajiler ortaya çıkar, Sonuç olarak; doku perfüzyonu bozulur, beyin iskemisi gelişir ve beyin fonksiyonları bozulur.

HE'nin başlıca semptom ve bulguları; baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları, konfüzyon, somnolans, dezoryantasyon, komaya kadar değişen bilinç bozuklukları, fokal veya jeneralize nörolojik bulgular, nöbetler, asimmetrik refleksler ve nistagmustur. Hastaların çoğunda evre 3 veya 4 hipertansif retinopati gelişebilir.

Tanı için şiddetli hipertansiyonla birlikte olan serebral hemoraji, serebral infarkt, subaraknoid hemoraji, intrakraniyal kitle lezyonları ve ensefalit gibi beyin disfonksiyonu yapan durumlar dışlanmalıdır. Tanı ve ayırıcı tanı için kranyal görüntüleme tetkikleri önemlidir. Serebral otonöregülasyon mekanizması bozulduğunda sempatik adrenerjik sistemin etkisi vertebrobaziller arterlerde görece daha az olduğundan vertebrobaziller sistemde daha erken vazodilatasyon gelişir ve ödem gelişimi beynin posterior bölgesinde pariyeto-okspital alanda daha belirgin olur. Buna bağlı olarak kranyal BT'de simetrik hipodens ve kranyal MRG'de T1 sekanslarda hipointens, T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens lezyonlar görülür. Bu tablo nöroradyolojik olarak "reverzibl posterior lökoensefalopati" veya "posterior reverzibl ensefalopati sendromu (PRES)" olarak tanımlanır. HE, en sık PRES nedenlerindedir. HE'de ayırıcı tanıyı kolaylaştıran başlıca gözlem; klinik tablonun genellikle subakut bir seyir (24-72 sa.) sonrası gelişmesi, ayrıca yüksek KB'nin kontrol altına alınması ile semptom ve bulguların saatler veya en geç birkaç gün içinde kaybolması ve çoğu kez bir sekel bırakmamasıdır. HE iyi tedavi edilmezse serebral hemorajiye, komaya ilerleyebilir ve mortal seyredebilir.

HE tedavisi uygun ve hızlı bir şekilde yapılırsa klinik tablo geri dönüşlüdür. Tedavide ilk hedef OAKB'nı ilk saatte %10-20, ilk gün %25 kadar düşürmektir. KB sonraki günlerde normal sınırlara çekilmelidir. Bu şekildeki KB kontrolü, mikrohemorajiler ve ödemin kademeli olarak düzelmesini sağlar. Agresif KB düşürülmesinden kaçınılmalıdır. Aksi takdirde OAKB serebral otoregülasyon limitlerinin altına hızlı şekilde düşürüldüğünde beyin iskemisi artabilir. Tedavide önerilen ilaçlardan klevidipin, nikardipin, labetalol ve fenoldopam preparatları ülkemizde mevcut değildir. Ülkemizde nikardipin ve nitroprussid kullanılabilir, bu ilaçların bulunmadığı durumlarda nitrogliserin ve esmolol kullanılabilir.

– Serebrovasküler olaylar (SVO)

Şiddetli hipertansiyon serebral hemoraji, serebral infarkt veya subaraknoid hemorajiye neden olabilir veya eşlik edebilir. HE'den ve birbirlerinden ayırıcı tanılarının yapılması gereklidir. Çünkü KB düşürme hedefleri farklıdır. Tablo 2'de serebrovasküler hipertansif acillerin ayırıcı tanı özellikleri gösterilmiştir. Tablodaki bu özelliklerin yanısıra ayırıcı tanıda sıklıkla kraniyal BT veya MRG gibi ileri tetkikler gerekir.

○ *Akut iskemik inme (akut serebral infarkt)*

Hasta trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir. Eğer trombolitik tedavi kararı verildiyse önce KB: 185/110 mmHg altına düşürülmeli, daha sonra intravenöz (İV) doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator) (tPA) uygulanmalıdır. tPA uygulama sonrası da en az ilk 24 sa. boyunca KB: 180/105 mmHg'nin altında tutulmalıdır. Eğer trombolitik tedavi uygulanmayacaksa KB yüksekliğine göre antihipertansif kullanma kararı verilmelidir. KB \leq 220/110 mmHg ise akut iskemik inme sonrası KB'nı hemen düşürmek nörolojik tablonun ilerlemesini ve mortaliteyi önlemede etkisizdir. Çünkü iskemik inmenin ilk saatlerinde periinfarkt alandaki yeterli serebral perfüzyon yüksek sistemik KB ile sağlanabilmektedir. Akut safhada KB'nin düşürülmesi periinfarkt alandaki doku perfüzyonunu daha da bozabilir ve serebral iskemik bulgularının kötüleşmesine neden olabilir. KB yüksekliği devam ederse 48-72 sa. sonrası düşürülmelidir. Eğer trombolitik tedavi uygulanmayacaksa ve KB >220/110 mmHg ise ilk 24 sa. içinde KB %15 düşürülmelidir. İlaç tedavisi olarak birinci basamak antihipertansif ajanlar olarak İV labetalol, nikardipin veya klevidipin önerilmektedir. İV nitroprussid, intrakraniyal basıncı artırma veya trombosit fonksiyonunu etkileme gibi ilave teorik riskler taşıdığı için ikinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.

○ *Akut hemorajik inme (akut serebral kanama)*

Akut safhada KB yüksekliğinin devam etmesi hematoma artmasına, KB'nın hızlı düşürülmesi ise beyin perfüzyonunun bozulmasına neden olabilir. Eğer KB: 150-220 mmHg arasında ise sistolik KB: 140-150 mmHg civarlarına düşürülmelidir. Sistolik KB'nı 140 mmHg altına düşürmek nörolojik tabloyu daha da kötüleşebilir, böbrek perfüzyonunu bozabilir. Eğer KB >220 mmHg ise İV antihipertansif infüzyon tedavisiyle daha hızlı bir şekilde 140-150 mmHg civarlarına düşürülmelidir. İlaç tedavisi için birinci basamak antihipertansif ajanlar olarak labetalol, nikardipin, klevidipin, enalaprilat, esmolol önerilmektedir. İV nitroprussid ikinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.

○ *Subaraknoid kanama (SAK)*

SAK'da hipertansiyonun optimal tedavisi net değildir. KB'nı düşürmek, anevrizması olan bir hastada tekrar kanama riskini azaltabilirken, iskemik riskini artırabilir. Akut SAK'lı hastalarda sistolik KB'nin 160 mmHg altında veya OAKB'nin 110 mmHg altında tutulması önerilir. Bu hastalarda hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Tedavide İV labetalol, nikardipin, klevidipin veya

enalaprilat tercih edilir. Serebral kan hacmini ve dolayısıyla intrakranyal basıncı artırma eğilimleri nedeniyle nitroprussid veya nitroglicerine gibi vazodilatörlerin tek başına kullanımından kaçınılmalıdır.

Tablo 2. Serebrovasküler hipertansif acillerin ayırıcı tanısı

Tanı	Seyir	Bilinç bozukluğu	Baş ağrısı	Diğer semptom ve bulgular
Hipertansif ensefalopati	Subakut (24-72 sa.)	İlerleyicidir. Bilinç başlangıçta açık, daha sonra kapanır	Hızlı başlayan, yaygın, ciddi ağrı	Bulanti, kusma, görme bozukluğu, geçici nörolojik defisit
Akut serebral infarkt	Akut	Bilateral veya beyin sapında ise görülür	Yok veya hafif	Nörolojik defisit
Akut serebral kanama	Ani	Olağan, hızlı gelişen koma	Ani, ciddi, oksipital ağrı	Ciddi nörolojik defisit
Subaraknoid kanama	Ani	Olağan, komaya dönüşebilir	Ani, ciddi	Ateş, ense sertliği, afazi, kranyal sinir felci

• Kardiyovasküler hipertansif aciller

– Akut koroner sendrom

Hipertansiyon ve sistemik vasküler dirençteki artma sol ventrikül duvar gerilimini ve dolayısıyla miyokardın oksijen (O₂) ihtiyacını artırır. Miyokardın artan bu O₂ ihtiyacı karşılanamazsa, özellikle yaşlı aterosklerotik hastalarda hipertansif atağa bağlı akut koroner sendrom gelişebilir. Tedavide hedef hızlı bir şekilde sistolik KB'ni 140 mmHg altına düşürerek miyokardın O₂ tüketimini ve koroner iskemiye azaltmak, böylece göğüs ağrısının geçmesini sağlamaktır. Akut miyokard enfarktüsü veya kararsız angina pectorisli hipertansif hastada ilk seçilecek ilaç; hem koroner perfüzyonu iyileştiren ve hem de sistemik vasküler direnci azaltan İV nitroglicerindir. Kontrendikasyon yoksa esmolol veya labetalol de verilebilir. Alternatif ilaçlar olarak nikardipin ya da urapidil, refrakter hipertansif hastalarda ise koroner çalma etkisi riski olmasına rağmen sistemik KB'ni etkin bir şekilde düşürebilmesi nedeniyle nitroprussid kullanılabilir. Hidralazin kalp hızını ve miyokardın O₂ ihtiyacını artırdığı için kullanılmamalıdır.

– Akut pulmoner ödem

KB'nin aşırı yükselmesi sol ventrikülün O₂ tüketimini ve iş yükünü hızlı bir şekilde artırarak akut pulmoner ödeme yol açabilir. Diğer nedenlere bağlı pulmoner ödem tedavisinden farklı olarak bu hastalarda ilk tedavi sistolik KB'nin hızlı bir şekilde 140 mmHg altına düşürülmesi olmalıdır. Tedavide İV nitroglicerine ve furosemid kombinasyonu ilk seçenektir. Klevidipin ve eğer KB düşmesi sağlanamazsa nitroprussid de verilebilir. Refleks taşikardi yapıcı etkisi nedeniyle hidralazin ve negatif inotrop etkisi nedeniyle β -blokerler bu hastalarda kullanılmamalıdır.

– Akut aort diseksiyonu

Hipertansif hastalarda akut aort diseksiyonu geliştiğinde göğüs ve/veya sırttaki şiddetli ağrı devamlı hal alır ve diseksiyon hattı boyunca yayılır. Akut aort diseksiyonu acil olarak tedavi edilmesi gereken ve erken tanı konup uygun şekilde tedavi edilebilirse hastanın yaşamını kurtarmak olasılığı olan bir tablodur. Hipertansif aciller içinde KB'nin en hızlı şekilde

düşürülmesi gereken durumdur. Tedavide diseksiyonun yayılımını durdurmak için hasta hızlı KB düşüşünü tolere edebiliyorsa 20 dak. gibi kısa bir süre içinde sistolik KB'nı 100-120 mmHg düzeylerine ve kalp atım sayısını 60/dak. altına düşürmek gereklidir. KB 10-30 dak. gibi kısa bir süre içinde hastanın tolere edebileceği ve yeterli organ perfüzyonunun sağlandığı en alt düzeye kadar düşürülmelidir. Akut aort diseksiyonu tedavisinde İV esmolol ile başlanmalı ve nitroprussid eklenmelidir. Böylece vazodilatatör etkili nitroprusside bağlı refleks taşikardi önlenir. Vazodilatatör alternatif ilaçlar olarak nitroglicerine, klevidipin ve nikardipin de kullanılabilir.

• **Hiperadrenerjik hipertansif aciller**

– **Feokromositoma**

Hipertansif acillerin nadir bir nedenidir. Adrenerjik sistemin kromaffin hücrelerinin tümörüne bağlı gelişen feokromositomalı hastaların yaklaşık yarısında aralıklı olarak aşırı katekolamin salınımına bağlı ataklar şeklinde aşırı KB yükselmeleri, baş ağrısı, terleme, çarpıntı, anksiyete, bulantı, kusma ve karın ağrısı olmaktadır. Tanı konduğunda cerrahi olarak tümörün çıkarılması ile tamamen tedavi edilebilir. Hipertansif atak sırasında seçilecek tedavi; İV fentolamin, nitroprussid, nikardipin, klevidipin, veya labetaloldur. β -blokerler uygun α -blokajdan sonra verilebilir.

– **Güçlü sempatomimetik ajanların kullanılması**

Örneğin; kokain ve amfetamin benzeri ajanların alımı, monoamin oksidaz inhibitörleri kullanan hastalarda tiramin içeren gıdalar alınması durumunda aşırı katekolamin deşarjına bağlı hipertansif acil tablosu görülebilir. Tedavide İV fentolamin veya nitroprussid kullanılabilir.

– **Bazı kısa etkili antihipertansif ajanların ani kesilmesi ile oluşan yoksunluk sendromu**

Örneğin; klonidin veya propranolol gibi ilaçların doz azaltılmadan ani kesilmesi sonucu şiddetli hipertansiyon gelişebilir ve feokromositoma semptom ve bulgularını taklit edebilir. Bu durumda kesilen ilacın yeniden verilmesi KB'nı düşürür. Ancak KB çok yüksekse kesilen oral ilacın yeniden başlanmasıyla KB düşürücü etki oluşana kadar kısa etkili İV antihipertansifler kullanılabilir.

• **Böbrek hastalıkları ile ilişkili hipertansif aciller**

Hipertansiyon akut böbrek hasarına neden olabilir veya kronik böbrek hastalığının (KBH) seyrini kötüleştirebilir. Şiddetli hipertansiyon akut glomerülonefrit, renal arter stenozu, vaskülit, skleroderma renal krizi ve akselere-malign hipertansiyonla birlikte olabilir. Hipertansif atağın böbrek hasarı ile birlikte olduğu durumlarda çoğunlukla volüm yüklenmesi mevcut olduğundan tedavide renal plazma akımı (RPA) veya glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltmaksızın sistemik vasküler direnci azaltmak gereklidir. Bu amaçla tedavide vazodilatatör ilaçlar kullanılmalıdır. İV nikardipin, klevidipin, nitroprussid ve volüm yüklenmesi durumunda İV furosemid kullanılabilir.

– **Malign hipertansiyon**

KB regüle edilemeyen hipertansiyonlu hastaların bazılarında ağır organ komplikasyonları gelişebilir. Eskiden şiddetli hipertansiyona eşlik eden gözdibinde retinal hemoraji ve eksüda (hipertansif retinopati evre 3) varsa akselere hipertansiyon, papil ödemi (hipertansif retinopati evre 4) varsa malign hipertansiyon terimleri kullanılırken prognoz açısından aralarında bir fark gözlenmediğinden artık her ikisinin yerine akselere-malign hipertansiyon veya sadece malign

hipertansiyon terimi kullanılmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla azotemi ve proteinüri de vardır. KB genellikle 200/120 mmHg üzerindedir. (sıklıkla OAKB >150 mmHg). Daha çok sabah saatlerinde gelen bazen gün boyunca devam edebilen ve oksipital bölgeyi tutan, analjezik ilaçlara yanıt vermeyen başağrıları bulunur. Malign hipertansiyon gidişi sırasında retina ve böbrek komplikasyonları yanında kalpte de sol ventrikül hipertrofisi ve giderek dilatasyonu, sonuçta da sol ventrikül yetersizliğinin klinik belirtileri gelişir. Hipertansif ivedi durum olmakla birlikte ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu varsa hipertansif acil durum kabul edilir. Tedavi edilmeyen hastalarda 1 yıllık sağkalım %10-20 civarındadır. Ölüm nedeni çoğunlukla hızlı gelişen böbrek hasarı, konjestif kalp yetmezliği veya serebral kanamadır. Ciddi KB yüksekliği olan malign hipertansiyonlu hastada tedavi hedefi İV ilaçlarla birkaç saat içinde OAKB'nı %20-25 düşürmektir. Tedavide İV nikardipin, labetalol, klevidipin, fenoldopam, nitroprussid ve urapidil kullanılabilir. Daha sonra oral ilaçlarla günler içinde KB regüle edilmeye çalışılmalıdır.

• Eklampsi

Gebelik sırasında hipertansiyon ve preeklampsisi olan hastada konvülsiyonların eklenmesi ile oluşan eklampsi tablosu anne, fetus ve yenidoğanın en sık morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Sıklıkla KB 110/70 mmHg ve üzeridir. Eklampsili hastaların akut tedavisinde konvülsiyonların önlenmesi için İV magnezyum sülfat ve KB'nin düşürülmesi için de İV hidralazin, labetalol veya nikardipin kullanılabilir. RAS blokerleri kontrendikedir.

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

• **Nitroprussid (sodyum nitroprussid):** Hipertansif acil durumlarda kullanılan en etkili antihipertansif ilaçtır. Nitrat türevidir, arteriyoler ve venöz vazodilatasyon yaparak etkisini gösterir, kalbin ön yükünü ve arka yükünü azaltır, sempatik sinir sistemi üzerine etkisi yoktur. Nitroprussid tüm hipertansif acil durumlarda kullanılabilir. Hipertansif ensefalopati tedavisinde refleks taşikardi yaparak kafa içi basıncını (KİBA) artırıcı etkisi vardır. Ancak sistemik KB'de sağladığı düşme bu etkisini dengeler ve bu nedenle hipertansif ensefalopatili hastalarda da güvenle kullanılabilir. Yine akut koroner sendromda koroner çalma etkisi olmasına rağmen bu sendromda KB diğer ilaçlarla düşürülemezse bu endikasyonda dahi kullanılabilir. İlacın KB düşürücü etkisi hemen başlar ve ilaç kesildikten sonra birkaç dak.'da kaybolur. En sık yan etkisi hipotansiyon olduğu için KB devamlı olarak monitörize edilerek (mümkünse intraarteriyel kateter aracılığıyla KB an be an izlenmeli, bu olanak yoksa sağlanana kadar her birkaç dak.'da bir KB ölçülmeli) uygulanmalıdır. Başlangıç dozu, 0.25-0.5 µg/kg/dak olup eğer KB düşmezse her birkaç dak.'da bir 0.5 µg/kg/dak arttırılarak 3 µg/kg/dak doza kadar çıkılabilir. Kısa süreliğine (10 dak.) maksimum 10 µg/kg/dak doza kadar çıkılabilir. İlaç solüsyonu ışığa karşı hassastır, bu nedenle ilaç şişesi ve sıvı seti alüminyum folyo ile sarılmalıdır, ayrıca ilacın damar dışına ekstrevasyonu lokal doku nekrozuna neden olabilir. Bu nedenle santral venöz kateterle verilmesi uygundur.

Nitroprussid, eritrositlerde sulfhidril grupları ile siyanide ve bu da karaciğerde tiyosiyanata dönüşerek metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Uzun süreli nitroprussid uygulaması sırasında metabolitleri olan siyanid ve nadir olarak tiyosiyanat toksisitesi gelişebilir. Toksikite genellikle 24-48 saati aşan süre ve 2 µg/kg/dak'dan yüksek dozlarda, özellikle de böbrek

ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda gelişir. Toksikite belirtileri olarak bulantı, kusma, başağrısı, halsizlik, huzursuzluk, oryantasyon bozukluğu, kulak çınlaması, görme bozukluğu, kas spazmı, deliryum, toksik psikoz, laktik asidoz ve geri dönüşümsüz nörolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Toksikiteden şüphelenilirse hemen ilaç kesilmelidir ve İV sodyum tiyosülfat infüzyonu yapılmalıdır. Siyanür intoksikasyonunda sodyum tiyosülfat siyanidin tiyosiyana dönüşümünü sülfür vericisi olarak hızlandırır. Toksikite belirtileri varlığında serum tiyosiyanat düzeyi kontrol edilmelidir. Eğer tiyosiyanat intoksikasyonu varsa diyaliz tedavisi yapılmalıdır.

Ülkemizde preparat olarak 60 mg sodyum nitroprussid içeren flakonu vardır ve %5 dekstroz içinde infüze edilmelidir. Hazırlanan solüsyon her 24 saatte bir atılmalı ve yeni hazırlanan solüsyon infüze edilmelidir.

- **Nitrogliserin:** Hem hipertansif acil durumlarda ve hem de hipertansif ivedi durumlarda yaygın olarak kullanılan bir nitrat preparatı olup nitroprusside göre etkisi daha zayıftır. Düşük dozlarda ön planda venodilatasyona, daha yüksek dozlarda veya İV verildiğinde arteriyoler ve venöz vazodilatasyona yol açar. Ayrıca koroner vazodilatasyon da yapar. Bu etkileri nedeniyle akut pulmoner ödem ve akut koroner sendromla birlikte olan hipertansif acil durumlarda ilk seçenek ilaç olarak tercih edilir. 5-10 µg/dak. İV infüzyon dozunda başlanıp maksimum 100 µg/dak. doza kadar çıkılabilir. Etkisi 1-5 dak.'da başlar ve ilaç kesildikten 1-5 dak. sonra kaybolur. HE'de ve serebral hemoraji ile birlikte olan hipertansif acil durumda KİBA yapabilecekleri için kullanılmamalıdır veya çok dikkatli bir şekilde kullanılabilirler. Başağrısı, sıcak basması, postural hipotansiyon, refleks taşikardi gibi yan etkileri vardır, uzun süreli kullanımında intolerans gelişebilir ve yüksek doz kullanımda methemoglobinemiye neden olabilir. Ülkemizde 10 mg/10 mL'lik ampul şeklinde preparatları vardır.

- **Esmolol:** Kardiyoselektif β-1 blokerdir. Akut koroner sendrom, akut aort diseksiyonu, sık ventriküler ekstrasistoller, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi veya sempatik hiperaktivitenin eşlik ettiği hipertansif acil durumlarda tercih edilir. Akut koroner sendromda nitrogliserin ile ve akut aort diseksiyonunda nitroprussid ile birlikte kullanılabilir. İV infüzyonla etkisi 2-5 dak.'da başlar, ilaç kesildiğinde 18-30 dak.'da sonlanır. Ülkemizde 10 mg/mL ve 2.500 mg/250 mL'lik infüzyon çözeltileri vardır. Hipertansif acil durumlarda önce 1 dak. içinde 500 mcg/kg İV bolus yapıldıktan sonra 50-100 mcg/kg/dak dozda infüzyon şeklinde uygulanabilir, maksimum 300 mcg/kg/dak doza kadar çıkılabilir. Esmolol eritrosit sitozollerinde esterazlar yoluyla asit metaboliti ve metanole metabolize olur, eliminasyonu renal ve hepatik fonksiyondan bağımsızdır. Bulantı, baş dönmesi, bradikardi, 1. derece kalp bloğu gelişimi, bronkokonstriksiyon ve kalp yetmezliği gelişimi başlıca yan etkileri arasındadır.

- **Labetolol:** Selektif α-1 ve nonselektif β-blokerdir. β-blokaj oranı 8 kat fazladır. Parsiyel agonist etkisi yoktur. Arteriyoler vazodilatasyon yapar, ancak refleks taşikardi yapmaz. Serebral, renal ve koroner kan akımını olumsuz etkilemez. Bu nedenle serebrovasküler olaylar, akut koroner sendrom veya böbrek hasarının eşlik ettiği hipertansif acil durumlarda kullanılabilir. Eklampside, feokromositoma veya kokain ya da amfetamin doz aşımı gibi aşırı adrenerjik aktivite artışına bağlı hipertansif acillerde öncelikle tercih edilir. Hiperadrenerjik

durumlarda önceden yeterli α -blokajı yapılmadan labetalol kullanılmamalıdır, çünkü yetersiz bloke edilmiş α -adrenerjik aktivite, β -blokajı tamamlanmadığında KB'ni arttırabilir. Konjestif kalp yetmezliği, kalp blokları, astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Karaciğerde metabolize olduğu için böbrek hasarı olan hastalarda kullanımı güvenlidir. Etkisi 2-5 dak.'da başlar, 5-15 dak.'da zirve yapar ve 3-6 saatte azalarak sona erer. Labetalol 20 mg İV bolus şeklinde başlanabilir. Daha sonra 10 dak.'lık aralıklarla 20-80 mg İV-boluslar şeklinde hedeflenen KB'na ulaşana kadar tekrar edilebilir veya ilk 20 mg İV bolus sonrasında, %5 dekstroz çözeltisi içine konularak, 0.5-2 mg/dak. dozunda gidecek şekilde İV infüzyon şeklinde de verilebilir. Ülkemizde preparatı bulunmamaktadır.

● **Nikardipin:** Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. Arteriyoller vazodilatasyon yapar. Koroner ve serebral iskemiye azaltır, subaraknoid hemorajide serebral vazospazmı belirgin azaltır. Bu nedenle akut koroner sendrom, akut pulmoner ödem, perioperatif hipertansiyon ve serebrovasküler hipertansif acillerde İV formu güvenle kullanılabilir. Başağrısı, taşikardi yapıcı yan etkileri vardır. Etkisi 5-15 dak. içinde başlar, yaklaşık 30-40 dak. devam eden etki azalarak 4 saate kadar uzayabilir. Ülkemizde 25 mg/10 mL İV infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul preparatı vardır. İlaç 240 mL %5 dekstroz veya %0.9 sodyum klorür solüsyonu ile karıştırılarak 0.1 mg/mL nikardipin içeren solüsyon elde edilir. Başlangıç İV infüzyon dozu 5 mg/saattir ve her 5 dak.'da bir 2.5 mg/sa. arttırılarak maksimum doz 15 mg/sa.'e kadar arttırılabilir. Kullanımındaki başlıca kısıtlılıklar, hızlı titrasyona engel olan daha uzun etki başlangıcı ve daha uzun serum eliminasyon yarı ömrüdür (3-6 sa.).

● **Klevidipin:** Hipertansif acil durumlarda İV kullanımı onaylanmış, çok kısa etkili bir dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. Arteriyollerde selektif vazodilatasyon yapar. İlaç, serum esterazları tarafından hidrolize edilir, etkisi çok hızlı başlar (1 dak.), etki süresi çok kısadır ve eliminasyon yarı ömrü 5-15 dak.'dır. Kardiyak dolum basınçlarını etkilemeden KB'ni düşürür, ancak refleks taşikardiye neden olabilir. Klevidipin, şiddetli aort darlığı (şiddetli hipotansiyon riskini arttırdığı için), lipid metabolizması bozukluğu (lipid yüklü bir emülsiyon içinde uygulandığı için) veya soya veya yumurtaya alerjisi olduğu bilinen hastalarda (çünkü bunlar emülsiyon oluşturmak için kullanıldığından) kontrendikedir. Başlangıç dozu 1 mg/sa. olup, gerektiğinde maksimum 21 mg/sa.'e yükseltilebilir.

● **Enalaprilat:** İlk İV anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ACEi). Enalaprilin de-esterifikasyonu ile oluşan biyolojik aktif metabolitidir. KB'ni düşürücü etkisi yanısıra koroner vazodilatasyon yapar, kardiyak debi ve atım volümü iyileştirir, kalp hızını etkilemez. Bu nedenle akut pulmoner ödemin eşlik ettiği hipertansif acil durumlarda tercih edilir. Böbreklerden atıldığı için böbrek hasarında dozu azaltılmalıdır. Hipertansif acil durumlarda enalaprilata verilen hipotansif yanıt hastaların plazma hacmine ve plazma renin aktivitesine bağlıdır. Yüksek plazma renin aktivitesine sahip hipovolemik hastalarda aşırı KB düşmesi olabilir. Ayrıca enalaprilat gebelikte, bilateral renal arter darlığında ve ciddi hiperkalemide kontrendikedir, böbrek fonksiyon bozukluğunda dozu azaltılmalıdır. Etkisi 15 dak.'da başlar, doruk etkisine 4 saatte ulaşır ve etkisi 6-12 sa. sürer. 0.625-1.25 mg İV bolus olarak 6 saatte bir uygulanır. Ülkemizde İV preparatı yoktur.

• **Hidralazin:** Etki mekanizması tam bilinmeyen direkt etkili arteriyoler vazodilatatör ilaçtır. Venöz dolaşım üzerine etkisi yoktur veya minimaldir. Karaciğer ve bağırsak duvarında asetilasyon ile metabolize edilir. Bu nedenle, yavaş asetilasyon yapan hastalarda hipotansif etkisi çok belirgin olabilir. Bu önceden tahmin edilemez aşırı KB düşüşü ve uzun süreli etkisi başlıca dezavantajlarıdır. Refleks taşikardiye neden olduğundan akut aort diseksiyonu ve akut koroner sendromda kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca plazma renin ve katekolamin düzeylerini artırabilir, sodyum ve su retansiyonuna yol açabilir. Baş ağrısı, bulantı, kusma ve letarji diğer yan etkileridir. Başlıca endikasyonu eklampsinin eşlik ettiği hipertansif acil durumdur. Bu durumda 10-20 mg İV bolus olarak uygulanır. Etkisi 10-30 dak.'da başlar ve 2-4 sa. sürer. KB yanıtına göre doz 30-60 dak. sonra tekrarlanabilir.

• **Fentolamin:** Nonselektif α -1 ve α -2 adrenerjik blokerdir. Endikasyonu; feokromositoma ve hiperadrenerjik aktiviteye bağlı hipertansif acil durumlarda tercih edilir. Taşikardi ve gastrik iritasyon yapıcı yan etkileri vardır. Akut koroner sendrom, serebrovasküler olay ve böbrek hasarının eşlik ettiği hipertansif acillerde kontrendikedir. 5-15 mg İV bolus şeklinde uygulanır, gerektiğinde her 5-15 dak.'da bir doz tekrarlanabilir veya sürekli bir etki için 0.5-2 mg/dak. İV infüzyon şeklinde uygulanabilir.

• **Fenoldopam:** Böbrek, barsak, koroner ve diğer vasküler yapılarda bulunan periferik dopamin-1 (D_1) reseptörlerinin selektif agonistidir. Adenil siklaz stimülasyonu ile intraselüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu artırarak vazodilatasyon yapar. Renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızında iyileşme ve sodyum ekskresyonunda artış yapar, karaciğerde metabolize edilir. Diğer parenteral antihipertansif ajanlara göre KB'nı düşürürken renal perfüzyonu koruyucu etkisi belirgindir. Bu nedenle böbrek hasarının eşlik ettiği hipertansif acil durumlarda kullanılabilir. Hafif baş ağrısı, sıcak basması ve göziçi basınç artışı başlıca yan etkileridir. İV verildiğinde etkisi 5 dak içinde başlar, 30 dak kadar sürer. Genellikle 0.03-0.1 mcg/kg/dak dozunda başlanır. İV infüzyon kesildiğinde rebound etkisi yoktur. Ülkemizde preparatı yoktur.

• **Urapidil:** Periferik postsinaptik α -1 ve santral 5-hidroksitriptamin 1A reseptör antagonistidir. Periferik arteriyel vazodilatasyon yaparak KB'nı düşürür. Urapidil etkisini periferik ve merkezi olarak 2 şekilde göstermektedir. Periferik olarak, postsinaptik α -1-reseptörlerini bloke ederek katekolaminlerin vazokonstriktör etkilerini önler. Merkezi olarak ise sempatik sinir sistemi tonusundaki refleks artışı önler veya tonusu azaltır. Hipertansif acil durum tedavisinde 25 mg yavaş İV bolus olarak uygulanır, 5 dak. içinde KB'de azalma başlar, KB yanıtına göre doz tekrarlanabilir veya 2 mg/dak. dozla başlayıp 9 mg/dak. doza kadar artan hızla İV infüzyon uygulanabilir.

• **Furosemid:** Potent loop diüretiği olup Henle kulpunun çıkan kalın kolunda sodyum ve su reabsorpsiyonunu azaltır. Renal prostaglandin E2 sentezini artırıcı ve pulmoner alanda daha belirgin olmak üzere vazodilatasyon yapıcı etkisi de vardır. İV uygulama ile vazodilatasyon etkisi 5-10 dak. içinde ve diürez etkisi ise 10-15 dak. içinde başlar. KB düşürücü etkisi 30-60 dakikada maksimuma ulaşır ve 2-3 saatte kaybolur. Sadece akut pulmoner ödem veya hipervoleminin eşlik ettiği diğer hipertansif acillerde verilmelidir. Tüm hipertansif acillerde

kullanılmamalıdır, çünkü patojenezde bahsedildiği gibi hipertansif acillerde basınç natriürezisi ve efektif plazma volümünde azalma olduğu için potent diüretik gereksiz yere verildiğinde mevcut hipovolemiyi daha da derinleştirebilir ve organ iskemisini artırabilir. Ülkemizde parenteral preparatı olarak 20 mg'lık ampülleri mevcut olup hastaya hipervolemi kliniğine göre 40-120 mg İV puşe veya infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Hipertansif acil durumlarda antihipertansif ilaç kullanım önerileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hipertansif acil durumlarda antihipertansif ilaç kullanım önerileri

Hipertansif acil durumlar	Hedef KB ve ulaşma süresi	İlk seçenek ilaçlar	Alternatif ilaçlar
Hipertansif ensefalopati	Hızlı bir şekilde OAB %20-25 düşürülmeli	- Labetalol - Nikardipin	- Nitroprussid
Akut iskemik inme			
- SKB >220 mmHg veya DKB >120 mmHg ise - Trombolitik tedavi endikasyonu var ve SKB >185 mmHg veya DKB >110 mmHg ise	- 1 sa. İçinde OAB %15 düşürülmeli - 1 sa. İçinde KB <185/110 mmHg düşürülmeli	- Labetalol - Nikardipin - Klevidipin	- Nitroprussid
Akut hemorajik inme ve SKB >180 mmHg	Hızlı bir şekilde SKB, 130-180 mmHg arasına düşürülmeli	- Labetalol - Nikardipin - Klevidipin	- Nitroprussid - Urapidil
Subaraknoid hemoraji	Hızlı bir şekilde SKB <160 mmHg veya OAB <110 mmHg düşürülmeli	- Labetalol - Nikardipin - Klevidipin	
Akut koroner sendrom	Hızlı bir şekilde SKB <140 mmHg düşürülmeli	- Nitroglycerine - Labetalol - Esmolol - Nikardipin	- Urapidil
Akut pulmoner ödem	Hızlı bir şekilde SKB <140 mmHg düşürülmeli	- Nitrogliserin + furosemid - Nitroprussid + furosemid - Klevidipin + furosemid	- Urapidil + furosemid
Akut aort diseksiyonu	Hızlı bir şekilde (20 dak içinde) SKB < 120 mmHg ve kalp atım hızı < 60/dak. düşürülmeli	- Esmolol + nitroprussid - Esmolol + nitrogliserin - Esmolol + nikardipin	- Labetalol
Feokromositoma ve diğer hiperadrenerjik durumlar	KB hızlı düşürülmeli	- Klevidipin - Nikardipin - Fentolamin	- Labetalol - Nitroprussid
Eklampsi	KB hızlı bir şekilde <160/105 mmHg düşürülmeli	- Labetalol veya nikardipin + magnezyum sülfat	- Hidralazin - Doğum düşünülmesi
Malign hipertansiyon ± renal yetmezlik	Birkaç saat içinde OAB %20-25 düşürülmeli	- Labetalol - Nikardipin - Klevidipin - Fenoldopam	- Nitroprussid - Urapidil

KAYNAKLAR

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Breu AC, Axon RN. Acute treatment of hypertensive urgency. *J Hosp Med*. 2018;13(12):860-2. doi: 10.12788/jhm.3086.
3. Demircan C. Hipertansif Aciller. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2006;2(37):1-11.
4. Elliott WJ, Varon J. Drugs used for the treatment of hypertensive emergencies [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 30 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/drug-used-for-the-treatment-of-hypertensive-emergencies>.
5. Elliott WJ, Varon J. Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 30 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-hypertensive-emergencies-in-adults>.
6. Filho BM, Sousa ACS, Issa AFC, et al. Luso-Brazilian position statement on hypertensive emergencies-2020 Norms and Guidelines Council (2020-2021). *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):736-51. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190731>.
7. Kurultak İ, Calayoğlu R. Yoğun bakım hastalarında hipertansiyon. *Journal of Contemporary Medicine*. 2016;6(2):126-36. doi: 10.16899/ctd.00834.
8. Nakagawa N, Hasebe N. Potential common pathophysiological pathway of hypertension-mediated organ damage in hypertensive emergency. *Hypertension Research*. 2021;44:124-5. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00575-0>.
9. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: Pathophysiology and management. *Circulation*. 2008;118:176-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723874.
10. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, et al. Therapeutic approach to hypertensive emergencies: Hemorrhagic stroke. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25:191-5. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0262-3>.
11. Türkoğlu M. Ciddi hipertansif yoğun bakım ünitesi hastalarında tedavi yaklaşımı. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;9(3):144-53.
12. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.3.
13. Üstündağ S. Acilde hipertansiyon ve tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*. 2017;10(1):45-54.
14. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019;5:37-46. doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
15. Varon J, Elliott WJ. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 30 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-asymptomatic-hypertensive-urgencies-in-adults>.

169. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, et al. Cardiovascular hypertensive crisis: Recent evidence and review of the literature. *Front Cardiovasc Med*. 2017;3(51):1-5. doi: 10.3389/fcvm.2016.00051.
17. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke: Update on treatment. *European Cardiology Review*. 2019;14(2):111-5. doi: <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.11.1>.
18. Watson K, Broscious R, Devabhakthuni S, Noel ZR. Focused update on pharmacologic management of hypertensive emergencies. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(56):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0854-2>.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

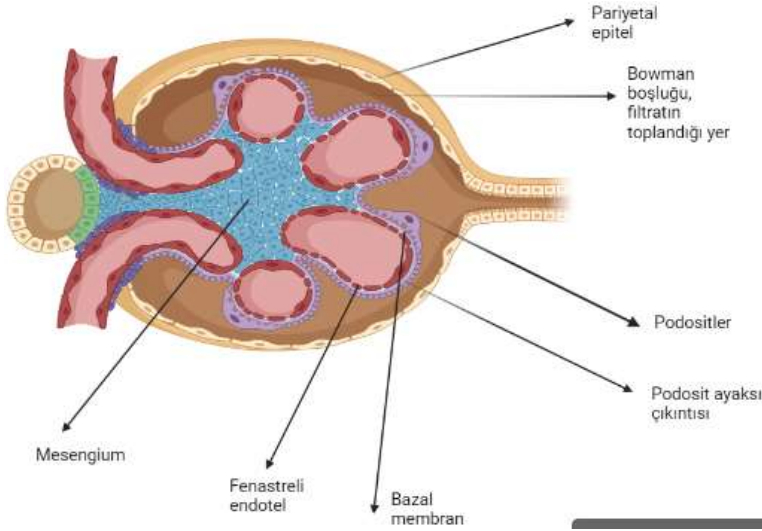
66. BÖLÜM

GLOMERÜLOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Abdülmecit Yıldız

GİRİŞ

Glomerül temel olarak fenestrasyonlu endotel, bazal membran, podosit adlı ahtopatvari epitel hücresi ve bu yapıları bir arada tutan mezangiyal alandan oluşur (Şekil 1). Mezangiyal alanda mezangiyal hücreler ve bunların arasını dolduran proteo glikan yapıda matriks bulunur. Podositler çoğalma kabiliyeti olmayan ileri derecede farklılaşmış hücrelerdir. Endotel, bazal membran ve podositler filtrasyon bariyerini oluşturur. Bariyeri geçen filtrat podositler (visseral epitel) ile pariyetal epitel arasındaki bowman boşluğunu doldurur.



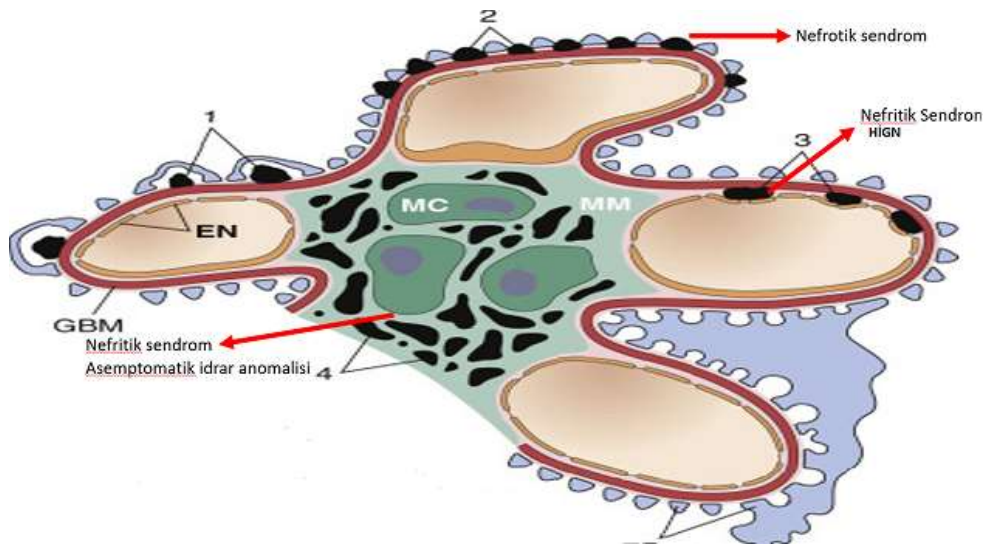
Şekil 1. Glomerülün yapısı.

İleride daha ayrıntılı olarak bahsedilecek olan nefrotik sendromla karşımıza gelen hastalıklar primer olarak podositleri etkilerken nefritik karakterde olan hastalıklar endotel ve mesangial alanı etkiler. Bu patolojilerin tamamı glomerülonefrit (GN) şemsiyesi altında toplanır. GN’te hasar, fokal (glomerüllerin %50’sinden azının etkilenmesi), difüz (glomerüllerin %50’sinden fazlasının etkilenmesi), segmental (tek bir glomerülün glomerül yumağının sadece bir kısmının etkilenmesi) olarak tanımlanır. Glomerüler selülarite artışı (inflamatuvar hücreler) endotel ile bazal membran arasını doldurursa difüz proliferatif GN, selülarite artışı pariyetal ve visseral epitel hücre arasını doldurursa kresentik GN olarak adlandırılır. Tüm glomerüler hastalıklar inflamasyonun akut veya kronik proliferatif veya nonproliferatif olmasına göre aşağıdaki klinik tablolarla karşımıza gelirler. Glomerül yumağında fenestralı endotel yapısı (geniş porlar), yüksek kardiyak debi (1200 mL/dak.) ve yüksek kapiller hidrostatik basınç (60 mmHg, normalde 30 mmHg) nedeniyle sistemik immün hastalıklar (plazma hücre hastalıkları, lupus veya sistemik vaskülit gibi), viral enfeksiyonlar (HBV, HCV veya HIV gibi), sekonder sifiliz,

mikst kriyoglobulinemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ilaçlar ve malign hastalıklar aşağıda tanımlanan glomerüler hastalık prezentasyonları ile karşımıza gelebilir. O yüzden glomerüler hastalık şüphesi ile gelen hastalarda ayrıntılı öykü ve fizik muayene yanında klinik şüpheye göre ayrıntılı serolojik, ELİSA ve immünolojik testler yapılmalıdır.

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Glomerüler hastalıklar 6 farklı klinik tablo ile prezente olabilirler. Bunlar; asemptomatik idrar anormallikleri, makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hızlı ilerleyici glomerülonefrit ve kronik GN'tir. Glomerülde etkilenen segmente göre klinik tablo şu şekildedir: podosit gövde ve ayakları çıkıntı etkilendiğinde nefrotik sendrom, endotel ve mezangiyal alan etkilendiğinde nefritik sendrom, kontrol altına alınamazsa hızlı ilerleyici GN görülür (Şekil 2, Tablo 1).



Şekil 2. Glomerülde etkilenen segmente göre klinik tablo (1, 2: podosit gövde ve ayakları çıkıntı, nefrotik sendrom; 3, 4: endotel ve mezangiyal alan, nefritik sendrom, kontrol altına alınamazsa hızlı ilerleyici glomerülonefrit [HİGN]).

- **Asemptomatik idrar anormallikleri:** Hastada klinik olarak yakınma yoktur. Rutin idrar analizi yapılırsa 150 mg ile 3 g/gün arasında proteinüri ve/veya mikroskopik hematüri saptanır. İdrar sediment incelemesi yapılırsa eritrosit silindirleri gözükür.
- **Makroskopik Hematüri:** Özellikle boğaz enfeksiyonu ile eş zamanlı makroskopik hematüri ataklarını içerir. Hastalar çay rengi olarak tarif ederler. IgA nefropatisi ve kompleman aracılı glomerüler hasarlarda gözükür. İdrar sediment incelemesinde eritrosit silindirleri ve dismorfik eritrositler tipiktir. Hematüri atakları ağrısızdır ve pıhtı beklenmez.
- **Hızlı İlerleyici GN:** Özellikle küçük damar vaskülitlerinde görülür. Günler ve haftalar içerisinde renal yetmezlik gelişir. İdrar incelemesinde genellikle proteinüri 3 g/gün'ün altında olup sediment incelemesinde eritrosit silindirleri ve dismorfik eritrositler tipiktir. Cilt ve akciğerde vaskülit bulguları sıktır. En sık ANCA ilişkili vaskülitler, anti-GBM hastalığı ve immünkompleks hastalıklarında görülür.
- **Kronik GN:** Yaygın podosit hasarı nedeni ile proteinüri genellikle 3 g/gün'ün üzerinde olup azotemi ve hipertansiyon gibi kronik böbrek hastalığı bulguları belirgindir. Ultrasonografik incelemede böbrek boyutları küçülmüştür.

Tablo 1. Glomerülde etkilenen segmente göre bulgular

Glomerülde etkilenen kısım	Nefrotik Podosit				Nefritik ve hızlı ilerleyici GN Endotel ve mezangiyal alan	
	Klinik	Proteinüri (>3.5 g/gün), ödem, hipoalbüminemi, hiperlipidemi				Hafif proteinüri (<3.5 g/gün), hipertansiyon, hematüri, böbrek yetmezliği
Işık mikroskopisi	FSGS	MN	MDH	Nodüler skleroz	Fokal proliferatif	Difüz proliferatif GN ve hızlı ilerleyici GN
Primer neden	FSGS	MN (PLAR2)	MDH	Fibriller GN	IgA, Alport sendromu	Kompleman aracılı
Sekonder neden	İlaçlar, HIV	Hepatit, sifiliz, karsinom, lupus	Lenfoma, NSAİİ	Amiloidoz, diyabet	Lupus, endokardit, kriyoglobulinemi, ANCA ilişkili vakülit, anti-GBM hastalığı	

• **Nefrotik sendrom:** Nefrotik sendromun geleneksel tanımı, 24 saatlik idrarda protein atılımının 3.5 g/gün'den fazla olmasına hipoalbüminemi ve ödemin eşlik etmesidir. İdrar sediment incelemesi eritrosit ve silendirlerden fakirdir. Bunun nedeni hastalıkların primer olarak etkilediği podositlerin kan ile direkt temasının olmamasıdır. Podosit hasarı, immünolojik (membranöz nefropati), toksik veya genetik (fokal segmental glomerüloskleroz [FSGS]), infiltratif (amiloidoz) veya metabolik (diabetes mellitus) mekanizmalarla olabilir. Bu farklı etiyolojik nedenlerle oluşan nefrotik sendrom kliniğinde ayırıcı tanı çoğunlukla ayrıntılı öykü ve muayene sonrası renal biyopsi ile koyulur. Etiyolojik nedene göre tedavi planlaması yapılır. Nefrotik sendromun ortak özellikleri olan ödem, hiperlipidemi ve tromboza eğilim tüm etiyolojik nedenlerde benzer şekilde tedavi edilir.

– **Nefrotik sendromla seyreden hastalıklar**

○ **Minimal değişiklik hastalığı**

Minimal değişiklik hastalığı (MDH) çocuklarda en sık nefrotik sendrom nedenidir. MDH yetişkinlerde de tüm primer nefrotik sendrom vakalarının %10 ila %20'sini oluşturur. Hastalık genellikle idiyopatikdir ancak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve lityum gibi bazı ilaçlar, Hodgkin lenfoma ve diğer daha az yaygın lenfomalar, lösemiler, timomalar ve gastrointestinal ve böbrek tümörleri de MDH ile ilişkili olabilir. Hastaların yaklaşık üçte biri, uzun süreli remisyonun izlediği tek bir nefrotik sendrom atağına sahiptir. Bununla birlikte, nüksler nadir değildir ve nüks varsa, genellikle remisyonun sonraki ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Renal biyopsi ışık mikroskopisi incelemesinde glomerüller normal gözüktür ve immünofloresan boyanmada immün birikim gözlenmez. Elektron mikroskopisinde podosit ayakları çıkıntılarında düzleşme tipiktir.

○ **Membranöz nefropati**

Membranöz nefropati (MN), erişkinlerde ve 70 yaşından büyük hastalarda primer nefrotik sendromun en sık nedenidir. MN, enfeksiyon (sıtma, hepatit B veya C virüsü, sifiliz ve HIV), otoimmün hastalık (örneğin, lupus), kanser (tipik olarak solid tümörler) veya belirli ilaçların (NSAİİ, altın ve penisilamin) gibi sekonder nedenlerle oluşabileceği gibi podosit antijeni olan PLAR2 (fosfolipaz A2 reseptörü) ye karşı selftoleransın kaybı sonucu tip 2 otoimmün yanıt ile de oluşabilir. Hastaların %70'inde PLAR2 antikoru saptanır ve primer MN olarak kabul edilir.

Geri kalan %30 hastada sekonder nedenler vardır. Tedavi primer MN'de immünsüpresif ajanlarla yapılırken sekonder durumlarda primer olay ortadan kaldırılmaya çalışılır. Sekonder MN'den özellikle malign hastalık nedeni ile olanlarda nefrotik sendrom kliniğinden yıllar sonra malign hastalık ortaya çıkabilir. Biyopside bazal membranlar belirgin olarak kalınlaşmış olup immünfloresan (İF) boyamada özellikle podosit altınında yani subepitelyal alanda immünglobulin (Ig) ve kompleman birikimi belirgindir (IgG ve C3). "Full-house" pattern (IgG/IgA/IgM ve C3/C1q) dediğimiz zengin IF boyamasında klas V lupus nefriti akla gelmelidir.

○ **Fokal segmental glomerüloskleroz**

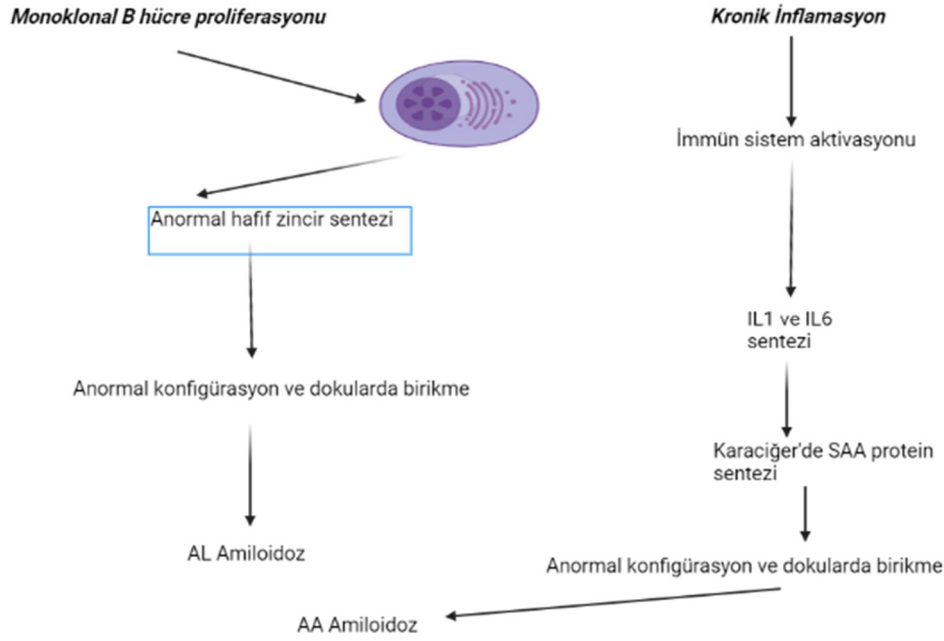
Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) histolojik bir tanıdır. Kabaca podositlerin %40'ından fazlası hasarlandığında histopatolojik patern FSGS şeklindedir. Etiyoloji belirlenemezse idiyopatik FSGS denir. Hastalığın başka bir formuna adaptif FSGS denir. Adaptif FSGS, podositlerin mekanik strese yani glomerül içi artmış hidrostatik basınca maruz kalmalarıyla hasarlanması veya podosit sayısının soliter böbrek gibi durumlarda sayısal olarak azalması sonucu gelişir.

Primer FSGS genellikle hipoalbuminemi ve ödem ile birlikte aşikar nefrotik sendrom gibi akut bir durum olarak karşımıza çıkar. Buna karşılık, adaptif FSGS en sık olarak hipoalbuminemi veya ödem olmaksızın asemptomatik bir proteinüri olarak kendini gösterir. Primer FSGS ile adaptif FSGS ayırıcı tanısı önemlidir. Primer FSGS tedavisinin temeli immünsüpresif ajanlardır, buna karşın adaptif FSGS tedavisi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ilaçlara dayanır. Mümkün olduğunda, adaptif FSGS tedavisi, altta yatan nedenin tedavisini de içerir (obezite vb.).

○ **Sistemik hastalıklar**

Sistemik hastalıklardan diyabet varlığında özellikle ailesinde diyabete bağlı böbrek hastalığı tanımlayan ve mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati varlığında, metabolik hasar sonucu gelişen bazal membran ve mezangiyal skleroza bağlı nefrotik düzeyde proteinüri gelişebilir. Retinopati, nefropati varlığında tip 1 diyabetik hastalarda %95 oranında beklenirken tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %65'inde saptanır. Tip 1 diyabetik hastalarda retinopati olmadan saptanan proteinüri varlığında mutlaka diyabetik nefropati dışındaki patolojiler ekarte edilmelidir.

Amiloidoz nefrotik düzeyde proteinüriye neden olan diğer sistemik hastalıklardan biridir. Amiloidoz, otuzdan fazla farklı protein in anormal kıvrılmasıyla oluşan fibriller yapının dokularda birikmesi sonucu oluşan klinik durumu ifade eder (Şekil 3). Renal amiloidoz genellikle sistemik inflamatuvar hastalıkların seyrinde (ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteomyelit, tüberküloz vb.) karaciğerden sentezlenen serum amiloid A adlı proteinin veya plazma hücrelerinden anormal klonal proliferasyon sonucu immünglobulin yapımında kullanılan hafif zincirlerin anormal kıvrılması sonucu oluşur (AL amiloidoz). Renal amiloidozlu hastalarda, proteinüri ve renal disfonksiyon şiddetlidir ve tanı anında hastaların %25'inden fazlasında nefrotik sendrom vardır.



Şekil 3. Amiloidoz patofizyolojisi.

• Nefritik sendrom

Glomerül yapının fenestreli endotel hücrelerinde, GBM'de veya mezangiyumda hasar sonucu, zengin idrar sedimenti (eritrosit silendireleri, dismorfik eritrositler) ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve hiperpervolemiye bağlı hipertansiyon ile karakterize klinik tablo nefritik sendrom olarak adlandırılır. Nefrotik sendromda olduğu gibi, proteinüri ve ödem oluşabilir, ancak nefritik sendromlu hastalarda renal fonksiyonlarda bozulma daha sık beklenir. Dolaşan antijen antikor kompleksleri adı geçen yapılara birikerek kompleman aktivasyonu ile hasar oluşabileceği gibi (lupus, endokardit, shunt nefriti, postenfeksiyöz GN, kriyoglobulinemi vb.) kompleman sisteminin alternatif yolağını kontrol eden proteinlerin doğumsal veya edinsel patolojilerinde de kontrolsüz kompleman aktivasyonu sonucu (faktör H, faktör I, C3 nefritik faktör vb.) benzer klinikopatolojik durum oluşabilir. Histopatoloji endokapiller veya mezangiyal proliferasyon sonucu difüz proliferatif ve/veya mezangiyoproliferatif GN şeklindedir.

KAYNAKLAR

1. Dirx TC, Woodell T. Glomerulonephritis. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis and Treatment 2021. 6th ed. McGraw Hill; 2021:22-09.
2. Dylewski J, Kooienga L, Teitelbaum I. Nephrotic syndrome versus nephritic syndrome. In: Lerma EV, Rosner MH, Perazella MA, eds. Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension. 2nd ed. McGraw Hill; 2017:24.
3. Lewis JB, Neilson EG. Glomerular Diseases. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw Hill; 2018:308.

67. BÖLÜM

İNERSTİSYEL BÖBREK HASTALIKLARI

Dr. Ayşegül Oruç

GİRİŞ

İnterstisyel böbrek hastalıkları, tübüler sistem ve interstisyel alanın öncelikli olarak etkilendiği hastalık grubudur. Akut böbrek hasarı (ABH) (%10-25) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) (%20-40) nedenlerindedir. Enfeksiyon, ilaç, sistemik hastalıklar gibi birçok nedene bağlı ortaya çıkabilir. Özellikle ilaç ilişkili tübulointerstisyel hastalık önlenabilir ABH ve KBH nedenlerindedir. Tübüler etkilenme ön plandadır, glomerüler tutulum hastalığın ilerleyen döneminde ortaya çıkar. Tübüler fonksiyon bozuklukları, idrar miktarı değişiklikleri, elektrolit ve serum pH değişiklikleri kliniğe hakimdir. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ve destek tedavisi tedavinin ana basamaklarıdır. Tedaviye yanıtız, ilerleyen ve ciddi tutulum olan durumlarda diyaliz tedavileri gerekir.

İnflamasyonun ön planda olduğu interstisyel böbrek hastalıkları seyrine göre akut tübulointerstisyel nefrit (ATİN) ve kronik tübulointerstisyel nefrit (KTİN) olarak iki başlık altında incelenebilir. İnflamasyonun daha geri planda olduğu interstisyel böbrek hastalıkları genetik, obstrüktif nedenlere bağlı ortaya çıkar. Öncelikli olarak interstisyumu tanımlamak faydalı olacaktır.

İNERSTİSYUM

Kabaca nefronun etrafındaki yapı olarak tanımlanabilir. Yoğunluğu korteksten (%5-7) medullaya (%30) doğru giderek artar. Hücreler ve etrafını çevreleyen ekstraselüler matriks, fibriler yapılar ve interstisyel sıvı interstisyumu oluşturur. Nefronun tübüler yapıları interstisyum ile yakın ilişkili olduğundan interstisyel hastalıklarda tübüler etkilenme eşlik eder. İnterstisyel alandaki hücreler fibroblastlar, dendritik hücreler ve mononükleer hücrelerdir (Tablo 1). Eritropoetin (EPO) sentezi fibroblastların görevidir. Bu nedenle tübulointerstisyel nefritte daha yüksek glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerinde, daha erken KBH döneminde EPO eksikliğine bağlı anemi olur. Dendritik ve mononükleer hücreler ile interstisyum inflamasyonda görev alır. İnterstisyel hücrelerin görevleri EPO sentezi, glikozaminoglikan sentezi, prostaglandin sentezi (PGE2), diğer peptitlerin sentezi ve antijen sunumu olarak sıralanabilir.

Tablo 1. İnterstisyel hücreler

Korteks	- Tip 1: fibroblastlar - Tip 2: mononükleer/lenfosit-benzeri hücreler
Medulla	- Tip 1: fibroblast benzeri hücreler - Tip 2: Mononükleer hücreler - Tip 3: perisit/inen vasa rekta ve tübüler bazal membran arasında

AKUT İNTERNİSYEL NEFRİT

İlaç ya da bir enfeksiyon etkenine karşı interstisyumda oluşan immünolojik hipersensitivite reaksiyonudur. İlaçlar, enfeksiyon etkenleri, sistemik hastalıklar gibi birçok nedeni vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Akut tübülointerstisyel nefrit nedenleri

İlaçlar	
Enfeksiyonlar	- Sistemik enfeksiyonlar: bruselloz, sitomegalovirüs, difteri, enfeksiyöz mononükleoz, leptospiroz, sifiliz, streptokok, toksoplazmoz, mikoplazma pnömonisi, lejyoner hastalığı - Renal enfeksiyonlar: bakteriyel piyelonefrit, renal tüberküloz, fungal nefrit
Metabolik bozukluklar	- Hiperürisemi, hipopotasemi, hiperkalsemi, hiperoksalemi
Ağır metaller	- Kurşun, kadmiyum
İmmünolojik hastalıklar	- Sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, transplant böbreğin akut rejeksiyonu, nekrotizan vaskülit
Hematopoietik hastalıklar	- Lenfoproliferatif hastalıklar, plazma hücre diskrazileri
İdiyopatik	

• Patojenez

İlaç ya da enfeksiyon etkeni, özellikle ilaç, antijen gibi algılanır. İnterstisyel T lenfosit infiltrasyonunun hakim olduğu hücresel hipersensitivite reaksiyonuna bağlı interstisyel inflamasyon vardır. Glomerüller etkilenme beklenmez. Sıklıkla etken uzaklaştırıldığında sekelsiz iyileşir.

• Epidemiyoloji

Tüm ABH nedenleri arasında %10-15 oranında görülür. ATİN arasında ilaç ilişkili ATİN daha fazla sıklıkta (%70-90) görülür.

• Etiyoloji

Birçok nedene bağlı ATİN gelişebilir. Sıklıkla ilaç ilişki ve enfeksiyon ilişkili ATİN görülür.

– İlaç ilişkili ATİN

Birçok ilaç etken olabilir (Tablo 3). Günlük pratikte sıklıkla kullandığımız antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilk sıradadır. NSAİİ ile görülen ATİN diğerlerinden farklı özelliklere sahiptir. Günümüzde en sık NSAİİ (özellikle fenoprofen) ile ATİN görülür. TİN gelişimi doza bağımlı değildir. İlk maruziyetten birkaç hafta sonra olabilir. Latent periyod rifampin ile bir gün kadar kısa olabilir, NSAİİ ile 18 ay kadar uzun olabilir. Benzer/aynı ilaç ikinci kez kullanılırsa rekürrens/alevlenme olabilir ve başlangıç ikinci maruziyet ile daha erken, 3-5 günde içinde olabilir. Serum kreatinin değerinde akut artış görülür. Çoğu vakada ateş (veya rash) eşlik edebilir. NSAİİ ilişkili ATİN'in tipik ilaç ilişkili ATİN'den farklı özellikleri vardır (Tablo 4). COX-2 selektifler dahil tüm NSAİİ ile görülebilir. Genellikle ağır proteinüri (>3 g/gün) ile birlikte. Bazen proteinürisiz böbrek yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Tipik olarak ABH nonoligüriktir. Eozinofili ve eozinofilüri seyrek. Biyopside tübülointerstisyel infiltrat vardır ve glomerüller iyi korunmuştur. Haftalar ve aylar içinde iyileşir.

Tablo 3. ATİN yapan ilaçlar

Antibiyotikler/antiviraller	- Metisilin, ampisilin, penisilin G, karbenisilin, oksasilin, amoksisilin, sefalotin, sefradin, sefaleksim, sefoksitin, sefazolin, rifampin, tetrasiklin, doksisiklin, gentamisin, vankomisin, linkomisin, mezlosilin, kloramfenikol, kotrimoksazol, sülfametoksazol, eritromisin, etambutol, izoniazid, siprofloksasin, norfloksasin, asiklovir
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	- Fenoprofen, ibuprofen, naproksen, tolmetin, indometasin, diflunisal, fenilbutazon, sulindak, fenazon, sülfipirazon, aminopirin
Antiepileptik ilaçlar	- Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin
Antikoagülan ilaçlar	- Fenindion, warfarin
Diüretikler	- Tiyazid, furosemid, triamteren, klortalidon
İmmünsüpresifler	- Azatiyoprin, siklosporin
Diğer	- Allopürinol, simetidin, kaptopril, amfetamin, klofibrat, metildopa

Tablo 4. Tipik ilaç ilişkili ATİN ve NSAİİ ilişkili ATİN farklılıkları

Özellik	NSAİİ	Tipik ilaç
İlaça maruziyet	5 gün - >1 yıl	5-26 gün
Hipersensitivite	%7-8	%80
Eozinofili	%17-18	%75-80
Proteinüri (>3.5 g/gün)	>%90	<%10
Eozinofilüri	%0-5	%80-85
Pik serum kreatinin	1.5->10 mg/dL	3.7->10 mg/dL

– Enfeksiyon ilişkili ATİN

Günümüzde etkin enfeksiyon tedavisi ile sıklığı azalmıştır. Ya enfekte eden organizmanın böbrek parankimine direkt olarak yayılımı, ya da sistemik bir enfeksiyonun komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlardır ama fungal, viral, parazitik enfeksiyonlar da ATİN'e neden olabilir. Enfeksiyonu takip eden ilk günlerde ortaya çıkar, 10-12 günden sonra nadiren görülür.

– Sistemik hastalık ilişkili ATİN

Sarkoidoz, Sjögren sendromu, plazma hücre hastalıkları gibi birçok sistemik hastalık seyrinde görülebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte seçilmiş olgularda immünsüpresif tedavi kullanılır.

– Tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TİNU) sendromu

TİNU sendromu idiyopatik ATİN nedenlerindedir. Üveit ve interstisyel nefrit birlikteliği vardır. HLA-DQA1*01, HLA-DQB1*05 ve HLA-DQB1*01 doku grupları ile ilişkisi tespit edilmiştir. Krebs Von Den Lunge-6 (KL-6) seviyesinde yükselme vardır. Hipersensitivite reaksiyonunun sistemik belirtileri yoktur. Adolesanlar ve genç kadınlarda sıktır (ortalama 15 yaş). Ateş, kilo kaybı, halsizlik, kırgınlık, anoreksi, asteni, karın ve yan ağrısı, artralji, miyalji, baş ağrısı, poliüri ve/veya noktüri gibi sistemik bulgular olabilir. Böbrek tutulumu genellikle kendini sınırlar ve spontan iyileşir, progresif böbrek yetmezliği olursa steroid, mikofenolat tedavisi kullanılabilir. Üveit topikal ve sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilir, rekürrens ve relapslar sıkısa siklosporin ve mikofenolat kullanılır.

• Laboratuvar

ABH bulguları olan üre, kreatinin yüksekliği ve düşük GFR vardır. İdrar sedimentinde lökositler, eritrositler ve lökosit silendirleri tespit edilir. Eozinofili ve eozinofilüri (>%75) vardır. NSAİİ ilişkili ATİN’de ateş, rash ve eozinofili tipik olarak beklenmez. Hafif proteinüri (<1 g/gün) eşlik edebilir. Proteinüri tübüler karakterdedir, %50’si beta-2 mikroglobulin ve diğer küçük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Tübüler fonksiyon bozukluğu göstergesi olarak fraksiyonel sodyum (Na) ekskresyonu artmıştır (>%1). Ayrıca ATİN etiyojisine bağlı olarak farklı testlerin de tanı için yapılması gerekebilir (Tablo 5).

Tablo 5. ATİN tanısında kullanılan diğer testler

Test	Hastalık
Akciğer grafisi	- Sarkoidoz, tüberküloz, diğer enfeksiyonlar
Yüksek çözünürlümlü akciğer BT	- Sarkoidoz
ACE ve Ca düzeyleri, idrar Ca ekskresyonu	- Sarkoidoz
PPD	- Tüberküloz (granülomatöz ATİN)
Serolojik testler	- Histoplasmosis, Coccidiomycosis, Toxoplasmosis, EBV
İdrar antijen testi	- Legionella enfeksiyonu
İdrar kültürü	- Leptospirosis
ANCA	- ANCA ilişkili vaskülitler
ANA ve dsDNA	- SLE
C3 ve C4	- SLE, IgG-4-ilişkili hastalık, hipokomplementemik ATİN
Anti-Ro/SSA, anti-La/SSb antikorları, CRP, RF	- Sjögren sendromu
Serum protein elektroforezi	- Paraproteinemi

ATİN: akut tübülointerstisyel nefrit, BT: bilgisayarlı tomografi, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, Ca: kalsiyum, PPD: tüberkülin deri testi (purified protein derivative), EBV: Epstein-Barr virüs, ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikor, ANA: anti-nükleer antikor, dsDNA: çift sarmallı DNA, C3: kompleman 3, C4: kompleman 4, CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör.

• Patoloji

Böbrek biyopsisi sınırlı durumlarda yapılır. Sıklıkla açıklanamayan ABH, hızlı ilerleyen glomerülo nefrit gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için başvurulur. Biyopsi incelemesinde interstisyel alanda ve tübülüslerde inflamasyon ön plandadır. İnflamasyon alanlarında lenfosit, monosit-makrofaj, eozinofil ve plazma hücre infiltrasyonları hakimdir. Tübüler hasar ve nekroz görülebilir. Fibrozis, atrofi beklenmez. Glomerüler tutulum geri plandadır, varsa da hafiftir.

• Klinik

ABH kliniği vardır. ABH hafif ya da diyaliz gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Ek olarak ateş, döküntü, kaşıntı gibi sistemik hipersensitivite bulguları eşlik edebilir. Makülopapüler raş görülme sıklığı %4’tür. İdrar analizinde tipik olarak piyüri, hematüri ve lökosit silendirleri vardır. İdrar mikroskopik incelemesinde eritrosit silendirleri beklenmez. Eozinofilüriye eozinofili eşlik edebilir. Proteinüri sıklıkla 1 g/gün’den azdır. Hastalarda yan ağrısı görülebilir.

• Tanı

Kesin tanı biyopsi ile konulur. Ancak anamnez, klinik ve laboratuvar değerlendirme ile biyopsiye az sıklıkta gerek duyulur. Tipik ATİN bulguları ile birlikte etkenin uzaklaştırılması

(ilaç kesilmesi gibi) ile iyileşme tanı için yeterlidir. Eozinofilüri, proliferatif ve kresentik glomerülonefritler, ateroembolik olay ve üriner sistem enfeksiyonları gibi farklı durumlarda da görülebilir. Ayrıca her ATİN seyrinde görülmez. Bu nedenle eozinofilürinin tanı kriteri olarak değeri sınırlıdır. Gallium-67 ile böbrek sintigrafisi ile artmış tutulum akut tübüler nekroz ile ayırıcı tanıda yararlı olmakla birlikte tanı için rutin olarak kullanılmaz.

• Tedavi

Altta yatan neden en kısa zamanda ortadan kaldırılmalıdır. İlaç kesilir, varsa enfeksiyon tedavi edilir. Yanıtsız ve seçilmiş olgularda immünsüpresif tedavi uygulanır. Enfeksiyon ilişkili ATİN tedavisinde immünsüpresif tedavi yeri sınırlıdır, daha çok ilaç ve sistemik hastalık ilişkili ATİN tedavisinde kullanılır. Kortikosteroid, siklofosamid, mikofenolat mofetil içeren immünsüpresif tedavi 2-3 ay kullanılabilir. Uzun süreli immünsüpresif tedavi önerilmez. Renal biyopside kronik bulguların olduğu olgularda immünsüpresif tedavi etkisizdir. Yanıtsız vakalarda plazmaferez denenebilir. Çoğu vaka tedavi sonrası ilk 6-8 haftada iyileşir. Tam iyileşme ile birlikte iyileşme inkomplet olabilir. Bu durumda bazal değer üstünde persistan yüksek serum kreatinin değeri ile iyileşme olur. %25 olguda son dönem böbrek hastalığı gelişir.

KRONİK İNTERSTİSYEL NEFRİT

Histopatolojik olarak interstisyel makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, interstisyel fibrosiz ve tübüler atrofinin eşlik ettiği progresif tübülointerstisyel skar dokusu ile önemli bir kronik böbrek hastalığı nedenidir. Etiyolojik olarak ATİN gibi ilaçlar, enfeksiyon etkenleri, sistemik hastalıklar gibi birçok nedeni vardır (Tablo 6).

Tablo 6. Kronik tübülointerstisyel nefrit nedenleri

Böbrekler	Nedenler
Görünümünün normal olduğu durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • İlaç ve toksinler (aristolochic acid, lityum, siklosporin, takrolimus, indinavir, sisplatin, proton pompa inhibitörleri) • Metabolik nedenler (hiperürisemi, hipokalemi, hipokalsemi, hiperoksalüri, sistinozis) • Ağır metal maruziyeti (kurşun, kadmiyum, arsenik, civa, altın, uranyum) • Radyasyon • Balkan nefropatisi • İmmünolojik (sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sarkoidoz, granülomatoz polianjitis [Wegener granülomatozus], diğer vaskülitler) • Vasküler nedenler (aterosklerotik böbrek hastalığı) • Kronik allograft nefropatisi, kronik rejeksiyon • Hematolojik nedenler (multipl myelom, hafif zincir depo hastalığı, lenfoma, orak hücre hastalığı, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri) • Progresif glomerüler hastalıklar (kronikleşen glomerülonefritler, diyabetik nefropati, hipertansiyon) • İdiyopatik
Görünümünün normal olmadığı durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • Analjezik nefropatisi • Kronik postrenal obstrüksiyon • Herediter nedenler (nefronftizis, medüller kistik böbrek hastalığı, familial juvenil hiperürisemik nefropati, otozomal dominant ve resesif polikistik böbrek hastalığı) • Enfeksiyonlar (kronik piyelonefrit, malakoplaki, ksantogranülomatoz piyelonefrit)

• Patojenez

Altta yatan nedene bağlı intertisyumda oluşan inflamasyon fibroblast proliferasyonu ile interstisyel fibrozise neden olur. Zamanla peritübüler kapillerlerin etkilenmesi ve kaybı ile iskemi ortaya çıkar. Hipoksinin neden olduğu apoptozis ve fibrozis ile böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek hastalığına ilerler. Ayrıca iskemi ve tübüler kayıp ile birlikte glomerüler hasar ve glomerüloskleroz da gelişir.

• Epidemiyoloji

Sıklığı konusunda farklı veriler vardır. Değişik serilerde sıklığı %3'den %42'e kadar çok farklı oranlarda bildirilmiştir. KBH nedenleri arasında %20-40 oranındadır.

• Laboratuvar

KBH bulguları olan üre, kreatinin yüksekliği ve düşük GFR vardır. Tübüler tutulumun yerine göre farklı bulgular olabilir (Tablo 7). İdrar sedimentinde sıklıkla özellik yoktur. 2 g/gün'den az proteinüri görülebilir. İdrar dansitesi düşüktür.

Tablo 7. KTİN seyrinde tübüler tutulumu göre laboratuvar değişiklikleri

Tutulum	Laboratuvar bulgusu
Proksimal tübül	- Aminoasitüri, ürikozüri, fosfatüri, proksimal renal tübüler asidoz
Distal tübül	- Distal renal tübüler asidoz
Medulla	- İdrar konsantrasyon defekti (düşük idrar dansitesi)

• Patoloji

Patoloji bulguları nonspesifiktir. İnterstisyumda kronik inflamasyon, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi vardır. Kronik değişikliklerin (fibrozis, atrofi) şiddeti ile böbrek fonksiyonları koreledir. Yoğun fibrozis ve atrofi artmış son dönem böbrek hastalığı riskini yansıtır. Sarkoidoz, mikobakteri enfeksiyonu, bazı ilaçlar (rifampin, sülfonamidler, proton pompa inhibitörleri gibi) ile granülamatoz lezyonlar görülür. İleri dönemlerde glomerüler etkilenme ile birlikte periglomerüler fibrozis ve glomerüloskleroz da izlenir. Altta yatan nedene göre neoplastik hücre infiltrasyonu, amiloidoz, kristaller (ürat, oksalat, kalsiyum tuzları) gibi farklı bulgular izlenebilir.

• Klinik

Klinik sinsidir. İdrar konsantrasyon ve dilüsyon fonksiyonları bozulmuştur. Erken dönemde poliüri, noktüri gibi idrar konsantrasyon bozukluğu bulguları görülebilir. İnterstisyel etkilenme ön planda olduğundan EPO eksikliğine bağlı anemi diğer KBH nedenlerine göre daha yüksek GFR değerlerinde görülebilir. Hastalarda anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma görülür.

• Tanı

İyi bir anamnez önemlidir. Biyopsiye az sıklıkta başvurulur.

• Tedavi

Bu hastalıkların tedavisinde ilk basamak nedenin saptanması ve nedene yönelik tedavidir. İlaça bağlı TİN'lerde ilacın kesilmesi, üriner enfeksiyon varlığında antimikrobiyal tedavi, obstrüksiyon varlığında giderilmesi gerekir. Tübüler fonksiyon bozukluklarının olumsuz

etkilerini azaltmak amacı ile semptomatik tedavi yapılır. Metabolik asidoz olanlara alkali tedavisi uygulanmalı, fosfatüri nedeniyle hastalara oral fosfat verilmeli, EPO ve vitamin D yetersizliği yerine konmalıdır. Hastalar son dönem böbrek hastalığı dönemine ulaşınca dek konservatif olarak izlenmelidir. Hipertansiyon tedavi edilmelidir. Son döneme ulaşanlarda diyaliz/renal transplantasyon planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fischer AE, Rossert JA. Acute Interstitial Nephritis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:729-37.
2. Kriz W, Elger M. Renal Anatomy. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1-13.
3. Tanaka T, Nangaku M. Chronic Interstitial Nephritis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:748-60.

68. BÖLÜM

AKUT BÖBREK HASARI

Dr. Alparslan Ersoy

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızının (GFR) saatler, günler içerisinde ani azalmasına bağlı olarak; üre, kreatinin ve diğer ölçülemeyen azotlu (nitrojen) yıkım ürünlerinin kanda birikmesi ve vücuttan atılamaması, hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulması ile ortaya çıkan böbrek fonksiyon bozukluğudur. Değişen etiyojisi, patofizyolojisi ve klinik prezantasyonu nedeniyle heterojen bir klinik sendromdur. ABH; kronik böbrek hastalığı (KBH), kardiyovasküler komplikasyon, rekürren atak ve uzun dönemde mortalite riski artışına yol açar.

TARİHÇE

ABH'yi 1802'de William Heberden, böbreklerin idrar tutması (ischuria renalis) olarak adlandırmıştır. 1909'da William Osler, Bright'ın akut hastalığı (acute Bright's disease) terimini kullanmıştır. 1. Dünya savaşında (1917) ezilme yaralanmaları sonucunda askerlerde akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve savaş nefriti (war nephritis) denilmiştir. 1941'de 2. Dünya savaşında Londra'da yıldırım bombardımanı sonrası böbreği hasar görmüş hastaların klinik seyri ve bulguları daha detaylı gözlenmiş ve akut tübüler nekroz (ATN) terimi kullanılmıştır. Akut böbrek yetmezliği (acute renal failure, Homer W. Smith), ATN, akut üremi ve akut azotemi terimlerinden sonra 2004'te ADQI (Akut Diyaliz Kalite Girişimi: Acute Dialysis Quality Initiative) ilk kez akut böbrek hasarı terimini kullanmıştır. Günümüzde hastalık sürecini vurgulamak için "yetmezlik (failure)" yerine "hasar (injury)" kelimesi kullanılmaktadır. Çünkü böbrek fonksiyonlarında orta derecede azalma bile prognozu olumsuz etkilemektedir.

2012'de KDIGO (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) çalışma grubu, ABH, akut böbrek hastalığı ve KBH kavramlarını entegre etmek amacıyla "akut böbrek hastalıkları ve bozuklukları (AKD: acute kidney diseases and disorders)" modelini geliştirmiştir. Bazı hastalarda günler veya haftalar boyunca serum kreatinin düzeylerinde yavaş ama kalıcı bir artış gözlenir. Bu hastalar, kesinlikle ABH tanı kriterlerini karşılamazlar. KDIGO çalışma grubu, bu hastalarda ABH erken evresi (ilk 7 gün) ve KBH başlangıcı (>3 ay) arasındaki bu aşamayı sınıflandırmak için, AKD teriminin kullanılmasını önermiştir. ABH, AKD'nin parçası olarak böbrek fonksiyon belirteçleri (serum kreatinin düzeyi ve idrar miktarı) ve ≤ 7 gün süre kriterleri ile de tanımlanmıştır. KBH ise böbrek fonksiyonunun kalıcı (>3 ay) değişimini tanımlar ve hem ABH hem de AKD, daha önce KBH olan veya olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Böbrek hastalığı (NKD) olmayan hastalar, bu tanımlamaların hiçbiri ile örtüşmezler.

TANISAL YAKLAŞIM

Normal böbrek fonksiyonlu bireylerden bazılarında, değişik nedenlerle ABH gelişme riski artmaktadır. Böbrekte hasar riskini artıran başlıca faktörler; ileri yaş, hipovolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, diüretik kullanımı, önceden kalp veya böbrek yetmezliği, proteinüri ve multipl myelom varlığıdır. ABH tanısı, serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya idrar miktarında azalma saptandığı zaman konulmaktadır. Risk gerçekleştiğinde böbrek hasarı çok önceden başlamasına karşın, GFR belirli bir düzeye düşmedikçe serum kreatinin düzeyi artmaya başlamaz. Dolayısıyla erken tanı koymada ve klinik önemini belirlemede, tek başına serum kreatinin düzeyinin kullanımı sorunlara yol açmaktadır. İdrar miktarı da hekimi yanıltabilir, bazen oligüri farkedilemeyebilir veya her ABH oligüri ile seyretmeyebilir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) izlenen hastalarda ve yaşlı hastalarda ABH tanısının gecikmesi, koruyucu önlemlerin alınmasını ve müdahaleyi de geciktirir.

En önemli kısıtlama, ABH'nin erken evrelerinde zaman yetersizliği nedeniyle serum kreatininin olması gerekenden düşük olması ve GFR'deki gerçek azalmadan çok sonra gecikmiş serum kreatinin yükselmesidir. ABH'li hastada diyaliz tedavisine dahi başlanmış olabilir. ABH tanımında farklı limitler kullanılmıştır. Standart serum kreatinin düzeyi tanı aralığından ziyade bireyselleştirilmiş değerlere göre ABH tanısı konulması, bu problemin etkisini azaltabilir. Bu amaçla bazı ABH sınıflandırmaları geliştirilmiştir.

SINIFLANDIRMA

2004 yılında ADQI; renal risk, hasar, yetmezlik, böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek hastalığı kelimelerinin baş harflerinden oluşan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss ve ESRD) kriterlerini yayımlanmıştır. 2007 yılında Acute Kidney Injury Network (AKIN) risk evresinde de mortalitede belirgin artış saptandığı için sınıflandırmada bazı değişiklikler yapmıştır. AKIN'da Evre 1, 2 ve 3; RIFLE'de risk, hasar ve yetmezlik aşamalarına karşılık gelir. Çalışmalarda RIFLE ve AKIN kriterleri; hastane mortalitesi, böbrek fonksiyonlarının iyileşme süresi, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ve hastanede kalma süresi ile ilişkili bulunmuştur. Serum kreatinin düzeyindeki minimal artışlar (≥ 0.3 mg/dL) bile mortalite ile ilişkilidir.

Mart 2012'de ise KDIGO grubu, RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliğini temel alarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla yeni bir ABH sınıflaması geliştirmiştir (Tablo 1). Bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılarak ABH, AKIN kriterlerine benzer olarak 3 ayrı evreye ayrılmıştır. Tanımı; serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) artış veya 7 gün içinde gerçekleştiği bilinen ya da varsayılan bazal düzeye göre ≥ 1.5 kat artış ve/veya idrar miktarının < 0.5 mL/kg/6-12 saat olmasıdır. ERBP (European Renal Best Practice) kılavuzu ise, KDIGO ABH kriterlerini genel olarak kabul etmekle birlikte bazı noktalarda karşı çıkmakta, literatür dayanaklarının eksik olduğunu belirtilmektedir. KDIGO'nun aksine ABH için henüz direkt tanı kriteri koymamıştır. KDIGO kriterlerine benzer olarak, ABH tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılmasını önermektedir. Bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden ziyade hastaneye ilk başvurudaki değeri temel almaktadır. İdrar çıkış kriterini değişim temelli (shift-based) hesaplamayı ve 'mL/dak/kg' için reel vücut

ağırlığından ziyade ideal vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir. Son olarak böbrek böbrek disfonksiyonu ile ilişkili yeni yapısal ve fonksiyonel kriterler tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. 2012 KDIGO ABH sınıflandırması

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar çıkışı
1	- bazale göre ≥ 1.5 -1.9 kat veya - bazale göre >0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) artış	- <0.5 mL/kg/sa., 6-12 sa.
2	- bazale göre ≥ 2.0 -2.9 kat artış	- <0.5 mL/kg/sa. ≥ 12 sa.
3	- bazale göre ≥ 3.0 kat artış veya - serum kreatinin ≥ 4.0 mg/dL (353.6 μ mol/L) veya - renal replasman tedavisinin başlanması veya - 18 yaş altında eGFR'nin <35 mL/dak/1.73 m ² 'ye azalması	- <0.3 mL/kg/sa. ≥ 24 sa. veya - anüri ≥ 12 sa.

Tablo 2. ABH, AKD, KBH ve NKD tanımlama kriterleri*

	ABH	AKD	KBH	NKD
Süre	≤ 7 gün	<3 ay	>3 ay	yok
Fonksiyonel kriterler	7 gün içinde sCr'de $\geq 50\%$ artış veya 2 gün içinde sCr'de ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) artış veya ≥ 6 sa. süreyle oligüri	ABH veya GFR <60 mL/dak/1.73 m ² veya GFR'de başlangıca göre $\geq 35\%$ azalma veya başlangıca göre sCr'de $>50\%$ artış	GFR <60 mL/dak/1.73 m ²	GFR ≥ 60 mL/dak/1.73 m ² , stabil GFR (3 ay içinde $\geq 35\%$ azalma yok), stabil sCr (3 ay içinde $\geq 50\%$ artış yok veya 2 gün içinde 0.3 mg/dL artış yok), ≥ 6 sa. oligüri yok
ve/veya	veya	veya	veya	ve
Yapısal kriterler	tanımlanmamış	Yükselmiş böbrek hasarı belirteci (albüminüri, hematüri veya piyüri en yaygın olanlarıdır)	Yükselmiş böbrek hasarı belirteci (albüminüri en yaygın olanıdır)	Böbrek hasarı belirteci yok

ABH: akut böbrek hasarı, AKD: akut böbrek hastalığı ve bozukluğu, KBH: kronik böbrek hastalığı, NKD: böbrek hastalığı olmayanlar, SCr: serum kreatinin düzeyi, GFR: glomerüler filtrasyon hızı.

* Kaynak 12'den uyarlanmıştır.

BİYOBELİRTEÇLER

Serum kreatinin ve üre artışı ABH tanısında gecikmiş biyobelirteçlerdir. Böbrek hasarı sonrası böbrekten kana ve idrara salınan çeşitli biyobelirteçler, henüz serum kreatinin artışı olmadan ABH'yi daha erken dönemde tanımaya yardım edebilir. Bu biyobelirteçler; α glutatyon s-transferaz (α -GST), alanin aminopeptidaz (AAP), alkalın fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), γ -glutamil transpeptidaz (γ -GT), π -glutatyon s-transferaz (π -GST), N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-7 (IGFBP-7), trombosit aktive edici faktör (PAF), interlökin-18 (IL-18), kidneye hasar molekülü-1 (KIM-1), Na/H değiştirici izoform-3, karaciğer yağ asidi bağlayan protein (L-FAB), N-asetil- β -d-glukozaminidaz (NAG), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), retinol bağlayıcı protein (RBP), doku inhibitör metalloproteinaz 2 (TIMP2) ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (B2-mikroglobulin, A1-mikroglobulin, adenosin deaminaz bağlayıcı protein, sistatin C, renal tübüler epitelyal antijen).

Biyobelirteçler, tanıyı klinik ve biyokimyasal laboratuvar bulguları düzeyinden hücresel ve moleküler düzeye taşımışlardır. Biyobelirteçler sayesinde ABH riski, stres altında böbrek (kidney stress) ve subklinik ABH gibi kavramlar geliştirilmiştir. Hastanede yatan ve sepsis, majör cerrahi girişim veya nefrotoksik ajan maruziyeti gibi nedenlerle risk altındaki (acute kidney attack) hastalarda, klinik bulgularla birlikte serum kreatinin yüksekliği ve/veya oligüri

ile tanıdığımız akut böbrek yetmezliği (acute kidney injury) aşamasından daha önce, zarar (acute kidney damage) gören ve histopatolojik değişikliklerin olduğu böbrekten salınan biyobelirteçler ölçülebilir. Böylece önleyici tedbirler alınabilir veya ABH erken dönemde tedavi edilebilir. Böbrek stresini yansıtan biyobelirteçler arasında özellikle sistatin C, NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP, TIMP-2 ve IGFBP-7 ön plana çıkmıştır. Stres sonrası 12 ila 24 sa. boyunca KDIGO Evre 2 ila 3 ABH gelişimi için yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi için ticari kitler (Nefrocheck test, Astute Medical) ile biyobelirteçler saptanabilir. Biyobelirteçler ile ilgili araştırmalardan elde edilen veriler neticesinde, ABH için yeni tanımlar önerilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. AKI için önerilen yeni tanımlar

Evre	Fonksiyonel kriterler	Hasar kriterleri
1S	Değişiklik yok veya sCr artışı <0.3 mg/dL ve idrar çıkışı kriteri yok	+
1A	sCr'de ≤48 sa. için ≥0.3 mg/dL artış veya ≤7 gün için ≥%150 artış	-
1B	ve/veya >6 sa. boyunca idrar çıkışı <0.5 mL/kg/sa.	+
2A	>12 sa. boyunca sCr'de >%200 ve/veya idrar çıkışı <0.5 mL/kg/sa.	-
2B	artış	+
3A	sCr'de >%300 artış (≥0.5 mg/dL'lik bir akut artışla ≥4.0 mg/dL)	-
3B	ve/veya >24 sa. süreyle idrar çıkışı <0.3 mL/kg/sa. veya >12 sa. anüri ve/veya akut böbrek yerine koyma tedavisi	+

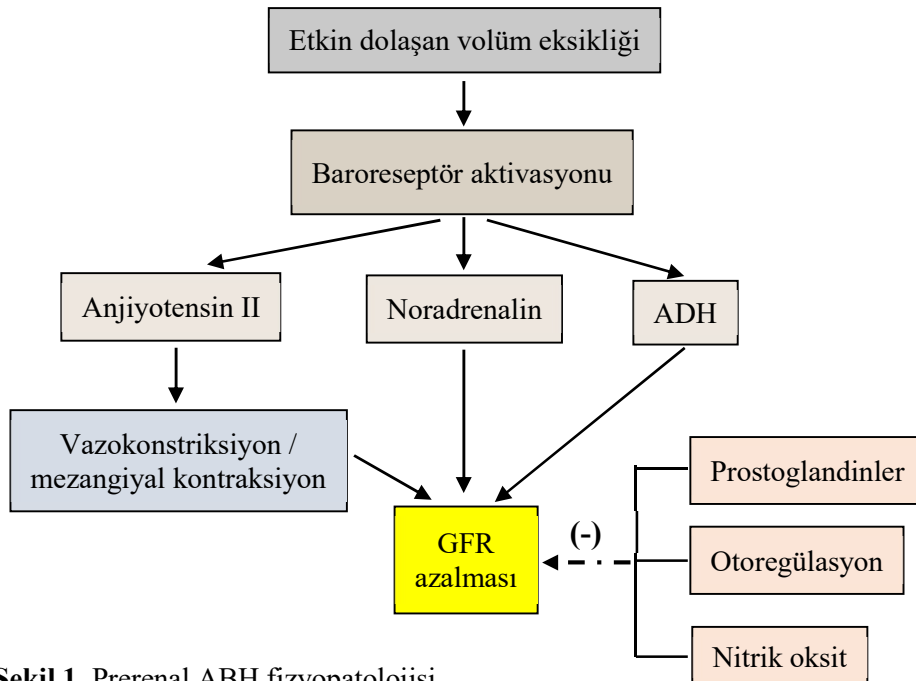
sCr: serum kreatinin düzeyi. * Kaynak 12'den uyarlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

ABH sıklığı, genel toplumda ve hastaneye kabul edilen hastalarda %1-4, hastanede yatan hastalarda %0.4-18, kardiyopulmoner by-pass sonrası %4-15 ve YBÜ'de yatan kritik hastalarda %30-60'tır. Ortalama genel mortalite %23 iken RRT gerekenlerde %49.4'tür. ABH sepsis ile birlikte olduğunda en kötü prognoza sahiptir.

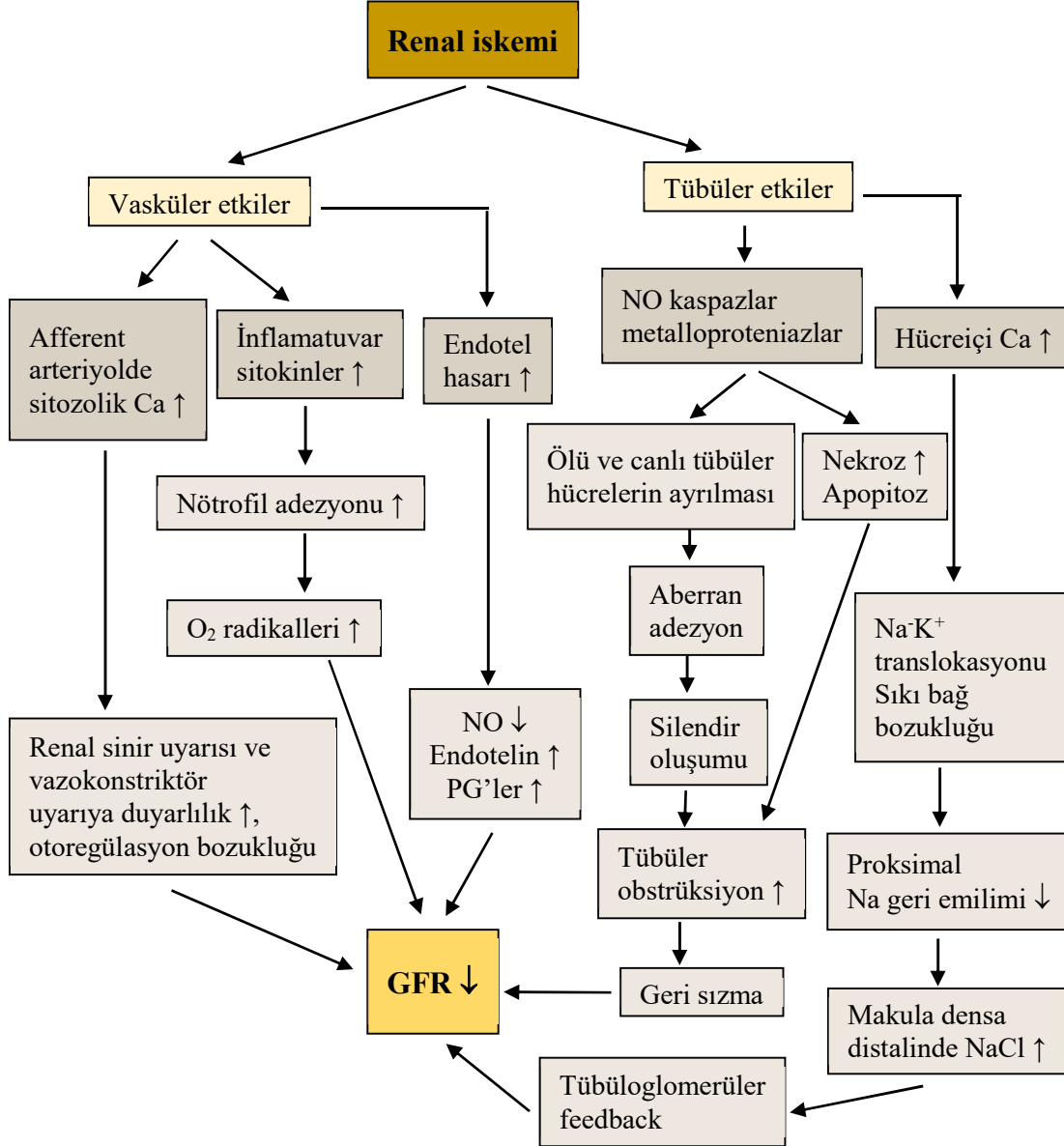
FİZYOPATOLOJİ

Prerenal azotemide temel neden renal hipoperfüzyondur (Şekil 1).



Şekil 1. Prerenal ABH fizyopatolojisi.

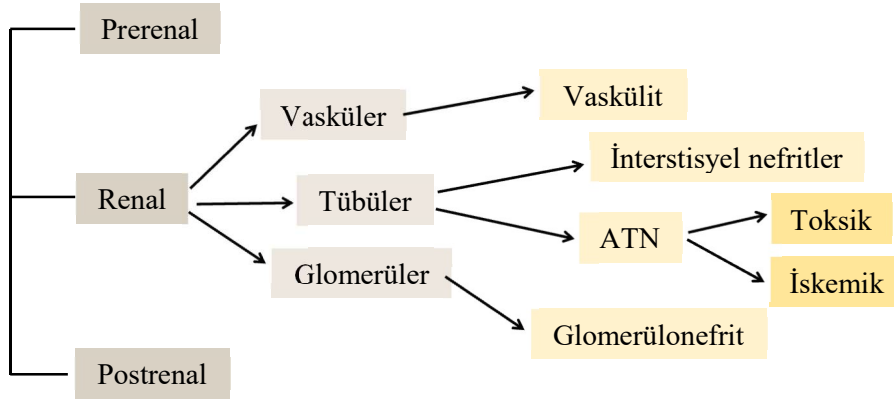
Çoklu organ yetmezlikli hastalarda enfeksiyon (sepsis [%20], septik şok [%50]), nonenfeksiyon (pankreatit, majör travma) ve iskemik reperfüzyon hasarı (hipotansiyon, yetersiz renal perfüzyon, inflamatuvar mediatörler ve nefrotoksik ajanlar) multifaktöriyel etki ile ABH'ye yol açar. Renal perfüzyon ve glomerüler kapiller filtrasyon basıncı azalır ancak tübül fonksiyonları normaldir. Sodyum ve su reabsorpsiyonu artar. ATN'de tübüllerde iske mi olur. Erken proksimal tübül hücreleri iske miye daha yatkındır. Normalde renal medulla hücreleri, medüller kan akımının ve oksijen basıncının (10-20 mmHg) daha düşük olması nedeniyle hipoksiye daha eğilimlidir. İskemik ATN'deki fizyopatolojik değişiklikler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Renal ABH fizyopatolojisi (Kaynak 5'ten uyarlanmıştır).

ETİYOLOJİ

ABH ana kategorileri Şekil 3'te verilmiştir. ABH; prerenal (fonksiyonel, hemodinamik), intrarenal (intrinsik, organik, parankimal) ve postrenal (mekanik, obstrüktif) olarak 3'e ayrılır. Etiyolojik nedenler Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 3. ABH ana kategorileri.

Akut intrinsik renal vasküler hastalıklar, böbrekteki küçük ve büyük damarların her ikisini de etkiler. Küçük damar vaskülitleri glomerüler kapillerleri etkiler. İntrinsik glomerüler hastalıklar; primer (idiyopatik, sistemik hastalık ile ilişkisiz) veya sekonder (paraneoplastik, ilaç ilişkili, sistemik romatolojik hastalık vb.) olabilir. Nefritik paternde inflamasyon ile ilişkilidir. Aktif idrar sedimenti (dismorfik eritrositler, lökositler, granüler, eritrosit ve diğer hücre silindirleri) ve değişen derecede proteinüri görülebilir. Nefrotik patern, inflamasyon ile ilişkili değildir. Proteinüri genellikle nefrotik düzeydedir (>3.5 g/gün) ve idrar sedimenti aktif (çok az hücre veya silendir) değildir. Bazı hastalıklarda bu iki paternde çakışma olabilir (mikst patern). Postrenal ABH’de obstrüksiyon üriner traktüsün herhangi bir yerinde (renal pelvis-üretra) oluşabilir ve tedavi edilmezse irreversibl tübülointerstisyel fibrozise yol açar.

Hastanede yatan hastalarda etiyolojik neden, sırasıyla renal (%55-60), prerenal (%35-40) ve postrenaldır (%2-5). Hastanede yatmayan hastalarda ise sırasıyla prerenal (%70), postrenal (%17) ve renaldır (%11). Bir çalışmada 13 tersiyer hastane merkezinde tedavi gören 748 ABH hastasında, hastanede oluşan ABH nedenleri araştırılmıştır. Etiyolojik nedenler sırasıyla ATN (%45), prerenal hastalık (%21), KBH üzerine eklenen akut hecme (%13, çoğunlukla ATN ve prerenal hastalık), üriner traktüs obstrüksiyonu (%10, yaşlı erkeklerde prostat hastalığı), glomerülonefrit veya vaskülit (%4), akut tübülointerstisyel nefrit (%2) ve ateroembolik hastalık (%1) olarak saptanmıştır.

Hastanede yatan hastalarda bazı duyarlı durumların olması ABH riskini arttırır. Bunlar; ileri yaş (>75 yaş), diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, KBH, ateroskleroz, renal arter darlığı, hipertansiyon, hipotansiyon, hiperkalsemi, sepsis, perioperatif kardiyak disfonksiyon, rabdomiyoliz ve tümör lizis sendromudur. Hastanede yatan hastaların maruz kaldıkları bazı ilaçlar ve ajanlar (NSAİİ, siklooksijenaz-2 inhibitörleri, siklosporin veya takrolimus, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, iyotlu kontrast maddeler, hidroksietil nişasta, aminoglikozitler ve amfoterisin) veya prosedürler de (kardiyopulmoner bypass prosedürleri, aort klempini içeren cerrahi, karın içi basıncı artışı, ateroembolizasyon riski olan büyük arteriyel kateter yerleştirmeleri, karaciğer ve böbrek nakli) majör risk faktörleridir. Vankomisin, nefrotoksik potansiyele sahiptir. Şiddetli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları ve böbrek fonksiyonu azalan hastalarda daha yüksek hedef dip konsantrasyonları (≥ 20 mcg/mL) hedeflendiğinde, çok yüksek düzeylerde birikebilir ve ABH sıklığı artabilir. Nanosferik vankomisin içeren silindirler, son zamanlarda vankomisin ile ilişkili ABH’li hastalarda gözlenmiştir. Piperasilin/tazobaktam eklenmesi, vankomisinin nefrotoksitesini etkileyebilir ancak bu durum tartışmalıdır. Bu ilacın kreatinin tübüler

sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle kreatinin düzeyi artışı gerçek bir ABH'yi yansıtmayabilir.

Tablo 4. ABH etiyolojik nedenleri

Prerenal
<ul style="list-style-type: none">• Hipovolemi (intravasküler volüm kayıpları)<ul style="list-style-type: none">- ekstrarenal: kanama, masif kusma, diyare*, yanık, terleme- renal: aşırı diüretik kullanımı*, osmotik diürez (DKA*)• Sistemik vazodilatasyon<ul style="list-style-type: none">- Sepsis, SIRS, hepatorenal sendrom, nörojenik şok• İntrarenal vazokonstriksiyon<ul style="list-style-type: none">- NSAİİ*, ACEi/ARB*, siklosporin ve takrolimus- iyodinize kontrast- kardiyorenal sendrom*- hepatorenal sendrom- abdominal kompartman sendromu- hiperkalsemi
Renal
<ul style="list-style-type: none">• Vasküler nedenler:<ul style="list-style-type: none">- trombotik mikroanjyopatiler: trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom (HÜS), aHÜS, skleroderma renal kriz, antifosfolipid sendromu, malign hipertansiyon, preeklampsi/HELLP sendromu, ilaçlar- büyük damar tutulumu: aort diseksiyonunda renal enfarktüs, sistemik tromboembolizm, renal arter anormalliği (nadiren anevrizma)- renal ateroembolik hastalık*- renal ven trombozu (nefrotik sendromda sık ve masif proteinüri ile ilişkili)• Glomerüler nedenler:<ul style="list-style-type: none">- hızlı ilerleyen (kresentik) GN: anti-glomerüler bazal membran hastalığı, immün kompleks hastalıkları (IgA nefropatisi, postenfeksiyöz, lupus, MPGN ile mikst kriyoglobulinemi), pauciimmün GN (ANCA ilişkili vaskülitler: granümatöz polianjitis, mikroskopik polianjitis, eosinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss), ANCA-negatif olanlar- ABH ile ilişkili nefrotik oranda proteinüri: HIV ile ilişkili nefropati (sekonder FSGS)- sıklıkla ABH ile ilişkili diğer nefrotik oranda proteinüri nedenleri: ATN veya AIN ile minimal değişiklik hastalığı, membranöz nefropati + kresentik GN veya renal ven trombozu, myelom + çoklu farklı patolojiler, ancak özellikle hafif zincir silendir nefropatisi• Tübüler nedenler:<ul style="list-style-type: none">- akut intrinsik tübüler ve interstisyel hastalıklar- akut tübüler nekroz (uzamış hipotansiyon, en sık hastanede) iskemik (şok, sepsis), inflamatuvar (sepsis, yanık), ilaçlar- akut interstisyel nefrit (ilaçlar, enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalık)- pigment nefropatisi: rabdomiyolizis (miyogloblin), masif hemoliz (hemoglobin)- kristal nefropatisi: akut ürik asid nefropatisi (tümör lizis sendromu: yüksek tümör yükü olan lenfomalar/kemoterapi sonrası), asiklovir, sülfonamidler, proteaz inhibitörleri (indinavir, azatanavir), metotreksat, etilen glikol, akut fosfat nefropatisi (fosfat-içeren barsak hazırlığı sonrası), oksalat nefropatisi- myelom ilişkili ABH (silendir nefropatisi)
Postrenal
<ul style="list-style-type: none">- mesane çıkışı: benign prostat hipertrofisi*, kanser, striktürler, kan pıhtıları- üreteral: bilateral/unilateral (tek fonksiyone böbrek) obstrüksiyon: böbrek taşları, malignite, retroperitoneal fibrozis- renal pelvis: papillar nekroz (NSAID), taşlar*- intrarenal: taşlar*, kristaller (asiklovir, indinavir), pıhtılar, tümörler

* Sık görülen nedenler. DKA: diyabetik ketoasidoz, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, ACEi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, GN: glomerülonefrit, MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit, ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikor, ATN: akut tübüler nekroz, AIN: akut interstisyel nefrit.

Kaynak 19'dan uyarlanmıştır.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

ABH tanısı konulan hastalarda hekim, öncelikle klinik tablonun akut, kronik veya KBH zemininde akut bir hecme olup olmadığını değerlendirmelidir. Öyküde prerenal ABH nedenleri sorgulanmalıdır. Başlangıçta major vasküler oklüzyon varlığının dışlanması renal prognoz açısından önemlidir. Çünkü böbreklerin iskemiye duyarlılığı oldukça düşüktür (1 ila 3 sa.) ve 6 saati geçince irreversibldir. Ultrasonografi, postrenal ABH varlığını göstermede oldukça yararlıdır. Parankimal renal hastalığı düşündüren bulguların (proteinüri, hematüri, silendirüri, hipertansiyon vb.) varlığı önemlidir. ABH hastalarında öykü ve muayene bulguları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (Tablo 5). Multipl myelom riski; >40 yaş, GFR azalması için aşikar neden olmayanlar veya serum kalsiyum düzeyi yüksek hastalarda artar. Bu hastalarda idrar ve serum protein elektroforezi, immün elektroforez yapılmalıdır.

Başvuruda, klinik bulgular renal hasarın nedenine, şiddetine ve eşlik eden hastalıklara göre değişir. Hafif ve orta derecede ABH, asemptomatiktir ve tanı laboratuvar testleri ile konulur. Ciddi ABH, semptomatiktir (dikkat dağınıklığı, konfüzyon, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo alımı veya ödem, üremik ensefalopati vb.). İdrar miktarındaki değişiklikler; nonoligürik veya oligürik (<400 mL/dak.) olabilir. İdrar miktarı <100 mL/dak. ise anüriktir. Hiç idrar çıkmaması (komplet anüri); üriner traktın tam obstrüksiyonu, renal arterlerin oklüzyonu, ağır proliferatif glomerülonefrit, vaskülit ve bilateral kortikal nekrozda görülür.

Tablo 5. ABH hastalarında öykü ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi*

Neden	Öykü	Bulgular
Prerenal	Volüm kaybı (kusma, diyare, aşırı diüretik, kanama, yanık)	Kilo kaybı, ortostatik hipotansiyon, taşikardi
	Susuzluk ve sıvı alımında azalma	Cilt turgorunda azalma
	Kalp hastalığı	Dilate boyun venleri, S3 kalp sesi, pulmoner raller, periferik ödem
	Karaciğer hastalığı	Assit, kaput meduza, spider anjiyoma
Renal	Akut tübüler nekroz: nefrotoksik ilaç öyküsü (tezgah altı, yasadışı ve bitkisel dahil), hipotansiyon, travma/miyalji (rabdomiyolizis), radyokontrast madde kullanımı	Kas hassasiyeti, kompartman sendromu, volüm durumunun değerlendirilmesi
	Glomerüler: lupus, sistemik skleroz, rash, artrit, üveit, kilo kaybı, yorgunluk, hepatit C virüs enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, hematüri, köpüklü idrar, öksürük, sinüzit, hemoptezi	Periorbital, sakral ve alt ekstremitte ödemi, rash, oral/nasal ülser
	İnterstisyel: ilaç kullanımı (antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri), rash, artralji, ateş, enfeksiyon	Ateş, drug ilişkili rash
	Vasküler: nefrotik sendrom, travma, böğür ağrısı, antikoagülasyon (ateroembolik hastalık), damar kateterizasyonu/damar cerrahisi	Livedo retikularis, fundus muayenesi (malign hipertansiyon), abdominal üfürüm
Postrenal	Ani idrar sıkışması (urgency) veya idrara başlarken bekleme (hesitancy), gros hematüri, poliüri, taşlar, ilaçlar, kanser	Mesane distansiyonu, pelvik kitle, prostat büyümesi

* Kaynak 19'dan uyarlanmıştır.

KLİNİK SEYİR

ATN'de klinik seyir 3 aşamadan oluşur. Başlangıç döneminde, iskemik ya da toksik hasara maruziyetten kalıcı hasar gelişene kadar geçen süredir (saatler, günler). Serum kreatinin düzeyi GFR'deki azalma %40-50'yi aşmadığı için ancak retrospektif tanınabilir. Hasta oligürük veya nonoligürük olabilir. İkinci dönem idame dönemidir. GFR azalır. Oligürük dönem birkaç saat içinde sonlanabilir veya aylar sürebilir (ortalama 10-14 gün). Bu aşamada üremik komplikasyonlar ortalama 1-2 hafta, nadiren 4-6 hafta içinde ortaya çıkar. ABH hastalarında metabolik (hiperkalemi, asidoz, hiponatremi, hipokalsemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi), kardiyovasküler (hipervolemi, hipertansiyon, aritmi, miyokart enfarktüsü, perikardit, arrest), pulmoner (enfeksiyon, pulmoner ödem, pulmoner emboli, aspirasyon, akut solunum distress sendromu), gastrointestinal (anoreksi, bulantı, kusma, malnütrisyon, gastrit, ülser, kanama, stomatit, gingivitis, pankreatit), nörolojik (irritabilite, asteriksis, konvülsiyon, mental değişiklikler, somnolans, koma), hematolojik (anemi, koagülopati, kanama), enfeksiyöz (pnömoni, yara, apse, intravenöz [İV] giriş yeri, bakteriyemi, üriner traktüs, sepsis) ve diğer (hıçkırık, insülin direnci, parathormon artışı, vitamin D azalması) birçok komplikasyon gelişebilir. Oligürük hastalarda oligüriyi, poliüri ve iyileşme dönemleri izler. Oligürük dönem 1 ayı geçerse akut tübüler nekroz tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. Son dönem iyileşme dönemidir. Tübüler hücreler rejenere olur ve GFR tedricen normale döner. Poliürük dönemde günlük idrar miktarı >400 mL (5-10 L) olur. Poliürük dönemin başında serum üre, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri artmaya devam edebilir ama sonra düzeyler azalır ve iyileşme dönemi başlar. Nonoligürük hastalarda poliürük dönem genellikle gözlenmez. Oligürük veya nonoligürük ABH'de GFR'de düzelme genellikle erken dönemde olur. Hastalarda iyileşme dönemi 1 yıla kadar uzayabilir.

LABORATUVAR

ABH hastalarında yapılması gereken bazal tetkikler; tam kan sayımı, periferik kan yayması, tam idrar analizi (idrara sedimenti), biyokimyasal testler (kalsiyum dahil) ve renal ultrasonografidir. Prerenal ABH'de idrara sedimenti normal veya normale yakındır. Birkaç hücre veya silindir görülebilir ancak anormal değildirler. ATN'de birçok granüler silindir ile renal epitelyal hücreler ve epitel hücre silindirleri, hyalin silindirler görülebilir. Muddy brown cast; akut tübüler hasarı gösteren Tamm horsfall proteini ile bir araya gelmiş nekrotik tübüler hücrelerdir. Böbrek yetersizliği indeksleri prerenal ve renal (ATN) ayırımında kullanılabilir (Tablo 6).

Ultrasonografide böbrek boyutlarının küçük görülmesi (<9 cm), KBH yönünden anlamlıdır. Prerenal azotemi ve akut renal arter oklüzyonunda, böbrek boyutları ve ekojenitesi normal olabilir. Akut glomerülonefrit ve akut tübulointerstisyel nefritte, böbrek boyutları normal ve ekojenitesi artmış görülebilir. Malign infiltrasyon, renal ven trombozu, amiloidoz, HIV ilişkili nefropatide böbrek büyümüş görülebilir. Pelvikalisijel dilatasyon varlığı, obstrüktif nefropatiyi işaret eder. Doppler ultrasonografide ATN'de intrarenal vazokonstriksiyon sonucu rezistif indeksi artmış (>0.75) bulunur. Prerenal ABH'de bu değer <0.75'dir.

Tablo 6. Prerenal ve renal AKI ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar değişkenler

	Prerenal	Renal
Tıbbi öykü	Volüm kaybı (gastrointestinal, üriner, deri), kan kaybı, 3. boşluklara kayıp	İlaç veya toksin maruziyeti Hemodinamik değişiklik
Klinik tablo	Hipotansiyon veya hipovolemi	Spesifik semptom-bulgu yok
Laboratuvar		
BUN/SCr	>20	<20
Sediment	Normal-çok az silendir	Muddy Brown silendirler
İdrar osmolalitesi	>500 mmol/kg	<350 mmol/kg
FENa	<%1	>%1
FEÜre	<%35	>%35
Yeni biyobelirteçler	Yok	KIM-1, sistatin C, NGAL, CYR61 vb.

BUN: kan üre azotu, SCr: serum kreatinin, FENa: fraksiyone sodyum ekskresyonu, FEüre: fraksiyone üre ekskresyonu, KIM-1: böbrek hasar molekülü, NGAL: nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, CYR61: sisteinden zengin protein.

Prerenal ve postrenal ABH tanısı konulan hastalarda biyopsi yapılmaz. Özellikle renal ABH hastalarında bazı durumlarda tanı için biyopsi önerilmektedir (>3 g/gün proteinüri, hematüri, aktif idrar sedimenti, hızlı seyirli glomerülonefrit şüphesi, sistemik hastalık şüphesi, nedenin kolayca belirlenememesi, renal bulguların 3-4 hafta içinde düzelmemesi ve böbrek nakli sonrası allogreftte ABH nedeni). ATN'nin klasik histolojik bulgusu, proksimal tübüldeki apikal fırçamsı hücrelerin kaybıdır. Biyopside histopatolojik incelemede vaküolizasyon, proksimal tübül hücrelerinde nekroz, tübüler obstrüksiyon (atık hücreler, apoptotik epitelyal hücreler, canlı epitel hücreleri) ve ultrafiltrasyonun renal interstisyuma geri kaçıışı görülür. Diğer değişiklikler, tübüler hücrelerde yama şeklinde kayıplar, proksimal tübülde yer yer dilatasyon, distal tübüler silendirler ve iyileşme döneminde ortaya çıkan hücresel rejenerasyon alanlarıdır.

TEDAVİ

Tedavide amaç, ABH'ye neden olan faktörleri düzeltmek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir. Prerenal nedenlerde sıvı/kan desteği önemlidir. Renal nedenlerde; özellikle glomerülonefritlerde immünsüpresif ilaçlar ve/veya plazmaferez gereken olabilir. Akut interstisyel nefritte, tedavi nedene yöneliktir. Varsa nefrotoksik ilaçlar kesilmelidir. Akut tübüler nekrozda, sıvı ve elektrolit dengesi ile destek tedavisi önceliklidir. Postrenal nedenlerde üriner kateterizasyon yapılmalı ve obstrüksiyon ortadan kaldırılmalıdır.

Tedavi, nondiyalitik ve diyalitik olarak iki başlıkta değerlendirilir. Tuz kısıtlaması (1-2 g/gün), sıvı kısıtlaması (oligürik hastalarda <1 L/gün), potasyum kısıtlaması (<50 mmol/gün), protein kısıtlaması (0.8-1 g/kg/gün), fosfat kısıtlaması (<800 mg/gün) ve komplikasyonların tedavisi tüm hastalarda uygulanır.

• İntravenöz sıvı resüsitasyonu

ABH olan tüm hastalarda, vital bulgular ve fizik muayene ile hemodinami ve volüm durumu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Kritik hastalarda (örneğin, şok), arteriyel line, santral venöz basınç veya kardiyak debi (output) gibi invazif hemodinami izlemleri kullanılmalıdır. Septik olgularda; İV kristaloid, inotrop ve transfüzyon vb. hedefe yönelik erken tedaviler, mortalite veya RRT ihtiyacını etkilememektedir. Sepsis ve/veya hipovolemili hastalarda İV sıvı

uygulanması başlangıçta yararlıdır ancak aşırı sıvı yüklenmesi (hipervolemi) daha sonra hastaya zarar verebilir.

Hem hipovolemi (böbrek hipoperfüzyonu) hem de hipervolemi (böbrek konjesyonu) böbrek fonksiyonunu bozar. Kardiyak fonksiyon bozukluğu da, böbrek ve kardiyak disfonksiyon birbirini şiddetlendirdiği (kardiyorenal sendromlar) için her iki sorunu da artırır. Semptomların şiddetlenmesi tedavi müdahalelerini de artırır. Sıvının venöz sisteme, doku interstisyumuna veya 3. boşluklara yeniden dağılımı (örneğin; hepatorenal sendrom, konjestif kalp yetmezliği veya sepsis) belirgin hipervolemiye yol açar, ancak hasta hipotansiftir yani renal hipoperfüzyon vardır. Sonuçta böbrek ve/veya kalp yetmezliği (hipovolemi veya hipervolemi) durumunda her iki organın da işlevlerini sürdürme kapasitesi azalır.

Ciddi volüm resüsitasyonu sonrasında “volüme duyarlı” kalsa bile, belirgin pozitif sıvı dengesinden kaçınmak için vazopressör desteği dikkate alınmalıdır. Kristaloidler, intravasküler ve ekstravasküler boşluklar arasında dengelerler. Normal salin (%0.9 NaCl, izotonik), oral sıvı alamayan ve dehidratasyon ya da hipovolemi tehlikesi olan hastalarda ilk sıvı tercihi olmalıdır. Yüksek sıvı volümü replasmanında sıklıkla ringer laktat kullanılır. Özellikle düşük kan glukozu veya yüksek sodyum düzeyli hastalarda %5 dekstroz daha uygundur. Kolloidler (albümin, hidroksietil nişasta [HES] ve jelatin), onkotik basınç gradienti oluşturarak intravasküler boşluğu seçici olarak genişletir ancak inflamatuvar durumlarda, vasküler geçirgenliği arttırdığı için bu yararın bir kısmı kaybolabilir. Volüm resüsitasyonu için rutin kolloid kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca hiperonkotik HES uygulaması proksimal tübülde vakuolizasyon ve şişme (ozmotik nefroz) nedeniyle böbrek toksisitesi yapar.

İzotonik %0.9 salin çözeltisi, insanlarda hücre dışı boşluktan daha yüksek bir klorür içeriğine sahiptir (154'e karşılık 110 mmol/L). Normal salin çözeltisi, hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Hiperkloremi, hayvan çalışmalarında renal vasküler direnç ve renin aktivitesi artışı ve GFR azalması ile ilişkili bulunmuştur. %0.9 salin çözeltisi, dengeli bir salin çözeltisine kıyasla ekstravasküler hacim artışı ve renal kortikal doku perfüzyonu azalması ile ilişkili bulunmuştur. YBÜ hastalarında normal salin solüsyonu ile karşılaştırıldığında fizyolojik dengelenmiş solüsyon kullanımı ile ABH insidansı (%8.4 vs. %14) ve RRT oranı daha düşük (%6.3 vs. %10) bulunmuştur.

• Kan basıncı yönetimi

Şoklu hastalarda standart (65-70 mmHg) ve daha yüksek (80-85 mmHg) ortalama arter basıncı (MAP) hedefleri mortaliteyi etkilememektedir. Bununla birlikte yüksek MAP grubunda hem atriyal fibrilasyon oranı daha yüksek hem de kronik hipertansif olanlarında ABH ve RRT oranları anlamlı daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle bu hastalarda hedef kan basıncı, vazokonstriksiyonun potansiyel olarak zararlı etkilerine karşılık renal perfüzyon artışının potansiyel faydaları dikkate alınarak belirlenmelidir. Böbrek (ve diğer organlar) perfüzyon basıncını sağlamak için 65 mmHg üzeri bir MAP yeterli olur, ancak kronik hipertansif hastalarda daha yüksek değerlerin hedeflenmesi uygun olur. Sabit 80 mmHg bir sistolik kan basıncına göre, peroperatif istirahat sistolik kan basıncının %10 limitlerinin sürdürülmesi daha iyi olabilir. Norepinefrin dışında, vazopressin ve anjiyotensin II infüzyonlarının da renal perfüzyonu korumada yararlı oldukları gösterilmiştir.

• Diüretik kullanımı

ABH hastalarında diüretiklerin yararı gösterilememiştir. Diüretikler, aşırı volüm yüklenmesini önlemek için oligürik ABH hastalarında sık uygulanmaktadır (KDIGO önerisi). Çünkü loop diüretikler, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportörünü inhibe ederler. Böylece oksijenden fakir renal medullada metabolik talebin azalması iskemik tübüler hasarı da azaltır. ABH'nin erken döneminde loop diüretiklere idrar çıkışı yanıtının prognostik değeri olabilir. Furosemid stress testi (1-1.5 mg/kg İV furosemid, idrar çıkışı ≥ 200 mL/2 sa.) ile diüretiğe cevap olarak idrar çıkışı artan ABH hastalarının sağlam tübüler fonksiyona sahip oldukları ve daha iyi bir böbrek prognozları olabileceği (Evre 3'e ilerleme riski ve RRT ihtiyacı düşük) düşünülür.

• Beslenme

ABH katabolik bir durum olduğu için hastalar, altta yatan nedene ve/veya RRT formuna bağlı olarak enteral veya parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duyarlar. Enfeksiyon riski ve eşdeğer kalori tatbiki için gereken hacim düşük olduğu için öncelikle enteral yol tercih edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda akut besin ihtiyaçları Tablo 7'de verilmiştir.

– Glukoz hedefi

KDIGO kılavuzu, kritik hastalarda kan glukoz düzeylerinin 110-149 mg/dL arasında tutulmasını önerir. Cerrahi hastalarda daha yoğun bir serum glukozu hedefi (80-110 mg/dL), 180-200 mg/dL arası hedefe göre ciddi ABH ve RRT insidansını (%4.8'e karşılık %8.2) azaltmaktadır. NICE-SUGAR çalışmasında, daha yoğun (81-108 mg/dL) ve konvansiyonel (<180 mg/dL) glisemik hedefler RRT oranlarını değiştirmemiştir. Ancak intensif kolda, mortalite ve şiddetli hipoglisemi (%6.8'e karşılık %0.5) daha sık gözlenmiştir. Aynı zamanda ciddi hiperglisemi de, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir.

Tablo 7. ABH'li hastalarda akut besin ihtiyaçları

Besin	Günlük miktar
Enerji alımı	- 20-25 (maks. 30-35) kcal/kg
Glukoz	- <3.5 (maks. 4.0) g/kg
Yağ	- 0.8-1.2 (maks. 1.5) g/kg
Amino asit/protein	- konservatif tedavi: 0.6-1.2 g/kg - RRT (-) nonkatabolik: 0.8-1.0 g/kg - RRT (+): 1.2-1.5 g/kg - CRRT (+) ve hiperkatabolik: maks. 1.7 g/kg
Vitaminler	- Suda çözünenler: 2×RDA (vitamin C <250 mg) - Yağda eriyenler: 1-2×RDA (vitamin D ve E?)
İz elementler	- 1×RDA - Selenyum 200-500 mcg
Elektrolitler	- gereksinimler ayrı ayrı tespit edilmeli - hipokalemi ve/veya hipofosfatemi!

* Kaynak 4 ve 7'den uyarlanmıştır.

RRT: renal replasman tedavisi, CRRT: sürekli renal replasman tedavisi, RDA: önerilen beslenme miktarı (Recommended Dietary Allowance: bunlar yaklaşık değerlerdir, hastalar arasında ve aynı zamanda hastalığın seyri sırasında çok farklı olabilir.).

• Diyaliz tedavisi

Ciddi ABH hastalarının önemli bir bölümünde RRT tedavisi gerekir. Randomize kontrollü çalışmalar mutlak endikasyon olmadan erken diyaliz tedavisi başlanmasının yararını

gösterememiştir. Aksine hastalarda hipotansiyon, hipofosfatemi ve uzun süreli diyaliz bağımlılığı artışına yol açabilir. Bu nedenle hastaların izlenmesi ve beklenmesi önerilmektedir. Çok geç başlanması da aksine mortalite artışıyla ilişkilidir. ABH'de KDIGO önerileri, aşağıda verilmiştir:

1. Renal replasman (rezidüel böbrek fonksiyonu yok)

I. Yaşamı tehdit eden endikasyonlar:

a. Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi (>6.5 mEq/L)

b. HCO_3 uygulamasının endike olmadığı metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.1$)

c. Hipervolemikler (Na yüklenmesini tolere edemezler)

d. Laktik asidoz veya ketoasidoz (HCO_3 uygulaması etkisiz)

e. Diüretiklere dirençli hipervolemi (akciğer ödemi)

f. Üremik komplikasyonlar (perikardit, nöropati, mental kötüleşme veya kanama vb.)

II. Acil olmayan endikasyonlar:

a. Solüt kontrolü

b. Sıvı uzaklaştırma

c. Asid-baz anormalliklerini düzeltme

2. Renal destek (RRT yardımcı olarak kullanılır.)

I. Volüm kontrolü

II. Nütrisyon

III. İlaç uygulaması

IV. Asid-baz ve elektrolit durumunun regülasyonu

V. Solüt modülasyonu

PROGNOZ

Hayatta kalanların %60'ında serum kreatinin düzeyleri normal sınırlara gelirken, %25'inde %1.5-3 mg/dL arasında kalır. %10'unda ise 3 mg/dL'nin üzerindedir. Hastaların %5-30'unda son dönem böbrek hastalığı gelişir. ABH'de genel mortalite yüksektir (%40-60). Bu oran, postoperatif veya posttravmatik ABH hastalarında %50-70'dir. En önemli mortalite nedenleri; enfeksiyon, kardiyovasküler nedenler, gastrointestinal kanama ve sıvı elektrolit dengesizlikleridir. Ölümün önemli bir kısmı iyileşme döneminde gerçekleşir.

SONUÇ

ABH, sıklıkla hastanede yatan hastalarda karşımıza çıkar. Özellikle çoklu organ yetmezliği olan hastalarda mortalite daha yüksektir. ABH genellikle hastalar akut hastalıkla başvurduğunda zaten yerleştiği için primer önlemenin uygulanması mümkün değildir. Elektif klinik müdahalelerin veya maruziyetlerin hastaları ABH riski altına soktuğu durumlarda ise, ABH gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan faktörleri değiştirme fırsatı olabilir. Bazı klinik ortamlarda %20-30 olguda ABH gelişimi önlenir. Risk altındaki hastalarda biyobelirteçlerin kullanımı, erken ABH tanısını kolaylaştırabilir. Önleyici müdahalelerin sonuçları iyileştirdiği gösterilen hasta popülasyonlarında, yeterli klinik kanıtın olduğu biyobelirteçler kullanılabilir. Böylece yeni ajanların kullanımı, hasar gelişimini engelleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-93. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
2. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(5):R207. doi: 10.1186/cc13015.
3. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al; Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
4. Druml W. [Nutrition and renal insufficiency]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2013;108(5):384-90. doi: 10.1007/s00063-012-0201-3.
5. Erdbruegger U, Okusa MD. Etiology and diagnosis of prerenal disease and acute tubular necrosis in acute kidney injury in adults [Internet]. UpToDate Apr 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Mayıs 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-prerenal-disease-and-acute-tubular-necrosis-in-acute-kidney-injury-in-adults>.
6. Fatehi P, Hsu C-Y. Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients [Internet]. UpToDate Apr 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Mayıs 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-kidney-injury-among-hospitalized-adult-patients>.
7. Hoste EA, De Corte W. Implementing the Kidney Disease: Improving Global Outcomes/acute kidney injury guidelines in ICU patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(6):544-53. doi: 10.1097/MCC.0000000000000039.
8. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-625. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
9. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN). Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):48. doi: 10.1186/s13613-016-0145-5.
10. Jefferson JA, Thurman JM, Schrierminimal RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:802-17.
11. Judd E, Sanders PW, Agarwal A. Diagnosis and clinical evaluation of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:827-35.
12. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z.
13. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8. doi: 10.1038/ki.1996.380.
14. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Prevention and nondialytic management of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:842-54.

15. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: Core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
16. NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group, Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1037-47. doi: 10.1007/s00134-015-3757-6.
17. Okusa MD, Rosner MH. Overview of the management of acute kidney injury (AKI) in adults [Internet]. UpToDate Apr 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Mayıs 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-aki-in-adults>.
18. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016;20(1):299. doi: 10.1186/s13054-016-1478-z.
19. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
20. Palevsky PM. Definition and staging criteria of acute kidney injury in adults [Internet]. UpToDate Apr 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Mayıs 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-criteria-of-acute-kidney-injury-in-adults>.
21. Pannu N, Tonelli M. Epidemiology and prognostic impact of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:836-41.
22. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):835-50. doi: 10.1007/s00134-021-06454-7.
23. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2012;86(7):631-9.
24. Ronco C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. *Crit Care.* 2016;20(1):201. doi: 10.1186/s13054-016-1373-7.
25. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet.* 2017;389(10084):2139-2151. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31329-6.
26. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, et al; American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.033.
27. Yavuz YC, Sevinç C, Tokgöz B. Akut böbrek yetmezliği. İç: Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, eds. *Böbrek Fizyopatolojisi*. 1. baskı. İstanbul: Reaktif; 2017:191-7.
28. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566-72. doi: 10.1001/jama.2012.13356.

69. BÖLÜM

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Dr. Mustafa Güllülü

GİRİŞ

Günümüzde kronik böbrek yetmezliği tabiri yerine kronik böbrek hastalığı (KBH) isimlendirilmesi kullanılmaktadır. Çünkü böbrek fonksiyonları %10'a düşünceye kadar replasman tedavilerine gerek kalmadan yaşam sürdürülür.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBH; üç ay veya daha uzun süreli böbrek hasarı veya fonksiyonlarının azalması ile karakterize geriye dönüşsüz ve çoğunlukla ilerleyici bir durumdur. Evrenmesi Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi

Evre	GFR (mL/dak/1.73 m ²)	Klinik
I	≥90	Kalıcı proteinüri
II	60-89	Kalıcı proteinüri + hafif GFR azalması
IIIA	45-59	Hafif-orta düzeyde GFR azalması
IIIB	30-44	Orta ciddi düzeyde GFR azalması
IV	15-29	Ağır GFR azalması
V	<15	Böbrek yetmezliği replasman tedavisi

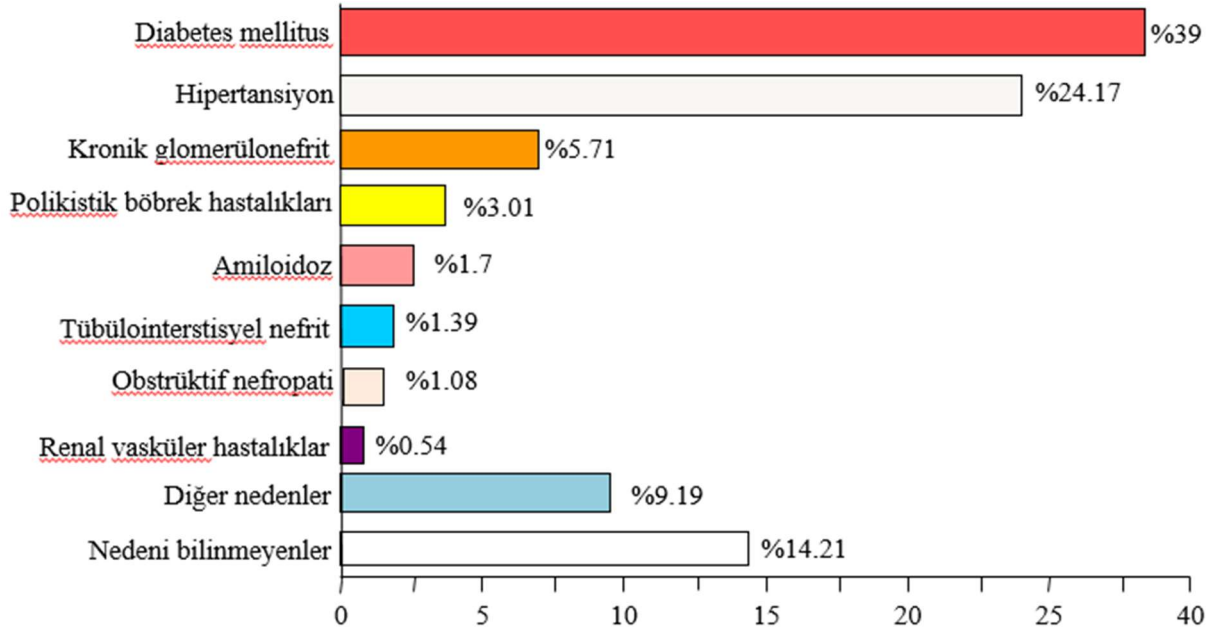
• Sıklığı

ABD'de erişkin toplumun %14.2'sinde KBH, %2.4'ünde de son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olduğu bildirilmiştir. Avrupa ülkelerinde de erişkin nüfustaki KBH oranı oldukça yüksek bildirilmiştir: Hollanda'da %10.6, İspanya'da %12.5, Norveç'te %11.2 gibi. Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneğinin tüm coğrafi bölgeleri içine alan geniş çaplı çalışmasında erişkin toplumun %15.7'sinde KBH, %5.2'sinde de GFR <60 mL/dak/1.73 m² olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada ülkemizdeki KBH'nın 60 yaş üzerinde daha sık, kadınlarda daha yüksek oranda (%18.4'e karşılık %12.8), kırsal alanda şehirlere göre daha fazla, Marmara ve Güneydoğu Anadolu'da diğer coğrafi bölgelere göre daha çok olduğu tespit edildi. Yine bu çalışmada KBH olanlarda hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve metabolik sendromun daha sık olduğu bildirildi.

• Etiyoloji

KBH'nın günümüzde gelişmiş ülkeler ve ülkemizde en sık sebepleri diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Türk Nefroloji Derneği tarafından belirlenen 2019 yılı içinde ilk olarak hemodiyalize başlayan hastaların SDBH etiyojisine göre insidans dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Ülkemizde KBH etiyojisinde diabetes mellitus 1. sırada, hipertansiyon 2.

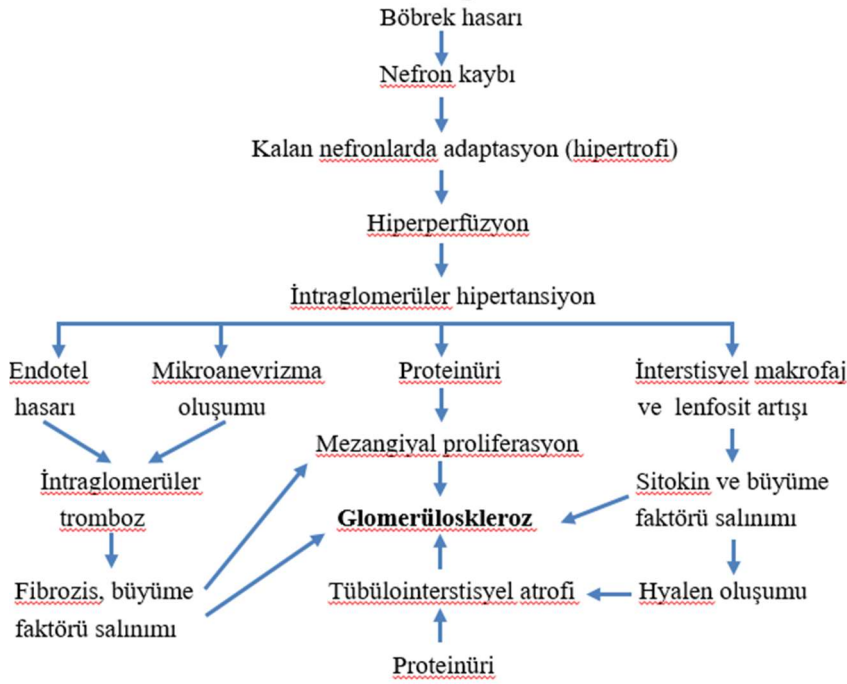
sıradadır, halen KBH'nın %14 gibi bir kısmında, hastaların doktora geç müracaatı sebebiyle etiyojoloji belirlenememektedir.



Şekil 1. Kronik böbrek hastalığı etiyojoloji.

• KBH'nın ilerlemesinin patojenezi

Evre 1. KBH'de böbrek fonksiyonları henüz azalmamış ancak kalıcı proteinüri vardır. Proteinürinin kendisi böbreğe toksik etki yapar. Tübüllere geçen proteinüri tübüllerde atrofiye sebep olurken, mezangiyuma geçen protein ise mezangiyal matriks artışını uyararak mezangiyal alanı genişletip, kapiller alanı daraltarak kapiller basıncı yükseltip, proteinüriyi daha da artırır. Bu olay çoğunlukla ilerleyicidir, glomerüloskleroz oluşturur, zamanla GFR'de düşmeye başlar. Nefron kaybının glomerüloskleroz veya diğer nedenlerle vuku buluşunda sağlam glomerüller devre dışı kalan glomerüllerin de işini yüklenir ve sağlam nefronlarda hipertrofi gelişir. Glomerül kapillerleri vücudun en yüksek basınç altındaki endotel alanıdır. Nefron kaybı olup sağlam nefronlarda hipertrofi ve hiperperfüzyon gelişmesiyle endotele yansıyan baciñç daha da artar. Bu durum glomerüllerdeki proteinlerin bir taraftan mezangiyuma, bir taraftan da bowmann kapsülüne geçmesine, böylece proteinüriye ve mezangiyal matriks artışı ile glomerüloskleroza sebep olur. Glomerüllerde mezangiyal alan arttıkça kapiller alan daralıp kapiller içi basınç daha da artacak. Kapiller alanın mezangiyum tarafından itilmesiyle oluşan düzensizlik, kırılma, anevrizmatik oluşumlar, endotel hasarı olan bu bölgede tromboza ve iskemiye de yol açar (Şekil 2). İşte bu sebeplerle KBH genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Böbrekte korteksten medullaya doğru tüm glomerüller aynı basınç altında çalışmadığından eş zamanlı aynı akibete uğramazlar. Daha yüksek basınç altındaki glomerüller daha erken glomerüloskleroz akibetine uğrarlar. Sebep ne olursa olsun KBH son döneminde böbrek biyopsisinde glomerüloskleroz, periglomerüler ve interstisyel fibrozis ile tübüler atrofi görülen ortak histolojik bulgulardır.



Şekil 2. KBH'nin ilerleme patojenezi.

• KBH'nin progresyonunu artıran faktörler

KBH'nin normal seyrini hızlandıran durumların başında hipovolemi, enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar (NSAİİ, kontrast madde ve aminoglukozit, vankomisin gibi antibiyotikler), üriner obstrüksiyonlar, kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve diabetes mellitus, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği gelmektedir. KBH'nin progresyonunu yavaşlatmak için bu olumsuz faktörler giderilmelidir.

• KBH riski yüksek kişiler

KBH riski; 65 yaş üstü bireyler, diabetes mellitus ve hipertansiyon hastaları, obezite, metabolik sendromu olanlar, tekrarlayan üriner taş hastalığı ve uzun süreli analjezik kullanımı olanlarda yüksektir. Ailede böbrek hastalığına ait genetik risk taşıyanlar mutlaka incelenmelidir. Dünyada siyah ırk ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, sigara, alkol, uyuşturucu alışkanlığı olanlarda ve ağır metallere maruz kalanlar da riskin arttığı gösterilmiştir.

• KBH fizyopatolojisi

KBH'de böbreğin temel fonksiyonları hastalığın evresi ilerledikçe aksamaya başlar ve Evre V'te üremik sendrom dediğimiz hemen hemen her organın etkilendiği bir tablo gelişir. Üremik ortam tek bir toksinin etkisiyle değil vücutta biriken ve toksik karakter olan birçok faktörün etkisiyle oluşur (Tablo 2). KBH tablosunda bazı eksiklikler de söz konusudur, bunlar böbrekten salgılanan eritropoetin, böbrekte aktive olan 1,25 vitamin D, kalsiyum, östrojen ve testosteron gibi hormonlardır. İşte üremik sendromu da bu toksik maddelerle beraber bu eksiklikler birlikte oluşturur. Sonuçta Tablo 3'te gösterildiği gibi böbreğin bir taraftan eksresyon fonksiyonları aksayarak protein yıkım ürünleri birikir (üre, kreatinin vb.), H⁺ iyonu atılımı aksayıp asidoz gelişebilir ve sıvı elektrolit bozuklukları (Na, K, P, Ca, Mg) görülebilir.

Böbreğin endokrin fonksiyonları aksayarak eritropoetin yapım eksikliği ile anemi, kalsitriol eksikliği nedeniyle sekonder hiperparatiroidi gelişebilir. Bazı hormonların da yıkımı böbrekte

olduğundan yıkımları aksayarak kandaki seviyeleri artabilir (insülin, gastrin, prolaktin, PTH gibi). Ayrıca üremik toksinlerin ortak etkisiyle üremik ortamda organizmanın hemen hemen tüm organları etkilenip çeşitli hücre fonsiyon bozuklukları görülebilir.

KBH'de nefron kaybı %95'e ulaşınca kadar yaşam sürdürülebilir. Etiyolojik hastalığa ait semptom ve bulgular yoksa KBH Evre IIIb'ye kadar ciddi bir klinik şikayette oluşturmaz. Kompansatuvar hipertrofi ile sağlam nefronlarda GFR artar. Renal tübül içinde artmış üre ve diğer osmotik metabolitler osmotik diürez ile sıvı atımına yardımcı olurlar. Toplayıcı tübüllerde K⁺ ve H⁺ sekresyonu artarak birikimleri önlenir. Dolaşan kan volümünün artması su, sodyum ve diğer solütlerin tübüllerden geri emilim yüzdelerini azaltır ve ortam dengede tutulmaya çalışılır. Ancak bu adaptif değişiklikler solütlere göre değişiklik gösterir. Üre, kreatinin gibi solütler GFR azaldıkça serumdaki düzeyleri yükselirken fosfat, urat, amonyum gibi solütler GFR %25-30'a düşüncüye kadar normal sınırlarda regüle edilirler. Na⁺, K⁺, Mg gibi elektrolitler ve su ise GFR %2'ye ininceye kadar regüle edilerek normal aralıkta tutulmaya çalışılır.

Tablo 2. KBH'de biriken toksinler

Metabolitler	Hormonlar	Protein, enzim, sitokinler
Üre	ACTH	Beta2 glukoprotein
Kreatinin	Aldosteron	Beta2 mikroglobulin
Aromatik aminler	Kalsitonin	Lizozom
C-AMP	Katekolaminler	Ribonükleaz
Guanidinler	FSH	TGF-beta
İndoller	Glukogan	TGF-alfa
Poliaminler	GH	PDGF
Ürik asid	İnsülin	ILGF-1
Miyoinositol	LH	İnterlökin-1
Oksalik asid	Prolaktin	İnterlökin- 6
Phenol	ANP	TNF-alfa
Piridin derivelere	Endotelin	

Tablo 3. KBH'de üremik fizyopatoloji

I-Eksresyon fonksiyon bozukluğu	- Protein yıkım ürünlerinin artışı (toksemi) - H ⁺ birikimi (asidoz) - Sıvı elektrolit bozukluğu
II-Böbrek endokrin fonksiyon bozukluğu	- Yapım azalması (eritropoetin, kalsitriol) - Yıkım azalması (insülin, gastrin, prolaktin, GH, PTH) - Dolaylı etki (sekonder hiperparatiroidi)
III-Üremik ortamda hücre fonksiyon bozukluğu	- Na-K ATPaz inhibisyonu - Membran polarizasyon kaybı - Transmembran iyon taşınımında bozukluk - Hücre içi Na, Ca artması, K azalması

• KBH Kliniği

KBH'nin Evre IV'e kadar ciddi bir şikayeti olmaz, sebep olan hastalığa ait semptom ve bulgular bir tarafa bırakılırsa, KBH'ye ait semptomlar anemiye bağlı halsizlik ve noktüridir. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonu idrarı konsantre etme fonksiyonudur. Bu nedenle noktüri ilk bulgulardandır. GFR <25 mL/dak/1.73 m² olunca sistemik bulgularda ortaya çıkmaya başlar. SDBH'de tüm organ ve sistemlere ait bulgu ve şikayetler oluşur. Bu hastaları daha erken dönemde tanıyabilme için tüm hastalarda böbrek hastalığına sebep olabilecek öykü

sorgulanmalı, fizik muayene, özellikle kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Hastalarda özellikle idrar tetkikinde proteinüri ve mikroskopik hematüri önemsenmeli, serum kreatinin ve tahmini GFR hesaplanmalı, görüntüleme açısından ultrasonografi ile böbreklerin durumu değerlendirilmelidir.

SDBH'de hastalarda soluk, kirli sarı bir görünüm, ciltte üremik toksinlerin oluşturduğu kaşıntı izleri ve ekimoz görülebilir. İlerleyen dönemlerde pigmentasyon da görülebilir. İştahsızlık ve buna bağlı malnütrisyon bulguları, asidoz belirgin ise Kusmaull solunum görülebilir. Bu genel bulguları dışında hemen hemen her sisteme ait klinik bulgu ve şikayetler gözlenir.

– Hematolojik sistem

Anemi en sık görülen bulgulardandır. Aneminin ana sebebi böbrekten salgılanan eritropoetin eksikliğidir. Üremik ortamda eritrositlerin yaşam süreleri kısalarak (80-90 gün) bu durum da anemiye katkı sağlar. KBH'da spermine adlı toksin birikerek hem ve demir bağlanmasını inhibe eder. Hastalığın daha ileri dönemlerinde üremik toksinler kemikiliği depresyonu ve fibrozise yol açabilir. Replasman tedavisi olarak hemodiyaliz uygulanan hastalarda hemodiyalizdeki setlerde kalan kan kaybı, yine suda eriyen ve kan yapımında görev alan vitamin B12 ve folik asit kayıpları ile de anemi derinleşebilir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında demir, vitamin B12 ve folik asit destekleri yapılmalıdır. Hemodiyaliz işlemi esnasında kullanılan su eser elementlerden temizlenmeli, eğer bu yeterli düzeyde olmazsa alüminyum ve bakır gibi eser elementler demirle yarışarak hemogloblin oluşumunu aksatır, ayrıca kemik iliğinde birikerek fibrozise yol açarlar.

KBH'de kanama diyatezi özellikle trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişebilir. Bu hastalarda trombositlerde trombosit F3 ve tromboksan A₂ seviyesi azalmış, Faktör VIII ve von Willebrand faktör yapısı da değişmiştir. Bu nedenle kanama zamanının uzadığı tipte bir diyatez görülür.

SDBH'de nötrofillerin fagositik ve bakterisidal aktiviteleri azalır. Hümorale immünite zayıflar, immünglobulinler ve kompleman seviyelerinde azalma nedeni ile aşılamalara karşı antikor cevabı azalır. Hücresele immünite de zayıflar. CD4 lenfositler azalırken, CD8 lenfositler artar, sonuçta bu hastalar immünolojik olarak kısmen immünsüpre hastalardır.

– Gastrointestinal sistem

Evre 4-5 KBH olan hastada iştahsızlık, bulantı kusma gibi semptomlar başka bir nedene bağlı değilse hastanın replasman tedavisine başlanması gerektiğini gösterir ve replasman tedavisi ve toksinlerin kandan temizlenmesi ile genelde düzelirler.

Peptik ülser sıklığı normal popülasyona göre KBH hastalarında daha fazladır. Bunun nedeni gastrin, kolesistokinin, gastrik inhibitör peptid gibi gastrointestinal hormonların bu hastalarda artışı ve otonom sinir sisteminin etkilenmesiyle mide boşalım zamanının uzaması olabilir. Bu hastalarda zaten kanama diyatezi de olduğundan gastrointestinal sistem kanamaları da sıktır. Otonom sinir sistemi etkilenenlerde kabızlık ve kolonda ülser sıklığı da artar. Üremik hastalarda kalsiyum fosfor değerleri çarpımının 55'in üstüne çıktığı durumlarda bunların yumuşak dokularda çökmesi söz konusu olabilir. İşte böylesi durumlarda pankreasta da çökerek pankreatit oluşturabilirler.

– Kardiyovasküler sistem

KBH'nin en sık ölüm sebebi kardiyovasküler etkilenmedir. Bu hastalarda hipertansiyon sıklığı %80-90 düzeyindedir, volüm tipi bir hipertansiyon vardır. Ateroskleroz çeşitli sebeplerle hızlanmış olup, koroner arter hastalığı sıklığı 25 yaşındaki bir SDBH hastasında 80 yaş

üstündeki bir kişinin riski kadar yüksektir. SDBH hastaları replasman tedavisi almazsa, üremik toksinler perikardit oluşturabilir ve bu perikardit ancak replasman tedavisiyle geriler.

Üremik toksinler tüm kas hücrelerini etkilediği gibi kalp kas hücresini de etkileyerek kardiyomiyopatiye sebep olabilir. Kardiyomiyopati kişilerde elektrolit bozuklukları ölümcül aritmi sebebi olabilmektedir. SDBH hastalarının yarısı daha replasman tedavisinin başlangıcında bile klinik konjestif kalp yetmezliği tablosu içindedirler.

– Nöropsikojenlik etkilenmeler

Bu hastalarda normal popülasyona göre depresyon oranı fazla olup, sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha fazladır. Bazen aykırı davranışlar, sosyal uyumsuzluk ve organik beyin sendromuna kadar ilerleyebilir. Bu hastaların çoğunlukla psikolojik desteğe ihtiyaçları vardır. Replasman tedavisi zamanı gelmesine rağmen replasman tedavisi olmayan SDBH hastalarında üremik ensefalopati gelişebilir ve tedavisi ancak diyaliz ile, diyalize alınmayan hastalarda ölüme sebep olabilir. Bu hastalarda suda eriyen vitamin, tiyamin eksikliği ile de ensefalopati gelişebilir. Bu nedenle hemodiyaliz tedavisi görenlerde bu vitamin desteğinin yapılması gerekir. Ayrıca hemodiyalizde kullanılan su sistemi eser elementlerden temizlenmez ise alüminyumun beyinde çökmesi ile diyaliz demansı oluşabilir.

KBH'de hem otonom hem de periferik sinir sistemi etkilenebilir. Otonom nöropati yıllar geçtikçe ve etiolojisinde diabetes mellitus veya amiloidoz olan hastalarda daha sıktır. Otonom sinir sistemi tutulumu ile mide, bağırsak boşalımı gecikir, ejakülasyon, miksiyon bozuklukları, terleme bozukluğu ve ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Periferik nöropati ile de önce huzursuz ayak sendromu, takiben yanan ayak, ilerleyen dönemlerde beslenme bozukluğu ve gangrenlere yol açabilecek sorunlar oluşabilir.

– Endokrin etkilenmeler

Üremik hastalarda total ve serbest T3 hormonu normal popülasyona göre azalma gösterse de klinik hipotiroidi pek görülmez. En sık rastlanan endokrin anomali sekonder hiperparatiroididir. Parathormon (PTH) artışına sebep 3 ana faktör vardır. Böbrekte aktif hale dönüşen vitamin D'nin yeterince aktif hale dönüşmemesi PTH'yi direkt uyarır. Vitamin D eksikliğine bağlı gelişen hipokalsemi de PTH'yi uyarır. Ayrıca bu hastalarda fosfor atılımı aksadığı ve hiperfosfatemide geliştiği için, fosfor yüksekliği de direkt PTH salınımına sebep olur.

Çocuk KBH'lerinde seksüel matürasyonda gecikme görülür. Erişkinlerde ise kadınlarda amenore, menoraji, libido azalması; erkeklerde jinekomasti, atrofik testis, impotans görülür. Testiküler hormonlar azalırken, luteinizan hormonlar (FSH, LH, prolaktin) ise artar.

– İskelet sistemini etkilenmeleri

KBH'de renal osteodistrofi diye adlandırılan kemik hastalığı oluşur. Bu hastalarda vitamin D eksikliği ile osteomalazi, PTH artışı ile osteoporozda artma, üremik toksinler nedeniyle kemik iliğinde osteofibrosis ve kalsiyum-fosfat bileşimlerinin kemiklere çökmesi ile osteoskleroz gibi değişik karakterde bozukluklar bir arada görülür. PTH fazlaca baskılanırsa, PTH'nin osteoklastik yanında osteoblastik etkisi de olduğundan, osteoblastik etkinin baskılanması ile dinamik kemik hastalığı da oluşabilir.

İskelet kasları da üremik toksinlerden etkilenecek miyopati gelişebilir. Miyopatik kaslar elektrolit bozuklukları sebebiyle daha çok krampa yatkınlık gösterirler. Bazen bu kramplar kas rüptürü, hatta kemiklerin kırılmasına sebep olacak kadar şiddetli olur.

– Metabolik etkilenmeler

Protein metabolizmasında katabolizma artar, yıkılan protein metabolitleri atılamaz ve toksik etki yapar. Karbonhidrat metabolizmasında glukoz intoleransı, insüline karşı doku direnci (asidoz ve PTH etkisiyle) ve insülin yıkımı kısmen böbrekten olduğu için insülin seviyesi artar. Ancak insülin karşıtı hormonlar glukagon, PTH, katekolominler artarak insülin direnci belirginleşir.

Lipid metabolizmasında, Tip IV hiperlipidemi, yani trigliserid yüksekliği ile karakterize lipid bozukluğu olur. Lipid metabolizmasında rol oynayan karnitin eksikliği de görülür.

• KBH tedavisi

Tedavide temel noktalar şunlardır:

1. Primer böbrek hastalığının tanı ve tedavisi
2. Düzeltilebilir böbrek disfonksiyon nedenlerinin saptanıp düzeltilmesi
3. KBH'nin progresyonunun önlenmesi veya yavaşlatılması
4. Böbrek yetmezliği komplikasyonlarının tedavisi
5. SDBH'de renal replasman tedavisi hazırlık ve uygulaması.

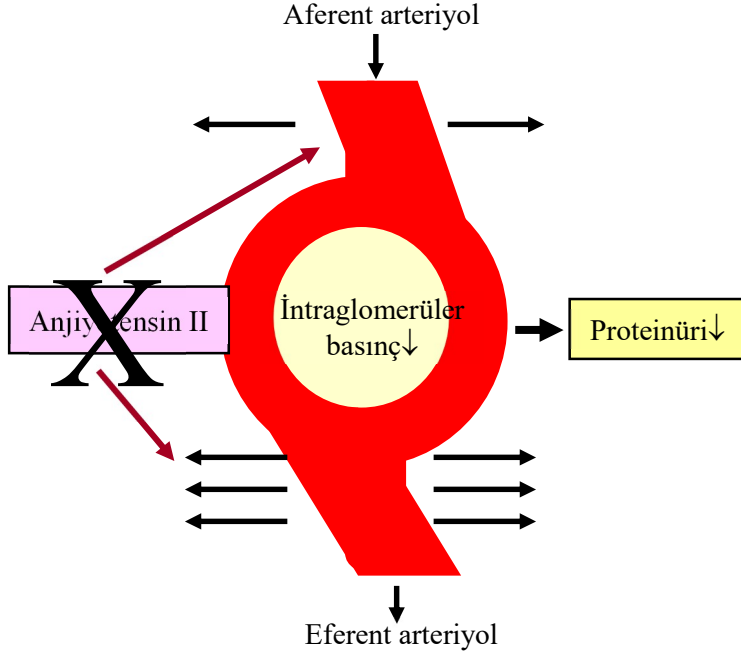
– Kronik böbrek hastalığında progresyonun yavaşlatılması

Bu amaca yönelik bildirilen önlemler şunlardır:

1. Primer hastalığının etkin tedavisi
2. Kan basıncının regülasyonu
3. Diyabetiklerde kan glukozu regülasyonu
4. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılması
5. Diyetle protein kısıtlanması
6. Aneminin düzeltilmesi
7. Metabolik asidozun tedavisi
8. Fazla kiloların verilmesi
9. Sigaranın bırakılması
10. SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı.

Etkinliği kesin olarak gösterilmiş olanlar; sıkı kan basıncı kontrolü, ACEi/ARB kullanımı ve diyabetiklerde sıkı kan glukozu kontrolüdür. ACEi veya ARB, KBH'de yüksek basınç ve filtrasyon altında çalışan sağlam glomerüllerdeki endotel hasarını glomerül içi basıncı düşürerek olumlu etkiler. Aynı zamanda proteinürüri de azaltarak, proteinürinin böbreğe toksik etkilerini kısmen önlenmiş olur. Bu durum büyük uluslararası çok merkezli çalışmalarda da kanıtlanmıştır (Şekil 3). Bu tür ilaçlar ilk başlangıçta filtrasyon fraksiyonunu %25 kadar düşürebilir. Bu sebeple serum kreatininde hafif yükselme yapsa da uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunmasına sebep olur. Bu ilaçlar, ancak çift taraflı renal arter stenozu, hamileler ve hiperpotasemisi olanlarda kullanılmaz.

Hipertansiyonun kontrol altına alınması ve diyabetiklerde kan glukozu regülasyonunun sağlanması da zaten etiyolojide rol oynayan faktörleri gidererek progresyonu yavaşlatırlar. Diğer sıralanan yaklaşımların progresyonu yavaşlatabileceği yönünde kesin kanıtlar henüz oluşmamıştır.



Şekil 3. ACEi/ARB ilaçların glomerüllerdeki antiproteinürik etkisi.

– KBH’de böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı komplikasyonların tedavisi

○ **Hipervolemi tedavisi:** Sodyum ve su dengesi Evre 5 KBH’ye kadar genellikle korunur. Hipervolemi için diyetle tuz kısıtlaması yapılır ve loop diüretiklerle tedavi edilir.

○ **Hipertansiyon tedavisi:** Hedef kan basıncı genellikle 130/80 mmHg ve altındadır. Sistolik kan basıncının 110 mmHg’nin altına düşürülmesi özellikle yaşlılarda tavsiye edilmez. Tedavisinde tuz kısıtlaması yanında ilk seçenek ACEi veya ARB grubu antihipertansiflerdir (hamilelik, hiperpotasemi ve çift taraflı renal arter stenozu durumları dışında). Yeterli olmazsa diüretikler ve kalsiyum kanal blokerleri ile kombine edilir.

○ **Metabolik asidoz:** Metabolik asidoz üremik kemik hastalığının kötüleşmesine, kas yıkımına ve KBH progresyonunu yol açar, bu nedenle asidozun düzeltilmesi ve bikarbonat konsantrasyonunun >22 meq/L olması hedeflenmelidir. Bu amaçla NaHCO_3 0.5-1 mEq/kg/gün dozunda uygulanabilir.

○ **Üremik kemik hastalığı:** Üremik kemik hastalığında hiperfosfatemi, hipokalsemi, vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatoidi etkili olduğundan tedavisinde bu durumlar düzeltilmeye çalışılmalıdır. Uluslararası kılavuzlarda serum fosfor seviyesinin 3.5-5.5 mg/dL arasında, kalsiyum seviyesinin 9-9.5 mg/dL altında, PTH düzeylerinin normalin 2 ile 9 katı arasında tutulması tavsiye edilmektedir.

KBH’de Evre III’den sonra genelde hiperfosfatemi görülür. Hiperfosfatemi tedavisi için fosfat bağlayıcılar (kalsiyum bazlı: kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat; sevalamer: sevalemer hidroklorid, sevalemer karbonat; lantanyum karbonat; demir bazlı: ferrik sitrat ve sü kroferrik oksihidroksit ve alüminyum hidroksit) kullanılabilir. Bunlar içinde en güvenilirleri sevalemer grubudur. Kalsiyum bazlılar, hiperkalsemi ve kalsifikasyona, demir içerikli fosfat bağlayıcılar ve lantanyum gastrointestinal yan etkiye, alüminyum hidroksit alüminyum toksitesi ile demans, ensefalopati ve dirençli anemiye sebep olabilir.

Serum kalsiyumu, vitamin D türevleri ve kalsiyum desteği ile 9.5 mg/dL düzeyinde tutulmalıdır. Vitamin D eksikliği genel popülasyondaki gibi tedavi edilmelidir. Sekonder

hiperparatiroidi için PTH seviyesi normalin 9 katını geçtiğinde kalsimimetikler, sentetik vitamin D analogları ve kalsitriol tedavi için seçeneklerdir. Kalsitriol ve sentetik vitamin D analogları hiperkalsemi ve hiperfosfatemide riskleri ile kalsifikasyona sebep olabilirler. Kalsimimetikler ise yalnız başına PTH'yi yeterince düşürmeye yetmeyebilir. Refrakter hiperparatiroidide hiperkalsemi, hiperfosfatemide, kaşıntı, miyopati, kemik ağrısı ve kalsiflaksi varsa paratiroidektomi düşünülebilir.

○ **Anemi tedavisi:** KBH'de hemoglobin optimal olarak 11-12 g/dL, hematokrit %33-36 düzeylerinde olmalıdır. Hastaların serum ferritin düzeyleri >100 ng/mL, optimal 200-500 ng/mL, transferrin saturasyonu >%20, optimal %30-40 olmalıdır. Daha düşük değerlerde demir replasmanı oral veya İV yapılabilir. B12 vitamin eksikliği varsa giderilmelidir. Eksiklikler giderildikten sonra hemoglobin 10 g/dL altına indiğinde kan yapımını uyarıcı ilaçlar (eritropoezi stimüle eden ajanlar: ESA) verilir. Çok zorunlu olmadıkça kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Eksiklikler yerine konup ESA tedavisine cevap vermeyen, ciddi koroner hastalığı olan ve hemodinamiyi bozacak ani kan kayıplarında hemoglobin 8 g/dL ve altına düştüğünde ancak transfüzyon düşünülmelidir.

○ **Diyet:** Erişkin bir KBH'li hastada >30 kcal/kg/gün kalorilik diyet alması, bu diyetin 0.8-1.0 g/kg/gün protein içermesi, kalorinin %30-40'ını yağın ve geri kalanını karbonhidratların oluşturması önerilir.

– Renal replasman hazırlığının yapılması

Hastalar, Evre V KBH'ye ulaşmadan hemen önce replasman tedavileri konusunda bilgilendirilmelidir. Transplantasyon imkanı varsa öncelikle bu yönde hazırlıkları yapılmalıdır. Transplantasyon imkanı yoksa hemodiyaliz ve periton diyalizi konusunda bilgilendirilip diyaliz tipinin seçimi yapılmalıdır. Diyaliz başlama zamanı belirlenerek hemodiyaliz için vasküler giriş yolu, periton diyaliz için periton kateteri takılarak diyalize hazır olunmalıdır.

○ Renal replasmana başlama endikasyonları

1. Üremik perikardit (acil)
2. Üremik ensefalopati (acil)
3. Üremik kanama diyatezi (acil)
4. Diüretik tedavisine dirençli hipervolemi
5. Medikal tedaviye dirençli hipertansiyon
6. Medikal tedaviye dirençli metabolik bozukluklar (hiperkalsemi, metabolik asidoz)
7. Israrlı bulantı-kusma
8. Kilo kaybı ve malnütrisyon

KAYNAKLAR

1. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1631-4.
2. Etemad B. Gastrointestinal complications of renal failure. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:875-92.
3. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med. 2003;139(4):244-52.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
5. Koople JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:66-70.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1-266.
7. Özkan G, Bayrakçı N. Kronik böbrek hastalığının progresyonu. İç: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, eds. *Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı.* 1. baskı. Ankara: Akademisyen Basımevi; 2021:1131-41.
8. Palmar SC, Saglimbere V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CDD10590.
9. Parsa A, Kao WH, Xie D. APOL1 risk variants race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369:2183-96.
10. Suleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey- The CREDİT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1862-71.
11. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt sistemi. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2018 Ortak Registry Raporu. Ankara: Miki Matbaacılık San.; 2019.
12. Wajeh Y Qunibi WY. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [İnternet]. UpToDate 2021 Wolters Kluwer [erişim 10 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd>.
13. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1417-29.

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

GİRİŞ

Endokrin sistem organizmanın canlılığını korumak, büyüme, çoğalma başta olmak üzere bir çok fizyolojik süreci düzenleyerek homeostazisi koruyan bir kontrol mekanizmalarının hakim olduğu vücut için oldukça önemli ve eksikliğinde çok ciddi sağlık problemlerinin ortaya çıktığı bir sistemdir. Endokrinoloji ise bu sistemi ve bu sistem ile ilişkili hastalıkları inceleyen bilim dalıdır. Endokrin sistem; iç salgı bezleri, hormon üreten dokular, hormonlar ve hormon reseptörlerinden oluşmaktadır. Aslında endokrin sistem düzenleyici olarak başlıca hormonları içermekte ve hormonlar tüm vücutta yaygın olarak üretilmekte ve etki etmekte olduğundan endokrin sistem dendiğinde bazı organlardan çok vücutta hormonların etkilediği fizyolojik süreçler ve bunlarla ilgili hastalıklar gelmektedir. Örneğin karbonhidrat metabolizmasını pankreastan üretilen insülin ve glukagon dışında barsaklarda üretilen inkretin hormonlar etkilemekte ve bunların etkileri ile ilgili bozukluklar endokrinolojinin ana konularından biri olan diyabet hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte daha çok hormonal üretim ve salgılama fonksiyonu olan organlar klasik endokrin organlar olarak tanımlanmaktadır.

Endokrin organlar:

1. Hipofiz bezi
2. Tiroid bezi
3. Paratiroid bezleri
4. Pankreas endokrin dokusu (adacık hücreleri)
5. Adrenaller
6. Gonadlar

Hormon üreten/salgılayan diğer dokular:

- Hipotalamus (somatostatin, GHRH, CRH, TRH, GnRH, vazopresin, oksitosin)
- Karaciğer (somatomedin)
- Böbrek (eritropoetin, renin)
- Kalp (atriyal natriüretik peptid)
- Yağ dokusu (leptin, adiponektin)
- Gastrointestinal sistem (gastrin, kolesistokinin, inkretin hormonlar, kolesistokinin, vazoaktif inhibitör peptid...)
- Deri (vitamin D)

Bu hormonların etkilediği sistemler arasında; nörolojik sistem, büyüme, gelişme, bazal metabolizma, kan basıncı kontrolü, sıvı elektrolit dengesi, enerji dengesi, kalsiyum/kemik

metabolizması, gonadal fonksiyonlar, hematopoezis, gastrointestinal fonksiyonlar, immün sistem sayılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Hormonların etkilediği başlıca fonksiyonlar

Hormonların etkilediği sistemler
- Nörolojik sistem
- Büyüme, gelişme
- Bazal metabolizma
- Kan basıncı kontrolü
- Sıvı elektrolit dengesi
- Enerji dengesi
- Kalsiyum/kemik metabolizması
- Gonadal fonksiyonlar
- Hematopoezis
- Gastrointestinal fonksiyonlar
- İmmün sistem

Endokrin sistemle ilişkili hastalıklara tüm yaşam boyunca rastlamak mümkündür. Yenidoğan döneminde genetik anomaliler, konjenital hormon yetersizliği durumları, cinsel farklılaşma bozuklukları gibi durumlar, erken çocukluk döneminde genetik hastalıklar, metabolik kemik hastalıkları, doğumsal metabolik hastalıklar, geç çocukluk döneminde boy kısalığı, kalsiyum ve kemik metabolizma bozuklukları, diyabet ve adrenal hastalıklar, pubertal dönemde pubertal gelişim bozuklukları ve diyabet, erişkinlerde otoimmün tiroid hastalığı, üreme bozuklukları, diyabet, hipofiz adenomları, endokrin hipertansiyon, endokrin bez tümörleri, yaşlılarda osteoporoz, nodüler tiroid hastalıkları, endokrin maligniteler, diyabet, erektil disfonksiyon gibi bozukluklarla karşılaşılabilir.

Endokrin sistem hastalıklarına genel olarak bakacak olursa özellikle klasik hormon üreten endokrin bezlerin patolojilerine göre bazı tanımlamalar yapılabilir. Endokrin sistem hastalıklarında endokrin bezlerdeki patolojik durumlar endokrin bezlere ait neoplaziler veya vücuttaki diğer organlara ait ümörlerin metastazları (hipofiz adenomları veya sürrenal metastatik tümörler gibi), enfeksiyonlar (tüberküloz adrenalit veya tiroidit gibi), enfeksiyon dışı inflamasyonlar (subakut tiroidit gibi), infiltratif hastalıklara bağlı endokrin bezlerin infiltrasyonları (sarkoidoz, histiositoz gibi), vasküler lezyonlar, otoimmün hastalıklar (tip 1 diabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi gibi), hormon direnci durumları (tiroid hormon direnci sendromları gibi) veya iyatrojenik (paratiroidektomi sonrası hipoparatiroidi gibi) olarak ortaya çıkan patolojik durumlar olarak sıralanabilir. Tüm bu patolojiler endokrin bezlerle ilgili olarak 3 duruma yol açabilir. Bunlar kitle etkisi ile oluşabilen basının yol açtığı klinik bulgular, patolojik durumla ilgili olarak ortaya çıkan hormonal hiperfonksiyon ve hormonal hipofonksiyon şeklinde ortaya çıkar.

Hiperfonksiyona yol açan durumlar içinde iyatrojenik, neoplastik, otoimmün patolojiler ve hormon sentez yolunun inhibisyonu sayılabilirken hipofonksiyona yolaçan patolojiler olarak da doğumsal anomaliler, atrezi, hormon sentez kusurları, otoimmün nedenler, infiltrasyon, vasküler nedenler, hormon rezistansına yol açan durumlar, iyatrojenik olarak; operasyon, radyoterapi ve ilaçlar sorumlu olabilir.

ENDOKRİN BEZLERİN SALGILADIKLARI HORMONLAR VE BAŞLICA ETKİLERİ

Klasik endokrin bezleri daha önce hipofiz, tiroid, paratiroidler, pankreas endokrin dokusu, adrenaller ve gonadlar olarak belirtmiştik. Bunlardan ön hipofiz bezinden salgılanan hormonların başlıca fonksiyonları diğer endokrin bezlerin hormonal fonksiyonlarını düzenlemektir. Ön hipofiz bezinden salgılanan GH kendi metabolizma üzerine direkt etkileri dışında karaciğerden salgılanan ve başlıca büyüme üzerine etkili olan IGF-1 (somatomedin) hormonunun fonksiyonlarını uyararak düzenler. TSH hormonu tiroidten salgılanan tiroid hormonlarının (ST3 ve ST4) sentez ve salgısını uyararak düzenler. FSH ve LH hormonları erkek ve kadınlarda gonadal hormonlar üzerine etki ederek yaşamın farklı dönemlerinde farklı fonksiyonları düzenler (seksüel gelişim, pubertenin uygun zaman ve şekilde başlaması ve ilerlemesi, fertilité, cinsel fonksiyonlar, kemik sağlığı). ACTH hormonu adrenallerden kortizol ve androjen üretim ve salgısını uyararak düzenler. Prolaktin hormonu ise hedef bez fonksiyonlarını düzenlemekten çok özellikle ve başlıca emzirme döneminde laktasyon üzerine düzenleyici etkileri bulunmakta ve diğer ön hipofiz hormonlarından farklı olarak hipotalamusun uyarıcı etkisinden çok baskılayıcı etkisi ile kontrol edilir. Diğer önhipofiz hormonları ise hipotalamik uyarıcı hormonların kontrolüne göre düzenlenir. Ön hipofiz hormonları etkiledikleri diğer endokrin bezlerde fazla salgılandıklarında hiperfonksiyon ve hipertrofiye yol açarken hipofize bağlı patolojiler sonucunda düşük salgılandıklarında da hipofonksiyona ve atrofiye neden olurlar. Ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında hedef organlardan salgılanan hormonların oluşturduğu negatif feedback mekanizmaları dışında vücuttaki bazı fizyolojik olaylar (beslenme, uyku gibi), ve biyolojik saat etkilidir. Bunun sonucunda bu hormonların salgılanmasında en tipik olarak ACTH hormonunda olduğu gibi diüurnal ritm oluşur. Arka hipofizden ise oksitosin ve ADH (vazopressin) salgılanmaktadır. Ön hipofiz hormonlarından farklı olarak bu hormonlar hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde üretilmekte ve arka hipofizde depolanarak kontrol mekanizmalarına göre salgılanmaktadır. Oksitosinin doğum eylemi üzerine etkileri bilinen etkileri iken ADH da aynı şekilde ön hipofiz hormonlarından farklı olarak hedef endokrin bez yerine direkt olarak reseptörlerinin bulunduğu organları etkileyerek vücutta su dengesinin sağlanmasında rol alır. ADH hormon salınımının düzenlenmesinde serum osmolaritesi ve volüm durumu en etkili faktörlerdir.

Tiroid bezlerinden başlıca salgılanan hormonlar ST4 ve ST3 hormonlarıdır. ST4 başlıca depolanan tiroid hormonu iken ST3 ise klinik etkilerden sorumludur. Bazal metabolizma, termogenezin düzenlenmesi, karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasına ait birçok fonksiyon gören düzenleyici enzim ve moleküllerin kontrolünde tiroid hormonları sorumludur. Salgılanmaları ise hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif feedback mekanizması ile kontrol edilmektedir. Paratiroid bezlerden parathormon ve kalsitonin salgılanmaktadır. Bunlar vücutta kemik metabolizması ve kalsiyum fosfor dengesinin sağlanmasında görevlidirler. Etkiledikleri organlar arasında kemikler, barsaklar ve böbrekler sayılabilir.

Pankreas klasik endokrin bezler arasında sayılmakla birlikte diğerlerinden farklı olarak sindirim fonksiyonlarını kontrol eden ekzokrin dokuyu da içermekte ve iki sistemin organı (sindirim sistemi ve endokrin sistem) olma özelliği göstermektedir. Pankreas endokrin dokusunu oluşturan temel yapı pankreas endokrin adacıklarıdır ve burdan başlıca insülin ve glukagon

olmak üzere çeşitli hormonlar salgılanır. İnsülin ve glukagonun başlıca etkisi karbonhidrat metabolizması üzerinedir ve kan glukozunun normal aralıkta tutulmasını sağlarlar.

Adrenaller de birden fazla hormonal fonksiyonu düzenleyen özellikli endokrin bezleridir. Korteks ve medulla kısımlarından oluşur. Medulladan vücutta stres durumlarında özellikle kalb ve dolaşım sistemine etkileri olan katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin) salgılanırken korteks kısmı ise 3 katmandan oluşur. Stres durumlarında çok çeşitli etkileri olan ve vücudun strese yanıtını ortaya çıkaran en önemli hormonlardan olan kortizol hormonu ve vücutta tuz ve kan basıncı dengesinin sağlanmasında görevli olan aldosteron hormonu dışında androjenik aktivitenin bir parçası olma dışında yaşlanma ve diğer fonksiyonlarla ilişkili görevleri de olan adrenal androjenler (DHEA, DHEAS), bu 3 katmandan salgılanan ve farklı şekilde salınımları düzenlenen hormonlardır. Son olarak gonadlardan salgılanan testosteron, östrojen, progesteron hormonları cinsiyete göre farklı ağırlıkta etkili olarak cinsel ve üreme fonksiyonları başta olmak üzere çeşitli işlevleri kontrol ederler.

• Sık karşılaşılan hipofiz hastalıkları

Hipofiz endokrinolojide şef organ olarak bilinir ve hipofizer hastalıklar, hipotalamus-hipofiz-hedef bez akslarını etkileyerek birçok farklı klinik tabloya neden olabilir. Hipofizde klinik tablo oluşturan patolojik durumlar arasında neoplaziler (hipofiz adenomları), enfeksiyonlar, inflamasyonlar, infiltratif tutulumlar (sarkoidoz, histiyositoz gibi), otoimmün hastalıklar (lenfositik hipofizit), hormon rezistans durumları, genetik bozukluklar (hormon sentez eksiklikleri), iyatrojenik patolojiler (operasyon veya radyoterapi sonrası fonksiyonel bozukluklar) sayılabilir. Bunların sonucunda hipofiz hastalıklarında bası semptomlarına bağlı baş ağrısı ve görme kaybı gelişebileceği gibi, hipofizer hormonal hipofonksiyona bağlı olarak tek veya birden fazla hormonun etkilendiği hipopituitarizm tabloları ortaya çıkabilir. GH eksikliğine bağlı boy kısalığı, ACTH eksikliğine bağlı olarak sekonder adrenal yetmezlik, PRL eksikliği sonucunda lohusalık döneminde emzirme yetersizliği, TSH eksikliğine bağlı sekonder hipotiroidi, gonadotropinlerin eksikliğine bağlı sekonder hipogonadizm ve ADH eksikliği sonucunda diabetes insipidus tabloları görülebilir. Hiperfonksiyonlara gelince; GH fazlalığı, akromegali, jigantizm, ACTH fazlalığı; Cushing sendromu, PRL fazlalığı; hiperprolaktinemiye bağlı infertilite, hipogonadizm, galaktore, TSH fazlalığı, hipertiroidi tablolarına yol açar. Tüm bu klinik hastalıklar endokrinolojinin ana konuları arasında yer almaktadır ve ilgili bölümlerde yer verilecektir.

• Sık karşılaşılan tiroid hastalıkları

Tiroid bezi boynun ön orta kısmında sağ ve sol olmak üzere iki lob ve arada istmus bölgesinden oluşmaktadır. Kanlanması iyi olan bir bez olup patolojik durumları hipofiz bezinde olduğu gibi hipo ve hiper hormonal fonksiyona neden olabileceği gibi kitle etkisi nedeniyle bası bulgularına da neden olmaktadır. Bası bulguları arasında klasik olarak ses kısıklığı, sırtüstü düz yatınca artan nefes darlığı ve yutma güçlüğünün dışında daha nadir olarak boyun venlerine bası ile venöz dolgunluğa neden olabilir, hormonal fonksiyon bozuklukları ise primer hipotiroidi ve primer hipertiroidi tablolarına neden olmaktadır. Patolojik durumlara örnek olarak neoplaziler (tiroid nodülleri ve tiroid karsinomları), enfeksiyonlar (süpüratif tiroidit), inflamasyonlar (subakut tiroidit), otoimmün hastalıklar (Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı), iyatrojenik patolojiler (tiroidektomi sonrası veya radyoaktif iyod tedavisi sonrası hipotiroidi), genetik

patolojiler arasında tiroid hormon direnci sendromları sayılabilir. Bunlardan Graves ve toksik nodüler guatr hastalıkları klasik olarak hipertiroidiye neden olurken Hashimoto hastalığı ve girişimlere bağlı iyatrojenik eksiklikler de hipotiroidi tablosuna yol açmaktadır. Tiroidite inflamasyona yol açan durumlarda ise hipertiroidi (tiroid bezinde aşırı hormon üretimi) olmaksızın destrüksiyon ile bezdeki havuzda depolanan hormonların açığa çıkması ile geçici tirotoksikoz tabloları görülebilmektedir.

• Sık karşılaşılan paratiroid hastalıkları

Paratiroidler tiroid bezi arkasında sağ ve solda üst ve alt olmak üzere toplam 4 bezden oluşmakta ve kemik kalsiyum dengesinin sağlanmasında ana düzenleyici rol oynamaktadır. Paratiroid bezlerinin hastalıklarında bazı semptomları (büyük lezyonlara yol açan ve oldukça nadir rastlanan paratiroid karsinomu dışında) beklenmemektedir. Buna karşın hiper ve hipohormonal fonksiyon bozukluğu tabloları iyi bilinmektedir. Neoplazileri arasında sık olarak hiperparatiroidiye yol açan paratiroid adenomları yer alırken, otoimmün etiyojiye bağlı hipoparatiroidi ve boyun bölgesi operasyonları (tiroidektomi, larenks operasyonları vb.) sonrası girişimsel hipoparatiroidiler hipofonksiyona neden olan başlıca durumlardır. İnfiltratif veya inflamatuvar patolojilere rastlanmamaktadır. Genetik hastalıklara bağlı paratiroid tutulumları arasında psödohipoparatiroidiye yol açan hormon rezistansı durumları, kalıtsal PTH eksikliği sayılabilir. Hipoparatiroidi hipokalsemi ve buna bağlı tetani ve nörolojik irritabilite durumlarına yol açarken hiperparatiroidi ise kemik hastalıklarına, nefrolityazis ve kronik renal yetmezliğe neden olabilmektedir.

• Sık karşılaşılan adrenal hastalıklar

Adrenal bezler her iki böbreğin üstünde olmak üzere iki bez olarak vücutta konumlanmıştır, içerde katekolaminleri salgılayan medulla bölümü dışarda ise üç katman halinde (retiküler, fasiküler, glomerüler) androjenler, glukokortikoidler ve mineralokortikoidleri salgılayan korteks kısmından oluşmaktadır. Adrenal bez hastalıkları da küçük organlar olmaları ve lokalizasyonları nedeniyle bazı semptomundan çok hormonal fonksiyon bozukluğu ile kendini göstermekte sık olarak ta insidental olarak saptanan ve herhangi bir fonksiyon bozukluğuna yol açmayan nonfonksiyone adrenal insidelaoma tanısı alan adrenal benign tümörler olarak ortaya çıkabilmektedir. Neoplazileri arasında adrenal adenomlar, adrenokortikal karsinomlar, pitüiter adenoma bağlı adrenal hiperplaziler sayılabilir. Enfeksiyonlar açısından belirli durumlarda adrenal tüberküloz halen görülebilmektedir. Vasküler patolojiler arasında adrenal hemorajiler acil görülen patolojiler arasında yer almaktadır. Otoimmün olarak Addison hastalığı tek veya poliglandüler sendromlar içinde görülebilir. Eksojen kortikosteroid kullanımına bağlı adrenokortikal atrofi, adrenaletomi sonrası yetmezlik durumları ise iyatrojenik etiyojiye bağlı hipofonksiyonel klinik tablolara neden olurlar. Özellikle glukokortikoid eksikliği ve mineralokortikoid eksikliği yapan durumlar belirgin klinik tablolara yol açarken katekolamin fazlalığı yapan durumlar feokromositoma, glukokortikoid fazlalığı Cushing sendromu, mineralokortikoid fazlalığı Conn sendromuna, adrenal androjen fazlalığı ise kadınlarda hirsutizm/virilizm semptomlarına yol açmaktadır.

• Sık karşılaşılan pankreas adacık hastalıkları

Pankreas adacıkları özellikle karbonhidrat metabolizmasında önemlidir. Pankreas adacıklarında başlıca üretilen hormon olan insülin hormonu ve metabolizma üzerine etkileri, pankreas adacıkları ile ilgili hastalıklarda başlıca etkilenen hormon olarak dikkati çekmektedir. İnsülin hormonunun otoimmün harabiyeti sonucu üretilmemesine bağlı ortaya çıkan tip 1 diabetes mellitus ve insülinin periferik etkilerinde yetersizlik sonucu ortaya çıkan tip 2 diabetes mellitus hastalık olarak endokrinolojide başı çeken metabolik hastalıklar olarak öne çıkmaktadır. Bunun dışında pankreas adacıklarını ilgilendiren neoplaziler arasında nonfonksiyonel (hormon üretimi olmayan) nöroendokrin tümörler ile fonksiyonel nöroendokrin tümörler (insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, vipoma vb.) hipoglisemi, Zollinger Ellison sendromu, pankreatik kolera gibi tablolara yol açmaktadır. Pankreasın kronik inflamasyonu veya pankreatektomi sonrası ekzokrin pankreas yetersizliğine bağlı sindirim problemlerinin yanında endokrin pankreas yetersizliğine bağlı diyabet gelişebilmektedir.

• Sık karşılaşılan gonadal hastalıklar

Vücutta iki taraflı olmak üzere yer alan overler ve testisler kadın ve erkeklerde gonadal bezler olarak üreme sağlığı ve seksüel fonksiyonlar başta olmak üzere çeşitli fonksiyonları düzenlemektedir. Her iki cinsiyette de hormonal bozukluklar belirgin klinik tablolara yol açmakta özellikle hipogonadizm cinsel işlev bozukluğu ve infertiliteye yol açarken hiperfonksiyon durumlarında erken puberte görülebilmektedir. Patolojik durumlara bakacak olursak neoplaziler özellikle malign tümörler her iki cinsiyette önemli sağlık sorunlarıdır. Testisler enfeksiyonlara daha duyarlı olup orşitler inflamasyon bulgularına yol açmaktadır. Vasküler lezyonlar ve torsiyon durumlarında iskemik nekrozlar aynı şekilde daha çok testisleri ilgilendirmektedir. Buna karşın kistler ve bu kistlerin zaman zaman rüptüre olması ile ortaya çıkan şiddetli karın ağrısı gibi durumlar daha çok overlerle ilgilidir. Otoimmün tutulum her iki cinsiyette hormonal eksikliğe neden olabilir. Gonadektomi, ilaçlara bağlı (kemoterapi ajanları), radyasyona bağlı veya operasyona bağlı gonadal yetmezlikler hipogonadizme yol açan önemli nedenlerdir. Kadınlarda ayrıca polikistik over sendromu farklı mekanizma ile ortaya çıkan hirsutizm, fertilite zorluğuna sebep olduğu gibi metabolik sendromun eşlik edebildiği önemli bir sağlık sorunudur ve hormonal değişikliklere neden olmasından dolayı endokrinolojinin alanına girmektedir.

ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARDA DEĞERLENDİRME

Endokrinoloji, dahiliyenin diğer bilim dallarından farklı olarak bir doku grubundan oluşmamaktadır. Hormonal bozukluklar vücudun birçok dokusu ile ilgili bozukluklara yol açtığı için endokrinolojik hastalık düşündüren semptomlar bulgular çok farklı ve geniş çaplıdır ve sonuca varmak yüksek klinik şüphe endeksini gerektirmektedir. Bu nedenle çok iyi anamnez alınması ve tam bir sistemik fizik muayene yapılması tüm tıbbi branşlarda önemli olmakla birlikte iyi bir endokrinolojik değerlendirme için daha fazla dikkat gerektirmektedir. Sadece halsizlik, çabuk yorulma gibi oldukça genel olarak görülen semptomlar endokrinolojik bir hastalığın tek belirtisi olabilir. Bu yüzden spesifik olmayan genel semptomların varlığında endokrinolojik hastalıkları düşündürebilecek semptomlar çok dikkatli sorgulanmalı ve bu nedenle endokrinolojik hastalıkların yol açtığı genel ve spesifik semptomlar ve bulgular çok iyi

bilinmelidir. Fizik muayene de tam ve sistemik bir şekilde yapılmalı birçok sistemle birlikte özellikle cild bulgularının çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi endokrinolojik hastalıklar için yol gösterici olabilir. Örneğin cildin kalın ve kuru olması hipotiroidinin bir özelliğidir ve diğer genel semptomlarla birlikte bulunması hipotiroidiyi akla getirecektir.

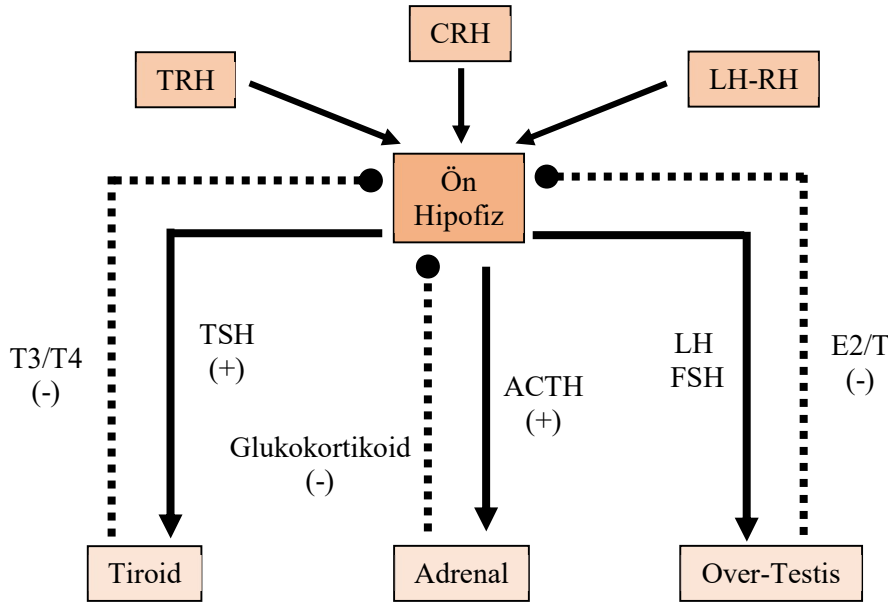
• Endokrinolojide tanı ve ayırıcı tanı için yöntemler

Çok iyi bir anamnez ve fizik muayene endokrinolojik değerlendirmenin en önemli kısmını oluşturmaktadır, bununla birlikte daha önce de belirttiğimiz gibi hormonal hastalıklar vücutta çok yaygındır ve bir çok durumda spesifik olmayan genel semptomlar görülmektedir. Bu yüzden endokrinolojide laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri tanı ve ayırıcı tanı aşamasında çok önemlidir. Unutulmamalıdır ki rutin istenen biyokimyasal testler dışında endokrinolojik değerlendirmede tanı ve ayırıcı tanı için maliyeti yüksek hormonal tetkikler ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine de sıkça başvurulması gerekmektedir. İyi hekimlik hastaları değerlendirirken gereksiz tetkik istememeyi ve maliyet etkin değerlendirmeler yapılmasını gerektirir bu nedenle endokrinolojik değerlendirmede uygun analizleri yapılması ve gereksiz incelemelerin önlenmesi için endokrinolojik hastalıkların patofizyolojisinin çok iyi kavranması ve gerektiğinde daha uzman merkezler tarafından bu incelemelerin yapılması oldukça fazla önem arz etmektedir.

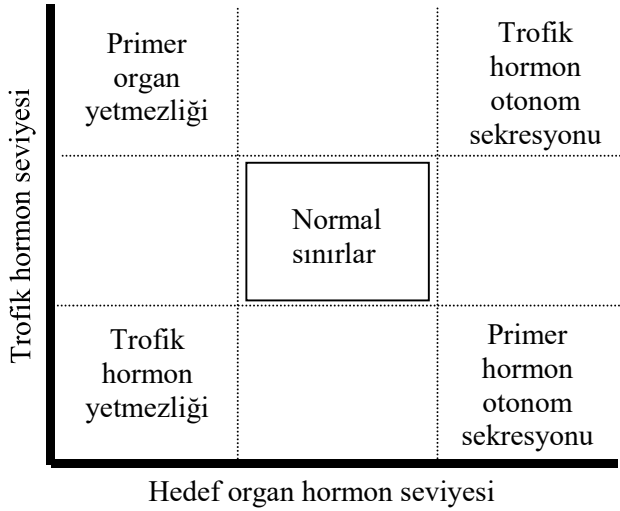
• Endokrinolojide sık kullanılan laboratuvar tetkikleri

Biyokimyasal tetkikler açısından bakıldığında metabolik dengeyi gösteren glukoz, lipid testleri, kemik dengesi için serum kalsiyum, fosfor düzeyleri birçok endokrin bozuklukta etkilenen diğer serum elektrolitleri (sodyum, potasyum) çoğunlukla değerlendirilen testler olarak öne çıkmaktadır. Elektrolitler ile ilgili değişikliklerde bunların idrar atılımlarına bakılması da sık istenen tetkiklerdendir. Hormonal tetkiklere bakıldığında sık rastlanıyor olması nedeniyle tiroid disfonksiyonu ile ilgili olarak TSH, ST4, ST3 hormonları ve kemik metabolizması ile ilgili olarak serum 25OH vitamin D ile PTH düzeyleri en sık istenen bazal tetkiklerdir.

Hormonların serum konsantrasyonları oldukça düşük olup çok sensitif yöntemlerle analiz edilmeleri gerekmektedir. Bunun dışında serum hormon düzeyleri gün içinde farklılıklar göstermekte ve endokrin aksların değerlendirmesinde negatif feedback mekanizmaları nedeniyle etiyolojinin belirlenmesi amacıyla trofik hormonlarla birlikte hedef hormon hormon düzeyleri birlikte bakılmaktadır. Genel olarak hormonal incelemelerin aç karna ve sabah saatlerinde yapılması uygundur. Hormonal düzelerdeki değişkenlikler ve hormonların yarılanma ömürlerinin çok kısa olması nedeniyle bazen hormonal fonksiyonların değerlendirilmesinde hormonun kendisi (kortizol gibi) veya metabolitlerinin (katekolaminlerin metabolitleri olan metanefrin, normetanefrin gibi) 24 saatlik idrar atılımları daha doğru sonuçlar için başvuru yöntemleridir. Şekil 1 ve 2'de negatif feedback mekanizmaları ve bundan faydalanarak ayırıcı tanı yapmakla ilgili örnekler verilmiştir.



Şekil 1. Hormonal akslardaki feedback mekanizmaları.



Şekil 2. Trofik ve primer hormonlara göre ayırıcı tanı yapılmasına tiroid fonksiyonları örneği.

Endokrinolojide kullanılan diğer bir laboratuvar inceleme yöntemi de hiperfonksiyonlarda kullanılan baskılama testleri ile hipofonksiyonlarda kullanılan uyarı testleridir. Bu testlerde hormonun bazal düzeyi ile tanı konamadığımız durumlarda uyarılabilirliği ve baskılanabilirliği ölçmekteyiz. Sık kullanılan dinamik testlere örnekler aşağıda verilmiştir:

- Glukoz (oral) uyarı (OGTT) - Plazma glukozu (diyabet tanısı)
- ACTH uyarı testi - Serum kortizol (adrenokortikal yetmezlik tanısı)
- GnRH uyarı testi - Gonad hormonları (hipogonadizm tanısı)
- Hipoglisemi testi - GH, ACTH (hipopituitarizm tanısı)
- Uzun açlık testi - İnsülin (insülinoma tanısı)

• Endokrinolojide görüntüleme yöntemleri

Hormonal fonksiyonların değerlendirilmesinden buna neden olan patolojik durumun tesbit edilmesinde genellikle görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rutin uygulanan yöntemlerdir ve dokulara göre farklı öncelikte kullanılmaktadır. Tiroid patolojilerinde USG

önlana çıkarken hipofiz patolojilerini MRG daha iyi göstermekte, adrenal patolojilerde ise yeterli olması ve daha kolay uygulanması nedeniyle BT ilk başta tercih edilmektedir. Bunların dışında fonksiyonel nükleer tıp uygulamaları olan sintigrafi ve PET uygulamaları patolojik durum dışında fonksiyon ve davranış ile ilgili bilgiler de vermekte ancak maliyetli ve zor uygulanan bu yöntemlerin uzmanlaşmış merkezlerde değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARDA BAŞLICA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Endokrinolojik hastalıklarda tedavinin farklı aşamaları mevcuttur. Bunlar başlıca neden olan patolojik durumun kontrolü ve giderilmesi, hormonal fonksiyonun düzeltilmesi ve metabolik denge veya hormonal bozukluk ile ilgili sonuçların düzeltilmesi şeklinde sıralanabilir. Patolojik durumun tedavisinde tümörün cerrahi olarak çıkarılması, radyoterapi, antineoplastik tedavilere başvurulurken fonksiyonel patolojilerde fonksiyonel nükleer uygulamalar da (radyoaktif iyot tedavisi, işaretlenmiş nükleer tedavi yöntemleri) özellikle endokrin tümörlerde başvuru olan diğer yöntemlerdir. Hormonal disfonksiyonlarda hiperfonksiyon için antihormonal tedaviler (hipertiroidide antitiroid ilaçlar gibi) uygulanırken hipofonksiyonlarda ise hormon replasman tedavileri (tip 1 diyabette insülin, adrenokortikal yemtezlükte glukokortikoidler gibi) uygulanmaktadır. Hormonal düzensizliğin yol açtığı durumların tedavisine örnek olarak ta tip 2 diyabette uygulanan antiglisemik tedavileri veya kemik metabolizma hastalığında uygulanan osteoporoza yönelik tedavileri sayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
2. Cander B. Cander Acil Tıp - Temel Başvuru Kitabı 1-3 Cilt. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2020.
3. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
4. Ersoy CÖ. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021.
5. Gardner DG, Shoback D. Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology. China: McGraw Hill; 2018.
6. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
7. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019.
8. Osteopoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
9. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020.

71. BÖLÜM

HIPOPİTÜİTARİZM

Dr. Soner Cander

GİRİŞ

Hipopitüitarizm, hipofiz bezinin (pitüiter bez) ön kısmının yeterli hormon salgılayamaması ile oluşan klinik durumu ifade eder. Ön hipofizden hedef organların hormonal üretim ve salgılanmasını kontrol eden hormonlar ve direkt etkileri olan prolaktin salgılanır. Bu hormonların sentez ve salgılanmasının kontrolü hipotalamustan salgılanan ve hipofiz hormonlarının hedef organları tarafından salgılanan hormonlar tarafından negatif feedback (geridönüştü inhibisyon) mekanizması ile kontrol edilen salgılatıcı hormonlar tarafından düzenlenirler. Hipofizden salgılanan prolaktin hormonu memedeki süt kanalları üzerine etkilidir, ACTH adrenallerden kortikosteroid ve androjen salgısını uyarır, BH hücreler üzerine direkt etkilerinin yanında karaciğerde IGF1 sentezini uyararak etki gösterir. TSH tiroid bezini uyarırken gonadotropinler de gonadal hormonların sentez ve salgılanmasında görev alır. Hipopitüitarizm geliştiği zaman bu fonksiyonlardan biri, bir kaç veya tümü etkilenir. Arka hipofiz bezinden salgılanan oksitosin ve vazopresinin eksikliğine bağlı klinik tablolar da mevcuttur ancak hipopitüitarizm dendiğinde daha çok ön hipofiz bezindeki hormonların eksiklikleri anlaşılmaktadır. Arka hipofiz eksikliği de mevcut ise panhipopitüitarizm tablosundan bahsedilir.

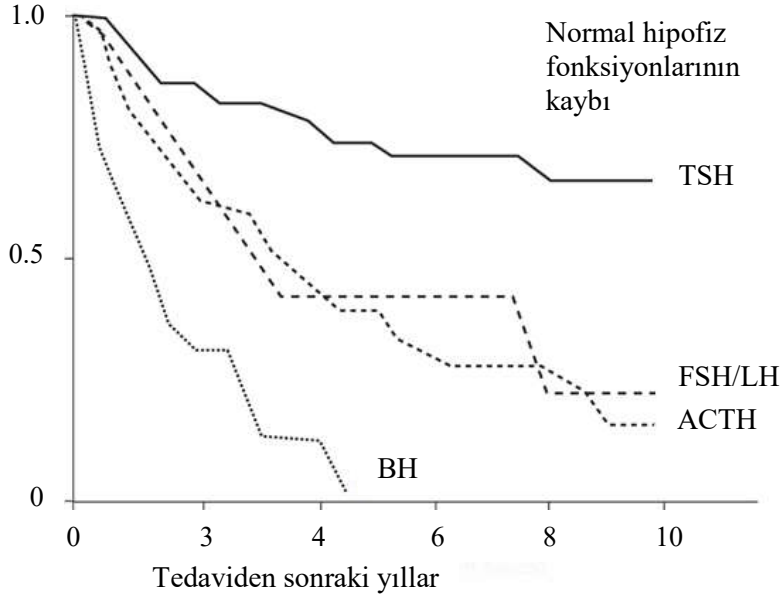
Hipopitüitarizmde oluşan klinik tablolar:

1. LH/FSH: Hipogonadotropik hipogonadizm
2. ACTH: Sekonder adrenal yetmezlik
3. TSH: Sekonder hipotiroidi
4. BH: Büyüme hormonu eksikliği
5. PRL: Lohusalık yetmezliği
6. ADH: Diabetes insipidus

EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin yaş grubunda hastalığın prevalansı 46/100.000, insidansı ise yılda 4/100.000 olgu civarındadır, olguların yarısında çoklu hormon yetmezliği bulunmaktadır. Tedavi edilmeyen hastalarda ölüm hızı normal popülasyona göre 2-3 kat artmaktadır. Hipopitüitarizm genetik olarak bazı transkripsiyon faktörlerine ait gen defektlerine bağlı olarak hormon sentezindeki yetersizlikten kaynaklanabileceği gibi, dokuya bası, invazyon veya destrüksiyon nedeniyle sentez ve salgılamadaki yetersizlikten de kaynaklanabilir. Ayrıca eksiklik hipofiz bezinden kaynaklanan sebeplere bağlı olabileceği gibi hipotalamusa ait patolojiler veya stalk basısı nedeniyle hipotalamik düzenleyici hormonlardaki değişikliklerden de kaynaklanabilmektedir. Pitüiter hormon yetersizliği izole, mikst veya panhipopitüitarizm şeklinde olabilir. En sık ve en erken olarak ortaya çıkan yetmezlik gonadotropin eksikliğidir. En nadir olarak ta PRL eksikliği

görülür. Hipofizden kaynaklanan hormon eksikliklerinde çoğunlukla hedef organlara ait primer yetmezliklerle aynı ve daha hafif semptomlar vardır. Şekil 1’de radyoterapi sonrası hipofizer hormonlarda etkilenme süreleri gösterilmektedir.



Şekil 1. Radyoterapi sonrasında normal olan hipotalamohipofizer aks fonksiyonlarının kaybı.

ETİYOLOJİ

Hipopituitarizmin en sık sebebi sellar bölgedeki tümörler ve bunların tedavileri için yapılan cerrahi veya radyoterapi gibi uygulamalardır. Hipopituitarizm tanısı konmuş hastaların %90'dan fazlasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormal bir bulgu olduğu saptanmıştır. En sık saptanan patolojik lezyon hipofiz adenomudur. Sellar görüntülemesi normal bulunan hastalarda hipopituitarizm nedenleri ise hemokromatoz, nörosarkoidoz, beyin travması, subaraknoid kanama, menenjit ve inme olarak göze çarpmaktadır. Türkiye'den yapılan çok merkezli çalışmada hipofiz ve diğer sellar bölge tümörleri hipopituitarizmin %50 nedeni olarak gösterilmiştir.

Hipopituitarizmde sellar bölge lezyonları ve diğer etiyolojiler:

1. İnvazif: Sellar ve parasellar yer kaplayan lezyonlar; hipofiz adenomu, kranyofarengiyoma, meningioma, kordoma, optik gliom, epidermoid ve dermoid santral sinir sistemi tümörleri, metastatik tümörler (özellikle meme karsinomu), anatomik malformasyonlar (ensefalosel, anevrizma)
2. İnfarktüs: Sheehan sendromu, pituiter apopleksi
3. İnfiltratif: Sarkoidoz, hemokromatoz, Langerhans histiyositozu
4. "Injury": Travmatik beyin yaralanması
5. İmmünolojik: Lenfositik hipofizit
6. İyatrojenik: Cerrahi, radyoterapi
7. Enfeksiyon: Tüberküloz, sifiliz, mantar enfeksiyonları
8. İdiyopatik: İdiyopatik, ailevi formlar

9. İzole: BH (sporadik veya ailesel), ACTH (lenfositik hipofizit), gonadotropin (Kallman sendromu, sporadik), TSH (tersiyer hipotiroidi, psödohipoparatiroidi), prolaktin (lenfositik hipofizit, psödohipoparatiroidi).

• Hipofiz lezyonları ve hipofiz dışı yer kaplayan lezyonlar

Adenomlar, kistler, metastazlar ve diğer yer kaplayan hipofiz lezyonları geçici veya kalıcı olarak hipopituitarizme sebep olabilir. Hipofiz adenomları, hipopituitarizmin en önemli nedenidir. Hipofiz mikroadenomlarına daha sık rastlanmakta ancak hipopituitarizme daha çok 1 cm'den büyük olan makroadenomlu hastalarda rastlanmaktadır. Hipofizde yer kaplayan lezyonlar, hormon sekrete eden hücrelere doğrudan bası veya hipofiz içi basıncı arttırarak bu hücrelerin hormon sekresyon fonksiyonunda azalmaya neden olabilir veya hipofiz sapı içindeki portal damarlara bası ile düzenleyici hormon düzeylerinde değişiklik yaparak hipopituitarizme neden olabilirler.

Kraniyofarenjiyoma hipofiz dışında görülen lezyonlar içinde en sık olanıdır ve çocukluk çağında daha fazla görülür. Bası bulguları ile beraber hipopituitarizme neden olabilir ve ADH eksikliği de sık görülür. Meningioma, kordoma, optik glioma, epidermoid ve dermoid tümörler de bası etkileri ile hipotalamohipofizer fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.

• Hipofiz cerrahisi – radyoterapi

Tümör çapı, tümör tipi (non fonksiyone adenomlar), hastanın yaşı, cerrahın tecrübesi ve operasyon ile ilgili faktörler postop hipopituitarizm gelişimini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda insidans %2 ila %22 arasında değişmektedir. Hipotalamus-hipofiz aksının radyasyona maruz kalarak hasarlanması sonucunda bir veya daha çok hipofiz hormon yetmezliği oluşabilmektedir. Hipofiz adenomlarında eksternal radyasyon rezidü tümörü küçültmek için uygulanmakta ve sağlam hipofiz dokusu da hasara uğramaktadır. Doz ve süre arttıkça hipopituitarizm gelişme olasılığı artmaktadır. Hipopituitarizm radyasyona maruziyetten sonra yıllar içinde gelişmektedir (Şekil 1). BH ve gonadotropinlerde düşük radyasyon dozunda dahi yetmezlik gelişirken, ACTH ve TSH eksikliği gelişmesi için toplamda 30-50 Gy'den daha yüksek dozlar gereklidir. Prolaktin eksikliği bu hastalarda hipofizer hasardan çok hipotalamik hasra nedeniyle dopamin sekresyonunun azalmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Son yıllarda sterotaktik radyocerrahi yöntemleri ile odaklanmış yüksek doz tedavi kısa sürede uygulanmakta olup bu hatalarda hipopituitarizm gelişim sıklığının azaldığı bildirilmiştir ve uygun hastalarda konvansiyonel radyoterapi yerine tercih edilmektedir.

• İnfiltratif hastalıklar

Hemokromatoz hastalarında gonadotropinler en sık etkilenen hormonlar olup hastalarda sekonder hipogonadizm tablosu ortaya çıkar. Sarkoidoz ve histiyositoz, hipopituitarizme neden olan diğer infiltratif hastalıklar olup bunlarda sıklıkla hipotalamus etkilendiğinden diabetes insipidus tabloya eşlik etmektedir.

• Lenfositik hipofizit

Hipofiz bezinin otoimmün inflamasyonu ile karakterize, daha çok kadınlarda ve doğum sonrası erken dönemde görülen bir durumdur. Hipotalamus, stalk ve hipofiz bezi tutulabilir. Etkilenen kişilerde tutulum yerine göre farklı tablolar ortaya çıkabilir. Stalk ve hipotalamus tutulumu

diabetes insipidus tablosuna yol açarken ön hipofiz tutulduğunda bir veya daha çok ön hipofiz yetmezliği ortaya çıkabilir. İzole eksiklikler (izole ACTH eksikliği veya izole TSH eksikliği) bu hastalarda görülebilmektedir. Bası bulguları ile beraber hipopituitarizm saptanan hastalarda kitle bulgusu yoksa ayırıcı tanıda lenfosittik hipofizit düşünülmelidir. Hastalarda Hashimoto tiroiditi, vitiligo gibi diğer otoimmün tutulumlar da görülebilir.

• Sheehan sendromu

Sheehan tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Doğum sırasında veya sonrasında kanama nedeniyle hipofizde görülen iskemik nekroz nedeniyle oluşur. Tipik olarak doğum sonrası emzirme yetersizliği, amenore ve bazen diğer hormonlarda eksikliklere bağlı bulgularla ortaya çıkar. Doğum sonrası görülmesi nedeniyle lenfositik hipofizit ile karışabilir. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda görüntülerde nekroz bulgusu mevcut ike hastalığın başlamasından yıllar sonra hipofizde boş sella “empty sella” görünümü oluşabilir.

• Pitüiter apopleksi

Hipofiz bezinde iskemi veya nekroz sonucu oluşan ve hipofiz bezi büyümesine bağlı kompresyonun bulgularının akut hipopituitarizmle birlikte olduğu nadir bir klinik acil durumdur. Sıklıkla hipofiz adenomu olanlarda görülmektedir, tedavi edilmediği zaman ciddi klinik bulgulara yol açabilir. Erkeklerde, nonfonksiyone adenomu olanlarda ve 50-60 yaş aralığında daha sık görülür. Bir diğer görüldüğü grup gebelerdir. Özellikle makroadenomu olan gebelerde estrogen etkisi ile büyüyen hipofiz adenomunda kanama sonucunda ortaya çıkabilir. Büyük fonksiyonel tümörlerden prolaktinomalarda medikal tedavi sırasında tümör boyutundaki hızlı küçülme de apopleksiye neden olabilir. Ciddi kompresyon bulguları mevcutsa cerrahi dekompresyon girişimi hayat kurtarıcıdır. Daha hafif durumlarda ise hormon replasmanı ile konservatif bir şekilde hasta yakın takip altında tutulabilir.

• Genetik nedenler

Hipofiz gelişimi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bazı transkripsiyon faktörlerine ait genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak izole veya çoklu hipofiz hormon eksikliği tablosu görülebilir. Nörohipofizin ektopik yerleşimi ve stalkta kısalık şeklinde ortaya çıkan ektopik nörohipofiz sendromu bazen orta hat defektlerinin de eşlik ettiği bir genetik hipopituitarizm nedenidir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hipopituitarizmde klinik bulgular çoğunlukla hedef organların primer yetmezliklerinde görülen bulgulara benzerdir ancak şiddet açısından daha hafif şiddette olabilir veya bazen bulgular silik olabilir. Ek olarak bu hastalarda sellar lezyonun özelliğine ve konumuna göre kitle etkisine bağlı olarak bası bulguları veya invazyon bulguları ortaya çıkabilir. Klinik özellikler hipofiz hasarı veya hormon yetmezliğinin oluşma hızı, etkilenen hücre tipi ve sayısı, destrüksiyonun şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Etkilenen yapıya göre ortaya çıkan klinik tablolar Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Etkilenen yapıya göre oluşan klinik tablolar

Etkilenen yapı	Klinik etki
Hipofiz	Hipopituitarizm, baş ağrısı
Optik kiazma	Bitemporal hemianopsi, superior görme defekti, skrotom, körlük
Stalk	Hipopituitarizm, diabetes insipidus
Hipotalamus	Hipopituitarizm, diabetes insipidus, hafıza kaybı, uyku bozukluğu, davranış bozukluğu, termoregülasyon bozukluğu, susama bozukluğu, iştah bozukluğu, otonomik disfonksiyon
Kavernöz sinüs	Oftalmopleji ± pitoz/diplopi, fasyal hissizlik
Frontal lob	Kişilik bozukluğu, anozmi
Beyin	Baş ağrısı, hidrocefali, psikoz, demans, nöbetler

Ek olarak hipofizdeki lezyon hormon salgılıyor ise buna bağlı oluşan hipersekresyon durumunun oluşturacağı klinik bulgular tabloyu daha karışık hale getirebilir. Etkilenen yaş da önemli bir faktördür. Erken çocuklukta gelişen hipopituitarizm olgularında boy kısalığı ön planda olabilirken yaşlılarda BH eksikliği semptomları belirgin değildir. Kalıtsal hastalıklara bağlı hipopituitarizm hastalarında fenotipik bulgular daha sık ve şiddetlidir. Hipopituitarizm pituitar apopleksideki gibi hızlı geliştiğinde hasta acil polikliniğe akut adrenokortikal yetmezlik krizi ile gelebilir buna karşın radyoterapi sonrası görülen olgularda yetmezlik yavaş bir şekilde gelişir ve klinik bulgulara zaman içinde yavaş seyirli bir şekilde ortaya çıkar. Bu durumlarda klinik bulgular çok belirgin olmadığı için anamnezde olası patolojiler ipucu olur tanı içinse hekimin yüksek klinik şüphe endeksine sahip olması gereklidir.

Kortikotrop hücreler hasara en dirençli hücreler olup çoğunlukla en son etkilenen hücrelerdir. Etkilenme sırası çoğunlukla BH → FSH → LH → TSH → ACTH şeklindedir. Ancak izole eksikliklerin de (izole ACTH eksikliği vb.) görülebileceği unutulmamalıdır. ADH eksikliğine bağlı su metabolizması değişiklikleri ise daha çok hipotalamus veya stalkı etkileyen hastalıklarda ve pituitar hastalıklarda cerrahi sonrasında görülür.

• **LH, FSH eksikliği (hipogonadotropik hipogonadizm; sekonder hipogonadizm)**

Gonadotropin eksikliği bu hastalarda farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Hipofizdeki LH, FSH sekresyonunun azalması, hipotalamustan salgılanan GnRH (gonadotropin releasing hormon) sekresyonunun azalması ve hiperprolaktineminin GnRH pulsatil salınım özelliğini bozması nedeniyle hipogonadizm ortaya çıkabilir. Ayrıca aşırı kilo kaybı ve egzersiz gibi bazı fonksiyonel durumlarda GnRH pulsatil salınımının bozulmasına ve hipogonadizm bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir. Bulgular eksikliğin puberte öncesi ve sonrasına başlaması ve cinsiyete göre değişir.

Puberte öncesi başlangıçlı kızlarda pubertal yaşa gelindiğinde primer amenore ve meme gelişimini olmaması en önemli bulgulardır. Pubik/aksiller kıllanmanın olmaması, pubertal uzamasının geç başlaması, uzun sürmesi, önikoid yapı ve reproduktif dönemde infertilite daha geç dönemde premenopozal başlangıçlı osteoporoz diğer bulgular arasında sayılabilir.

Puberte sonrası başlangıçlı kadınlarda ise over hipofonksiyonu sonucunda ovulasyonun gerçekleşmemesine bağlı olarak infertilite ve östradiol eksikliğine bağlı olarak sekonder amenore/oligomenore, vaginal kuruluk ve atrofi, yorgunluk ve sıcak basmaları görülür. İlerleyen yıllarda meme dokusunda azalma, yüzde kırışıklıklar ve osteoporoz görülebilir.

Erkeklerde puberte öncesi başlayan hipogonadizme bağlı olarak etiyoloji ve başlama zamanına göre küçük penis ve testisler, enükoid yapı (kulaç boyu vücut boyundan en az 5 cm fazla) dışında sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, ses değişikliği olmaması, kas kitlesi artışının olmaması, pubertal uzamasının geç başlaması, uzun sürmesi, ereksiyon/ejekülasyon olmaması, libido düşüklüğü, infertilite, jinekomasti ve ilerleyen yaşlarda osteoporoz görülebilir. Puberte sonrası başlangıçlı ise testiküler hipofonksiyona bağlı olarak infertilite, libido azalması, impotans, azospermi, enerji azalması ve genel iyilik halinin kötüleşmesi ve ilerleyen yaşlarda osteoporoz deride incelmeye ve yüzde ince kırışıklıklar (hipogonadizm yüzü) klinik bulguları oluşturur.

• BH eksikliği

BH eksikliğin derecesi oldukça değişkendir. Hafif eksiklikten şiddetli yetmezliğe kadar farklı derecelerde klinik bulgulara yol açabilir. Çocuklarda en önemli bulgu boy kısalığıdır. Birlikte gonadotropin eksikliğin mevcut olma durumu büyüme gelişme değişikliklerini etkiler. Gonadotropin eksikliği, büyüme plaklarının geç kapanmasına yol açarak bu hastaların tedavi sürelerinin uzamasına olanak sağlar. Erişkinlerde hafif BH eksikliği belirgin bulgu vermezken şiddetli yetmezlik durumu ise azalmış yaşam kalitesi, vücut kompozisyonunda değişim, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde 2 kat artış, lipid profilinde değişiklikler, endotelial bütünlükte bozulma, kardiyak fonksiyonlar ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

• ACTH eksikliği (sekonder adrenal yetmezlik)

Parsiyel eksikliğinde bulgular fiziksel stres ile ortaya çıkarken tam eksikliğinde bazal durumda da kortizol eksikliğine bağlı klinik değişiklikler görülebilir. En şiddetli formunda (adrenal yetmezlik krizi) kortizol eksikliği, vasküler kolaps nedeniyle ölümle sonuçlanabilir. Diğer eksikliklerden farklı olarak glukokortikoid replasman tedavisi alan kişilerde veya bunun dışında tedavi amaçlı glukokortikoid kullanan kişilerde tedavinin aniden kesilmesi ile fonksiyonel ACTH eksikliği ortaya çıkabilir.

Kronik veya daha hafif ACTH eksikliği bulguları primer adrenal yetmezlik bulguları ile benzerlik gösterir ancak çoğunlukla daha hafif şiddette seyreder. Yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı, libido azalması, postural hipotansiyon ve taşikardi sık görülen bulgulardır. Anemi, eozinofili ve hiponatremi görülebilir. ACTH eksikliğinde görülen hiponatremi ADH'ya duyarlılıktaki değişikliklere bağlıdır ve primer adrenal yetmezlikte olduğu gibi (mineralokortikoid eksikliği sekonder adrenal yetmezliğin ögesi değildir.) hiperpotasemi ve volüm azalması ile beraber değildir. Primer adrenal yetmezlikten ayıran bir özelliği de ACTH hipersekresyonunun yol açtığı hiperpigmentasyonun görülmemesi ve aksine ciltte solukluk gözlenmesidir. Hipoglisemi de çocukluk çağında veya şiddetli yetmezlikte görülebilir. Nedeni insülin duyarlılığındaki artışa ve karaciğerdeki glikojen deposunun azalmasına bağlıdır.

• TSH eksikliği (sekonder hipotiroidi)

Birçok olguda geç dönemde ortaya çıkar. Klinik bulgular rezidüel TSH sekresyonuna bağlı olarak hafiftir. Klinik bulguların şiddeti tiroksin seviyesi ile ilişkilidir. Yorgunluk, iştahsızlık, kabızlık, cilt kuruluğu, soğuk intoleransı çoğunlukla beklenen bulgulardır.

• Prolaktin eksikliği

Prolaktin eksikliği hipofizde yaygın harabiyeti oluşturan durumlarda görülebilir. Erkeklerde bulgu vermezken kadınlarda sadece postpartum dönemde laktasyon yetersizliği şeklinde kendini belli eder. Bu nedenle Sheehan sendromu veya lenfosittik hipofizitte görülebilir.

TANI

Hipopituitarizmde bulgular çoğunlukla yavaş gelişim gösterir başlangıçta tablo siliktir, hasta tarafından da çoğunlukla fark edilmeyebilir. Bazen araya giren ve stres yaratan durumlar hipokortizoleminin etkilerinin artmasına neden olur, bazen de laboratuvar değerlerindeki anormallikler sonucu hastanın değerlendirilmesi ile tanı konabilir. İnsidental saptanan sellar bölge lezyonlarının tetkik edilmesi sırasında tanı konabilir. Çoğu zaman ise hipofizdeki lezyonun yol açtığı diğer etkiler veya hormonal hiperfonksiyon bulguları olan hastalar değerlendirilirken hasta hipopituitarizm tanısı alabilir. Her durumda hipopituitarizm tanısının konması çok iyi öykü alınması ve yüksek klinik şüphe endeksini gerektirmektedir ve yol açtığı durumlar ve mortalite artışına yol açıyor olması göz önüne alındığında bu konuya önem verilmesi gerektiği aşikardır.

Hipopituitarizm araştırılırken ön hipofiz bezi hormonlarının bazal düzeyleri yanında hedef organ hormonlarının istenmesi oldukça önem taşımaktadır. Genelde pulzatil salınım paterni ve gün içi değişkenliklerin olması nedeniyle hipopituitarizm tanısı için hipofiz hormon düzeylerinin düşük olması tanı için gerekli değildir. Hedef organ hormonlarında düşüklük ile birlikte normalde yükselmesi gereken hipofiz hormonlarının (negatif feedback'in ortadan kalkması sonucu) yükselmemesi, normal veya düşük bulunması hipopituitarizmi düşündürür. Hedef organ hormonları düşük iken hipofiz hormonları yüksek ise bu durumda primer (hedef organdan kaynaklanan) yetmezlik olduğu düşünülür. Bazal olarak istenmesi gereken hormonal tetkikler TSH, serbest T4, ACTH, kortizol, GH, IGF1, FSH, LH, estradiol (kadınlar), total testosteron (erkekler) ve prolaktin olarak sayılabilir. Kan örnekleri, diüurnal ritme bağlı olarak kortizolün en yüksek seviyede olduğu sabah erken saatlerde alınmalıdır. Bazal değerlerin tanısız olmadığı durumlarda tanı için uyarıcı dinamik testlerin yapılması gerekmektedir. Dinamik testlerde hipofiz hormon salınımının uyarılması ve bu uyarıya yanıt verebilirliği test edilerek hafif yetmezlik olan veya henüz yeni başlamış hormonal yetmezlikler saptanabilir. Hipopituitarizm tanısında sık kullanılan dinamik testler Tablo 2'de gösterilmiştir. Dinamik testlerin uzmanlaşmış merkezlerde yapılması ve değerlendirilmesi önemlidir.

Tablo 2. Hipopituitarizm tanısında kullanılan dinamik endokrin testlerden örnekler

Dinamik test	Değerlendirilen aks
ACTH uyarı testi	ACTH-kortizol
İnsülin hipoglisemi testi	ACTH-kortizol, BH
Metirapon testi	ACTH-kortizol
GHRH-Arginin testi	BH
TRH testi	TSH-tiroksin
GnRH testi	LH/FSH-gonadal hormonlar
Klomifen testi	LH/FSH-gonadal hormonlar

TEDAVİ

Hipopituitarizmde tedavisinde olan patoloji için uygulanacak tedaviler dışında eksik olan her hormonun uygun bir şekilde replasman tedavisinin yapılmasıdır. Çoğunlukla hedef organ hormonları ile replasman yapılır (Tablo 3), hipofiz hormonlarının kendilerinin tedavide kullanılması yarılama ömürlerinin çok kısa olması ve parenteral uygulama gereksinimi ve maliyet nedeniyle uygun değildir. Uzun etkili analoglarından sadece infertilite tedavisi sırasında gonadotropinlerden yararlanılarak uygulanır. Böylece ACTH, TSH, FSH, LH eksikliklerinde; steroid, tiroksin, erkeklerde testosteron ve kadınlarda östrojen içeren preparatlar kullanılır. Unutulmaması gereken bir nokta multipl hormon yetmezliği olan vakalarda tedaviye öncelikle steroid replasmanı ile başlanması gerektiğidir. Steroid tedavisinde önce başlanacak olan tiroksin replasmanı adrenal yetmezliği şiddetlendirebilir. BH için ise çocuklarda rekombinant DNA yöntemi ile üretilen BH boy kısalığı tedavisinde uygulanmaktadır. Erişkinlerde BH tedavisi ise tartışmalıdır ve ancak eksikliği klinik bulgularının çok belirgin olduğu hastalarda uygulanması önerilmektedir.

Tablo 3. Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi

Hormon eksikliği	Replasman	Doz
BH	BH	0.27-0.7 mg SC
ACTH	Hidrokortison	10 mg sabah, 5 mg öğle, 5 mg akşam
	Prednison	5 mg sabah (gerekirse 2.5 mg akşam)
TSH	L-Tiroksin	75-150 mcg/gün
Gonadotropinler (kadın)	Konjüge estrojen	0.625-1.25 mg/gün oral
	Estradiol valerate	1-2 mg/gün oral
	Transdermal estradiol	25-100 mcg/24 saat
Gonadotropinler (erkek)	Testosteron	250 mcg İM 2-3 haftada bir
	Transdermal jel	50 mg/gün
Prolaktin	-	-

PROGNOZ

Hipopituitarizmde prognozu özellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak artan mortalite ve kardiyovasküler olaylar belirlemektedir. Hipopituitarizmi olan hastalarda mortalite riski normal popülasyona göre 1.5-2.5 kat artış göstermektedir. Bu mortalite risk artışını etkileyen faktörler arasında neden olan etiyolojik tanı ve uygulanan tedavi (radyoterapi olumsuz etkiler.), kadın cinsiyet sayılabilir. Önceki hormonal hipersekresyonların ve altta yatan hastalığın tedavi başarısı prognozu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerdir. Son olarak özellikle multipl hormon yetmezliklerinde replasman tedavisinde fizyolojik hedefin sağlanamaması veya inkomplet tedavi de mortaliteyi etkilemektedir.

KAYNAKLAR

- Alexandraki KI, Grossman A. Management of hypopituitarism. J Clin Med. 2019;8(12):2153. doi: 10.3390/jcm8122153.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):1169-72. doi: 10.1210/jcem.81.3.8772595.

3. Cander S. Hipopituitarizm. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji 1. baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:69-79.
4. Cander S, Koca N. Akut adrenal yetmezlik – adrenal kriz. İç: Cander B, ed. Cander Acil Tıp - Temel Başvuru Kitabı 1-3 cilt. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2020.
5. Elbüken G. Ön hipofiz hastalıkları. İç: Ersoy CÖ, ed. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:60-98.
6. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):278-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04516.x.
7. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypopituitarism. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology. China: McGraw Hill; 2018:98-104.
8. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. The Lancet. 2016;388(10058):2403-15.
9. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
10. Kim SY. Diagnosis and treatment of hypopituitarism. Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30(4):443-55. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.443.
11. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010;31(3):301-42. doi:10.1210/er.2009-0033.
12. van Aken MO, Lamberts SW. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. Pituitary. 2005;8(3-4):183-191. doi:10.1007/s11102-006-6039-z.

72. BÖLÜM

ADDİSON HASTALIĞI VE AKUT ADRENAL KRİZ

Dr. Erdinç Ertürk

GENEL BİLGİLER

Adrenal bezlerden yeterli glukokortikoid salgılanamaması ile oluşan klinik duruma adrenal yetmezlik adı verilir. Adrenal yetmezlik adrenal bezlerin bilateral harabiyetine bağlı olduğunda primer adrenal yetmezlik, hipofizden ACTH salgılanmasının yetersiz olmasına bağlı olarak oluşmasına ise sekonder adrenal yetmezlik adı verilir. 1800'lü yıllarda Thomas Addison'un bu hastalığın klinik bulgularını ayrıntılı bir şekilde tarif etmesi ve hastalarda adrenal patolojileri göstermesine bağlı olarak primer adrenal yetmezlik Addison hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Sekonder adrenal yetmezliğin primer adrenal yetmezlikten en önemli farkı renin anjiyotensin aldosteron aksının salim olması nedeni ile mineralokortikoid salgılanmasının bozulmamış olmasıdır.

Primer adrenal yetmezlik toplumda nadir görülen bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar 100.000 nüfusta 5-10 vakanın olduğunu göstermiştir. Tedavi edilmediğinde ölümcül bir hastalıktır. Addison hastalığı tanımlanmasından ancak yaklaşık 100 yıl sonra glukokortikoidler ile tedavi edilebilir hale gelmiştir. Glukokortikoid replasmanı öncesi hastaların sürvisi çok kısa iken günümüzde etkin olarak tedavi edilmekte, bazı mortalite ve morbidite risklerine rağmen hastalar sağlıklı bir yaşam sürdürmektedirler.

ETİYOLOJİ

Primer adrenal yetmezliğin en sık sebebi otoimmüniteye bağlı olarak adrenal bezin fonksiyon kaybetmesidir. Gelişmiş toplumlarda %90'dan fazla hastada etiyojinin otoimmünite olduğu görülmektedir. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda tüberküloz en sık sebep idi. Günümüzde tüberküloza bağlı adrenal yetmezlik çok nadir görülmektedir. Yine de tüberküloz eradikasyonu yeterince yapılamamış ülkelerde tüberküloz halen adrenal yetmezlikte önemli bir sebep olabilmektedir. Bunlar dışında da çok sayıda patoloji primer adrenal yetmezliğe yol açabilir. Adrenal bezlere bilateral metastaz yapan kanserler, adrenal bezlerin içine bilateral kanamalara bağlı adrenal yetmezlik son yıllarda daha sık görülebilen nedenlerdendir (Tablo 1).

Tablo 1. Primer adrenal yetmezlik nedenleri

- Otoimmünite
- Tüberküloz
- Metastatik karsinoma
- İlaçlar: ketakonazol, metirapon, aminoglutetimid, mitotan, etomidate
- Enfeksiyonlar: meningokok, mantar, *Pseudomonas auregenosa*
- Kanama: antikoagülan tedavi, kanama diyatezi
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenolökodistrofi
- Bilateral adrenalektomi

BULGULAR

Adrenal yetmezlikte semptomlar kortizol hormonu salgılanma yetersizliğinin şiddetine göre değişir (Tablo 2). En sık sebep olan otoimmüniteye bağlı adrenal yetmezlikte harabiyet yavaş ilerleyen bir harabiyettir. Bu nedenle başlangıçta belli oranda kortizol salgılaması vardır, semptomlar sadece kortizol gereksiniminin arttığı dönemlerde ortaya çıkar. Uzun dönemde semptomların şiddetlendiği ve hastanın yaşamını tehdit edecek boyuta ulaştığı görülür. Bilateral kanama gibi durumlarda ise aniden gelişen şiddetli adrenal yetmezlik gözlenir. Bu hastalar hiçbir ön semptom olmadan akut adrenal kriz tablosuna girerler.

Adrenal yetmezliğe bağlı semptomlar esas olarak sıvı ve elektrolit dengesizliklerine bağlıdır. Başlangıç semptomları genellikle nonspesifiktir. Hastalar halsizlikten, çabuk yorulmadan, iştahsızlıktan, bulantı kusma gibi semptomlardan yakınır. Kortizol sekresyonu azaldıkça baş dönmesi, tansiyon düşüklüğü, adet düzensizliği, kilo kaybı görülür. Primer adrenal yetmezlikli hastaların en göze çarpan semptomu hiperpigmentasyondur. Kortizol eksikliğine bağlı olarak negatif feed back etki ortadan kalktığı için plazma ACTH düzeyi çok artar. ACTH artışı ile birlikte melanosit uyaran hormon (MSH) etkinliğinin artması sonucu hiperpigmentasyon görülür. Özellikle güneş gören yüz ve kollarda, tipik olarak dudak, gingiva ve ağız içi mukozasında alanlar halinde hiperpigmentasyon görülür. Hastaya tanı konamazsa ve tedavisi başlanamazsa daha sonraki günlerde dehidratasyon, hipotansiyon, hipoglisemi semptomları ile birlikte genel durumun bozulması ile hiovolemik şoka girebilirler.

Primer adrenal yetmezliğin tipik laboratuvar bulgusu hiponatremi ve hiperkalemidir. Hastalarda her iki elektrolit bozukluğunun bir arada olması oldukça tipik olmakla birlikte sadece hiponatremi veya sadece hiperpotasemi nadir değildir. Hipoglisemi daha çok çocukluk yaş gurubunda görülür. Hastalığın ileri evrelerinde hiperkalsemi, azotemi, anemi, eozinofili saptanabilir. Bu tür elektrolit bozuklukları ile karşılaşılması durumuna adrenal yetmezlik olasılığı akla getirilmelidir.

Tablo 2. Primer adrenal yetmezlikte semptomlar

- Halsizlik, çabuk yorulma
- Anoreksi
- Bulantı, kusma
- Karın ağrısı
- Kabızlık, ishal
- Kilo kaybı
- Tuz yeme isteği
- Hiperpigmentasyon
- Baş dönmesi (ortostatik)
- Açıklanamayan ateş
- Adet düzensizliği
- Kas güçsüzlüğü
- Hipoglisemi belirtileri
- Dehidratasyon
- Hipotansiyon
- Şok

TANI

Yavaş seyirli gelişen adrenal yetmezlik durumunda hastaların uzun süredir var olan, semptomların şiddeti epizotlar halinde değişen yakınmalar ile hekime başvururlar. Çok farklı tanılar ile tedavileri düzenlenmiş olsa da yakınmaları giderek arttığı görülür. Hiperpigmentasyon en çarpıcı bulgu olabilir. Nadir bir hastalık olması nedeni ile adrenal yetmezlik olasılığı hekimlerin aklına kolay gelmeyebilir. Klinik şüphe durumunda tanıya yönelik testler istenmelidir. Bazı hastalar ise akut adrenal kriz ile acile başvurabilirler. Bu hastalarda genellikle uzun zamandır var olan yakınmalar olmasına rağmen ya hekime başvurmuşlardır, ya da tanı konamamıştır. Akut adrenal kriz olasılığı olan bir hastada kan numunesi alındıktan sonra tedavinin gecikmemesi için sonuç beklenmeden adrenal yetmezlik tedavisi başlanmalı, daha sonra sonuçlara göre tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Primer adrenal yetmezlik tanısı için altın standart yöntem ACTH uyarı testidir. Ekzojen verilen sentetik ACTH ile serum kortizol seviyesinin istenilen seviyeye ulaşması beklenir. Synactenin 250 ug İV/İM enjeksiyonundan 30 ve 60 dak. sonra alınan kan örneklerinde kortizol seviyesi 18 ug/dL üzerine çıkmıyorsa adrenal yetmezlik tanısı konur. Bu test tanı için altın standart olmakla birlikte sabah saatlerinde alınan serum kortizolün çok düşük bulunması ile birlikte plazma ACTH seviyesinin normalin çok üzerinde olması durumunda da primer adrenal yetmezlik tanısının yüksek hassasiyetle konulabileceğini gösteren yeterli yayın bulunmaktadır. Sabah serum kortizol seviyesi 3 ug/dL altında iken plazma ACTH seviyesi normalin üst sınırının 2-3 kat daha üzerinde ise adrenal yetmezlik tanısı konur.

AYIRICI TANI

Adrenal yetmezlik tanısı konulan bir hastada bir taraftan tedavisi gecikilmeden başlanmalı bir taraftan da etiyojisi araştırılmalıdır. Etiyojije yönelik olarak öncelikle yapılması gereken tetkik serum ACTH seviyesinin ölçülmesidir. Primer adrenal yetmezlikte plazma ACTH seviyesi çok yüksek iken sekonder adrenal yetmezlikte düşük veya normal sınırlarda bulunur. Plazma ACTH ölçümü adrenal yetmezliğin adrenal kaynaklı mı, hipofizer kaynaklı mı olduğunu göstermesi bakımından hassas bir laboratuvar tetkikidir. Primer sekonder ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra adrenal veya hipofizer patolojiler ayırdedilmeye çalışılmalıdır.

Primer adrenal yetmezlik tanısı konulan bir hastada anamnez ve fizik muayene bulguları ile belirgin bir etiyojistik sebep yok ise en sık görülen sebep olarak önce otoimmünite araştırılmalıdır. Son yıllarda otoimmün adrenal yetmezlik tanısı için sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek 21-hidroksilaz antikoru ölçümü yöntemleri geliştirilmiştir. Otoimmünite saptanamayan olgularda adrenal görüntüleme adrenal yetmezliğin etiyojistik tanısında çok yararlı olabilir. Çocukluk döneminde adrenal yetmezlik sebebi sıklıkla konjenital adrenal hiperplazi olduğu için uygun testler ile tanıya yönelik araştırma yapılmalıdır.

AKUT ADRENAL KRİZ TEDAVİSİ

Adrenal yetmezlik tedavisini akut adrenal kriz tedavisi ve kronik adrenal bez hormonlarının replasman tedavisi olarak 2 başlıkta toplamak gerekir. Akut adrenal kriz durumunda hastaya hızla müdahale edilmeli ve yaşamsal fonksiyonları desteklenmelidir. Akut adrenal yetmezlik

açısından yapılması gereken en öncelikli destek sıvı eksiğinin giderilmesidir. Erişkin akut adrenal krizdeki hastalarda ortalama 4-6 L kadar sıvı açığı vardır. Bu amaçla ilk saatte 1000 mL gidecek şekilde %0.9 NaCl damar yolundan infüzyonuna başlanır. Hipoglisemi riski nedeni ile beraberinde saatte 100 mL hızla gidecek şekilde %10 dekstroz infüzyonuna başlamak uygun olur. İlk saatten sonraki saatlerde sıvı infüzyon hızı hastanın aldığı çıkardığı takibine, renal fonksiyonlarına, kardiyak yetmezlik bulgularının olup olmamasına göre dinamik olarak karar verilmelidir.

Akut adrenal krizdeki diğer en önemli tedavi başlığı glukokortikoid replasmanıdır. Tercih edilen glukokortikoid hidrokortizondur. İntravenöz olarak 100 mg hidrokortizon hemen uygulanmalıdır. Daha sonraki saatlerde 6 sa. aralıklarla 50 mg hidrokortizon İV puşe veya 200 mg hidrokortizon 24 saatte gidecek şekilde uygulanır. Akut adrenal kriz durumundaki hastada ilk 24 saatte kullanılan bu yüksek doz tedavi ertesi gün hastanın klinik bulgularına göre azaltılır. Parenteral hidrokortizon bulunmadığı durumlarda eşdeğeri dozlarda metil prednizolon veya dexametazon kullanılabilir.

KRONİK ADRENAL YETMEZLİK TEDAVİSİ

Primer adrenal yetmezliğin kronik tedavisinde glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesi olan hormon replasmanı yapılması gerekir. Glukokortikoid replasmanı için farklı sentetik glukokortikoidler kullanılabilir. En sık kısa etkili glukokortikoid olan hidrokortizon tercih edilir. Kısa etkili glukokortikoid kullanılarak kortizolün fizyolojik günlük diüurnal ritmi taklit edilmeye çalışılır. Uzun etkili glukokortikoidler kullanıldığında gün içerisinde yüksek kortizol gereksinimi olduğu saatlerde yetersizlik, düşük kortizol gereksinimi olduğu saatlerde fazlalık olasılığı daha yüksek olur. En çok sabah 10 mg, öğle 5 mg ve akşam 5 mg hidrokortizon tercih edilir. Bu dozdan daha az veya çok gereken hastalar olabilmektedir. Glukokortikoid yetersiz olduğunda adrenal yetmezlik bulguları ve adrenal kriz riski oluşur. Glukokortikoid fazla verildiğinde ise uzun dönemde hastada Cushing sendromu bulguları ve metabolik sendrom komponentleri gözlenir.

Mineralokortikoid eksikliğini gidermek için fludrokortizon tercih edilir. Kullanılan doz genellikle 0.05-0.2 mg/gün'dür. Sekonder adrenal yetmezlikte mineralokortikoid replasmanına gereksinim yoktur. Primer adrenal yetmezlikli bazı hastalarda sadece glukokortikoid replasmanı yeterli olup, mineralokortikoid replasmanına gerek olmayabilir. Mineralokortikoid replasmanı yaparken de yetersizlik ve fazlalık bulgularına çok dikkat edilmesi gerekir. Yetersizlik durumunda halsizlik, kas ağrısı, hipotansif belirtiler, hiponatremi, hiperpotasemi gözlenebilir. Mineralokortikoid hastanın gereksiniminden fazla verildiği durumlarda ise ödem, hipertansiyon, hipopotasemi görülebilir.

ADRENAL KRİZİN ÖNLENMESİ

Primer adrenal yetmezlik hasta izlemi yapan hekimin temel amaçlarından birisi hastanın akut adrenal krize girmesini önlemek olmalıdır. Hasta ideal koşullarda tedavi edilmiş olsa bile adrenal krize girebilir. Bunun en önemli sebebi glukokortikoid replasmanının her zaman sabit olmamasıdır. Bazı durumlarda hastaların günlük gereksinimi birkaç kat artabilir. Bu günlerde glukokortikoid dozu uygun şekilde artırılmaz ise hasta aniden akut adrenal krize girebilir. Buna karşın hastaların adrenal krize girme olasılığını azaltmak amacı ile sürekli yüksek doz

glukokortikoid verilmesi hastada Cushing sendromuna yol açar. Bu nedenle glukokortikoid gereksinimi arttığı günlerin tespit edilmesi ve o günlerde uygun doz değişikliği yapılması gerekir.

Fizyolojik stres durumlarında stresin şiddetine göre glukokortikoid gereksinimi değişir. Minör stres durumlarında (Tablo 3) gereksinim 2-3 kat artarken, şiddetli stres durumlarında gereksinim 5-10 kat artabilir. Majör stres durumlarında uygun görülen dozda glukokortikoid replasmanı hekimler tarafından yapılmalıdır. Herkesin yaşamında sıkça karşılaştığı minör stres durumlarında ise hastaların sağlık kuruluşuna başvurmaları beklenmez. Hastalar bu konuda eğitilip gerekli doz değişikliğini kendilerinin yapması önerilir. Üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları, diş çekimi, kesi, düşme gibi minör travmalar, ishal, bulantı, kusma durumları gibi pek çok durum minör stres olarak kabul edilir. Bu günler içerisinde hastanın kullandığı glukokortikoid dozunu 2-3 kat artırması önerilir. Buna rağmen adrenal yetmezlik semptomları kontrol altına alınamıyorsa gecikmeden sağlık kuruluşuna başvurması önerilir. Kaza, travma gibi nedenlerle şuur kaybı durumlarında gecikilmeden tedavisine başlanması için hastalık durumlarını bildirir kolye, künye veya kart taşınmalıdır.

Tablo 3. Minör fizyolojik stres durumları

- Basit enfeksiyonlar
- Minör travmalar
- Diş çekimi
- İshal
- Bulantı-kusma durumları
- Aşırı terleme
- Yoğun spor
- Yoğun mental stres
- Endoskopi/lavman

KAYNAKLAR

1. Primer Adrenal Yetmezlik (Addison Hastalığı). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:97-103.

73. BÖLÜM

TİROİD HASTALIKLARINDA BELİRTİLER

Dr. Erdinç Ertürk

TİROİD HASTALIKLARINDA BELİRTİLER

Tiroid bezi hastalıklarında belirtileri lokal ve sistemik belirtiler olmak üzere 2 ana başlıkta toplayabiliriz (Tablo 1). Lokal belirtiler tiroid bezindeki hastalığın boyun bölgesinde oluşturduğu semptom ve bulgulardır. Tiroid bezinin büyümesi ile dışarıdan görülür hale gelmesi veya muayenede palpe edilmesi durumuna guatr adı verilir. Palpasyonda tiroid parankimi dışında bir dokunun palpe edilmesi tiroid nodülü olarak adlandırılır. Guatr ve tiroid nodülü tiroid bezi muayenesinde çok sık karşılaşılan bulgulardır. Nodülün ele gelmesi, karşidan görünür bir kitle olması dışında çok büyümesi durumunda baskı belirtilerine sebep olabilir. Retrosternal büyüyen nodüllerde nefes darlığı, hava açlığı gibi semptomlar daha belirgindir. Çok büyüdüğünde juguler vane baskı ile venöz konjesyona, N. laringeus inferiyora baskı ile ses kısıklığına yol açabilir. Tiroid bezinde ağrı, hassasiyet, ısı artışı ve kızarıklık gibi enfeksiyon ile ilgili semptomlara ise daha nadir karşılaşılr.

Tiroid bezi hastalıklarında tiroid bölgesi ile ilgili lokal bulgular dışında sistemik semptomlar görülür. Sistemik etkiler tiroid hormonlarının fazlalığı veya yetersizliği ile ilgili semptomlardır. Tiroid hormonu yetersizliği ile oluşan klinik duruma hipotiroidi ve hormon fazlalığı ile oluşan klinik duruma hipertiroidi/tirotoksikoz adı verilmektedir.

Tablo 1. Tiroid hastalıklarında belirtiler

Lokal belirtiler	Sistemik belirtiler
<ul style="list-style-type: none">• Tiroid bezinin büyümesi (guatr)• Tiroid bezi içinde kitle palpe edilmesi (nodül)• Tiroid bezinde ağrı, hassasiyet, ısı artışı, kızarıklık• Tril/üfürüm	<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidi• Hipertiroidi

TİROİD BEZİNİN FİZİK MUAYENESİ

Tiroidin muayenesinde önce karşidan tiroid bölgesine bakılmalıdır. İnspeksiyon yeterli ışık kaynağı altında yapılmalı, hasta yutkundurularak trekea hareketi ile tiroid bezi değerlendirilmelidir. Tiroid bezinin palpasyonla muayenesi hastanın ön tarafından veya hastanın arka tarafından yapılabilir. Önden muayenede baş ve birinci parmak ile arkadan muayenede ise birinci, ikinci ve üçüncü parmaklar ile tiroid parankimi palpe edilir. Muayene edilen tarafın karşı tarafından hafif baskı uygulanarak muayene edilen tarafa doğru bez ittilir. Diğer elin parmakları ile hafifçe sıvazlanarak tiroid parankimi ve varsa nodüller hakkında muayene özellikleri saptanmaya çalışılır. Palpasyon sırasında hastanın başının hiperekstansiyonda veya fleksiyonda olmaması, nötr pozisyonda olması gerekir. Palpasyon sırasında hasta yutkundurulup treakenin hareketi sırasında tiroid bezinin alt ucu palpe edilmelidir. Tiroid bezinin palpasyonu ile tiroid bezinin boyutu, kıvamı, homojen olup

olmadığı, hassasiyeti, çevre dokulara yapışıklığı, thril oluşturabilecek bir kanlanma artışı olup olmadığı, kitle olup olmadığı, kitlenin özelliklerine bakılır. Tiroid bezinin büyüklüğü kişinin başparmak distal falanksı kadar ve kıvamı kulak memesi kıvamında olması beklenir. Büyük nodülleri olan hastalarda trekeanın bir tarafa itilip itilmediği, ses kısıklığı yapıp yapmadığı, venöz dolaşım bozukluğu yapıp yapmadığı araştırılır.

Tiroid bezinin fizik muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon dışına oskültasyon da yapılabilir. Hipertiroidi durumlarında tiroid bezinin kanlanmasının aşırı derecede artmasına bağlı olarak palpasyonla thril, oskültasyonla üfürüm saptanabilir. Venöz dolaşım baskısı “Pamberton belirtisi” adlı muayene manevrası ile belirgin hale getirilebilir. Hasta kollarını yukarı kaldırıp bir süre beklediğinde yüzde konjesyonun belirgin arttığı görülür ise Pamberton bulgusu vardır denilir.

GUATR TANIMI VE SINIFLAMASI

Tiroid bezinin normal boyutundan daha büyük olması durumuna guatr adı verilir. Tiroid bezinin sadece boyut olarak büyüdüğünü tanımlar, fonksiyonu hakkında bilgi vermez. Tiroid bezi boyutları ortalama 4x2x1 cm kadardır. Erişkin erkeklerde 20 mL, kadınlarda 15 mL olarak kabul edilir. Palpasyon ile veya görüntüleme yöntemleri ile daha büyük saptanması durumunda hastada guatr olduğuna karar verilir. Bezin morfolojik olarak büyümesi çevre dokulara yaptığı baskıya bağlı olarak farklı semptomlara sebep olabilir (Tablo 2). Boyunda daralma, baskı, düğümlenme, yabancı cisim hissi oluşabilir. Sırtüstü yattığında veya efor sonrasında bu yakınmaları şiddetlenebilir. Hastalar boyununu saran boğazlı kazak, kravat veya dar yakalı giysilerden kaçınırlar. Çok büyük guatrı olan hastalarda özellikle retrosternal alana uzanan guatrlı hastalarda hava açlığı özellikle egzersiz ile şiddetlenebilir. Venöz sisteme baskı yüzde kızarıklığa, rekürren sinire baskı ses kısıklığına yol açabilir.

Tiroid muayenesi sonrasında guatr evrelenerek kaydedilmelidir. Tiroid bezi palpe edilmiyor, görülüyor ise Evre 0, guatr dışarıdan görülüyor ancak büyümüş olarak palpe ediliyorsa Evre 1a, baş hiperekstansiyonla iken görülebiliyorsa Evre 1b, yakından gözle kolayca farkediliyorsa Evre II, karşıdan dikkati çekecek kadar büyük ise Evre III, çok daha büyük olduğu durum Evre IV olarak derecelendirilmelidir.

Tablo 2. Guatra bağlı yakınmalar

- Boyunda daralma hissi
- Basınç hissi
- Düğüm ve yabancı cisim hissi
- Yakınmaların sırtüstü yatarken artması
- Yutkunmada takılma hissi
- Globus hissi
- Boğazlı kazak, kravat veya dar yakalı giysilerden kaçınma
- Boyun çevresinin ve yaka genişliğinin artması
- Boynun dokunmaya karşı hassas olması
- Bedensel egzersiz sırasında hava açlığı
- Yüzde kızarıklık
- Ses kısıklığı

GUATR TIPLERİ

Bir hastada guatr saptandığında guatrı tanımlarken genellikle 2 özellik kullanılarak ile tanımlanır. Birincisi guatrın nodüler mi yoksa difüz mü olduğu, ikinci de toksik mi nontoksik mi olduğudur. Tiroid bezi büyüdüğü saptanan hastada palpasyon ile nodül olup olmadığı, klinik bulgular ile tirotoksik bulguları olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu kriterler göz önünde alındığında 4 tip guatr tanımlaması ortaya çıkar. Difüz nontoksik guatr, nodüler nontoksik guatr, toksik difüz guatr, toksik nodüler guatr.

• Difüz guatr

Difüz nontoksik guatr “basit guatr” olarak da tanımlanmaktadır. Hastada nodül yoktur ve klinik olarak ötiroidiktir. Bez boyutları palpasyon ile veya ultrasonografi ile değerlendirme sırasında büyüdüğü tespit edilmiştir. Çok büyüdüğünde ve özellikle sternum arkasına doğru büyüdüğünde çevre dokulara baskı bulguları gözlenebilir. En sık sebebi iyot eksikliğidir. Tüm dünyada yaygın görülen bir sorundur. İyot eksikliğinin toplumlarda görülme oranı çok değişkenlik gösterir. Erişkin popülasyonda %5 oranından daha fazla kişide difüz guatr görülmesi durumuna “endemik guatr” adı verilmektedir. İyot deniz ürünü dışındaki besinlerde miktarı çok düşüktür. Bu nedenle deniz ürünü tüketmeyen topluluklarda diğer besinlerle iyot gereksinimi karşılanamaz. Gelişmiş ülkelerde sıklıkla sofraya tuzu olmak üzere bazı besinler iyottan zenginleştirilerek iyot eksikliği sorunu büyük oranda ortadan kaldırılmıştır. İyot eksikliği guatr dışında başka sorunlara da yol açabilir. İyot eksikliği olan gebeliklerde erken veya geç düşük, perinatal mortalite ve yenidoğan hipotiroidi oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. İyot eksikliği olan toplumlardaki çocuklarda gelişme geriliği daha fazladır. Yapılan araştırmalar iyot eksikliği olan toplumların entelektüel kapasitelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde difüz guatr dışında multinodüler guatr görülebilir olasılığı da daha fazladır. Nontoksik multinodüler guatrlı hastalarda çok uzun yıllar sonrasında toksik multinodüler guatr gelişme gözlenebilir.

İyot eksikliği dışında kronik tiroiditlere bağlı, uzun süreli guatrajen kullanımına bağlı da difüz nontoksik guatr gözlenebilir. Özellikle Hashimoto hastalığına bağlı tiroid bezinde difüz büyüme çok sık karşılaşılan bir durumdur. Tiroid bezine karşı otoantikör saptanan kişilerin tiroid fonksiyonları normal olsa bile difüz guatr görülme olasılığı yüksektir. En sık kronik tiroidit sebebi otoimmünite olsa da başka etiyolojik sebepler de kronik tiroidit sebebi olabilir. Difüz guatr saptanan kişilerin tiroid fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Graves hastalığında da difüz guatr gözlenir. Bu hastalarda serum tiroid hormonu seviyeleri yüksek olduğu için tirotoksik kliniği gözlenir. Graves hastalığı “difüz toksik guatr” olarak sınıflandırılır. Graves hastalığı dışında tirotoksik yapan TSH salan adenom, subakut tiroidit gibi durumlarda da difüz büyüme ile birlikte tirotoksik gözlenebilir.

• Nodüllü guatr

Diğer guatr tipi nodüllü guatrlardır. Tiroid nodülü toplumda çok sık karşılaşılan bir durumdur. Nodüllü guatrların yaklaşık %5 kadarı toksik diğerleri nontoksik nodüler guatr hastasıdır. Nodüllerin büyük çoğunluğu benign, %3-5 kadarı maligndir. Malign nodüllerde tedavi kararı genellikle total tiroidektomidir. Bu şekilde tedavi edilen hastalarda çok sıklıkla küratif sonuç elde edilir. Benign tiroid nodülleri ise genellikle hastaya zarar vermeyecek şekilde stabil

kalırlar. Nodüllü bir hastada benign malign ayırımı iyi yapılmalıdır. Malignite olasılığı yüksek olanlar gecikilmeden opere edilmeli, benign lezyonlarda ise operasyondan kaçınarak hasta operasyon risklerinden korunmalıdır. Benign nodüllerde etkin bir tedavi yaklaşımı olmadığı için genellikle sadece izlem yeterlidir.

TIROİD DİSFONKSİYONLARI

Tiroid hormonu kişinin hem nörolojik hem de bedensel gelişiminde çok etkili bir hormondur. Özellikle yeni doğan ve çocukların gelişmesinde çok önemlidir. Tiroid hormonu reseptörü tüm hücrelerde bulunur. Erişkinlerde tiroid hormonu azlığı veya fazlalığı durumunda tüm sistemlerde semptomlar görülebilir.

Serumda tiroid hormonu seviyesinin normalin üzerine çıkması ile oluşan klinik duruma “tirotoksikoz” adı verilmektedir. Kandaki tiroid hormonunun kaynağı tiroid bezidir. Tiroid bezinin aşırı uyarılmasını sağlayan artmış TSH hormonuna veya daha sık olarak sık karşılaşılan otoantikör olan TSH reseptör antikoru tirotoksikoza yol açabilir. Tiroid bezinin otonom çalışan nodülleri, tiroid bezinin haraplanmasına yol açan tiroidit durumları kanda tiroid hormonunun artmasına bağlı olarak tirotoksikoza yol açabilirler. Kullanılan tiroid hormonu ilacının yüksek dozda alınması da sık karşılaşılabilen tirotoksikoz nedenleri arasındadır.

Serumda tiroid hormonu seviyesinin normalden düşük olması ile oluşan klinik tablonun adı “hipotiroidi”dir. En sık sebebi Hashimoto hastalığı adı verilen hastalıktır. Bu hastalıkta da etiyojji otoimmünedir. Tiroid peroksidaz veya antitiroglobulin antikörler tiroid bezinde fonksiyon kaybına yol açabilirler. Daha sonra en sık karşılaşılan hipotiroidi sebepleri iyatrojenik sebeplerdir. Radyoaktif iyot tedavisi, tiroidektomi operasyonları sık uygulanan tedavilerdir.

• Tirotoksikoz/hipertiroidi

Kanda tiroid hormonu seviyesinin artması ile oluşan klinik durumun adı “tirotoksikoz”dur. Tirotoksikoz hipertiroidiye bağlı olabileceği gibi hipertiroidisiz de olabilir. Tiroid hormonu artışı sebebi tiroid bezinden hormon sentezinin artışı ise “hipertiroidi” olarak adlandırılmaktadır. Hipertiroidisiz tirotoksikozlarda tiroid bezinde hormon sentezi artmamış, dışardan kullanılan ilaçlara bağlı veya tiroid bezinin destrüktif hastalıklarına bağlı olarak depolanan hormonun kana dökülmesi ile kanda tiroid hormonu seviyesi artmıştır.

Tirotoksikoz durumunda tüm sistemler ile ilgili belirtiler görülebilir (Tablo 3). En sık çarpıntı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, kilo kaybı ile karşılaşılır. Hastalarda iştah artması ve fazla yemelerine rağmen hızla gelişen kilo kaybı vardır. Hastanın fizik muayenesinde taşikardi, atriyal fibrilasyon, ince tremor, ılık nemli cilt saptanır. Hastalar sıklıkla kardiyak yakınmalar ile başvururlar. Kalp hızı artmıştır. Sinüzal taşikardi, atriyal fibrilasyon sık karşılaşılan ritm bozukluklarıdır. Özellikle sistolik kan basıncı yükseldiğinden nabız basıncı genişler. Anksiyete bozukluğu, panik atak, atriyal fibrilasyon ön tanılı hastalarda tirotoksikoz ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

Tablo 3. Tirotoksikozun belirtileri ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Çarpıntı• Sıcak intoleransı• Aşırı terleme• Kilo kaybı (iştah artışı)• Hiperaktivite, irritabilite• Halsizlik, çabuk yorulma• Diyare• Poliüri• Oligomenore• Kas güçsüzlüğü	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi• Atriyal fibrilasyon• Tremor• Guatr• Ilık, nemli cilt• Sistolik üfürüm• Nabız basıncının artması• Kas güçsüzlüğü• Göz kapağı retraksiyonu• Saçta incelme• Jinekomasti

– Tirotoksikoz tanısı

Tirotoksikoz tanısı serum tiroid hormonlarının yüksek bulunması ile konulmaktadır. Özellikle tiroksin ve/veya triiyodotironin seviyesinin serbest fraksiyonlarının yüksek bulunması tirotoksikoz tanısı koydurur. Tiroid hormon artışının negatif feed-back etkisine bağlı olarak serum TSH seviyesi ölçülemeyecek düzeyde baskılı olur. TSH seviyesinin baskılı hale gelmesi serum tiroid hormonu seviyelerinin yükselmesinden önce saptanır. Tüm tirotoksikozlarda serum TSH seviyesi baskılıdır. Sadece çok nadiren görülen hipofizdeki TSH salan adenom durumunda serum TSH seviyesi baskılı değildir. Bu nedenle serum TSH seviyesinin baskılı olması tiroid hormonu düzeylerinden daha hassas olarak tirotoksikoz tanısında kullanılmaktadır. Serum TSH düzeyi baskılı olmasına rağmen serum tiroid hormonu seviyelerinin normal olması durumuna “subklinik tirotoksikoz” adı verilir.

– Tirotoksikoz nedenleri

Tirotoksikoz yapan hastalıkları hipertiroidiler ve hipertiroidisiz tirotoksikozlar olarak 2 başlık altında toplamak gerekir (Tablo 4). Tüm tirotoksikozlu hastalarda %80-90 oranında sebep hipertiroidiler ve bunların %60-70 kadarını Graves hastalığı oluşturmaktadır. Toksik multinodüler guatr ve toksik adenom daha sonra en sık görülen tirotoksikoz sebepleridir.

Tablo 4. Tirotoksikozun belirtileri ve bulguları

Hipertiroidiler	Hipertiroidisiz tirotoksikozlar
<ul style="list-style-type: none">• Graves Hastalığı• Toksik multinodüler guatr• Toksik adenom• TSH salan adenom• hCG salan tümörler• İyot fazlalığı (Jod-Basedow)• Fonksiyonel tiroid kanseri• Amiodarona bağlı tiroidit Tip 1• Gestasyonel tirotoksikoz	<ul style="list-style-type: none">• Subakut tiroidit• Sessiz tiroidit• Amiodarona bağlı tiroidit Tip 2• Radyasyon tiroiditi• Struma ovarii• Ekzojen tirotoksikoz (L tiroksin)

• Graves hastalığı

Graves hastalığı difüz toksik guatr olarak adlandırılmaktadır. Tiroid bezinin difüz hiperplazisine bağlı olarak aşırı hormon üretimi söz konusudur. Her yaşta görülebilmekle beraber daha sıklıkla orta yaş kadınlarda görülür. Hastanın fizik muayenesinde tiroid bezinde difüz büyüme yanında çarpıntı, aşırı terleme gibi tirotoksikozun sistemik belirtileri gözlenir.

Tiroid bezinde görülen hiperplazinin sebebi otoimmünitedir. TSH reseptör antikoru adı verilen otoantikolar tiroid bezini uyararak aşırı hormon üretmesine sebep olur. Graves hastalığında tiroid bezi ile ilgili lokal ve sistemik belirtiler yanında “tiroid oftalmopatisi” adı verilen göz bulguları da görülebilir. Tirotoksikoza yol açan otoantikolar retroorbital yağ dokusu, göz kasları veya konjonktiva ile reaksiyona geçerek gözde belirti ve bulgulara yol açabilir. Graves’li hastaların yaklaşık yarısında tiroid oftalmopati bulguları gözlenir. Hastalarda propitosis, konjonktivit, periorbital ödem, göz hareketlerinde kısıtlılık gibi çeşitli semptomlar gözlenebilir. Hastaların çoğunda hafif seyirli olsa da nadiren körlüğe gidecek düzeyde şiddetli olabilir. Graves tanısı tirotoksikozlu hastalarda difüz hiperplazinin veya TSH reseptör antikolarının gösterilmesi ile konur. Serum TSH seviyesi baskılı, serbest T4 ve/veya T3 seviyesi artmıştır. Radyoaktif iyot uptake ölçüldüğünde tiroid bezinde uptake artışı saptanır. Sintigrafik olarak tiroid bezinde difüz bir tutulum gözlenir. Hastaların %85-90 kadarında TSH reseptör antikoru yüksek saptanır.

• Toksik nodüler guatr

Tirotoksikoz yapan diğer büyük grup toksik nodüler guatr hastalığıdır. Bu grupta “toksik multinodüler guatr” ve “toksik adenom” olarak adlandırılan 2 farklı hastalık vardır. Toksik adenom tek bir nodülün otonomi kazanması sonucu aşırı hormon üretmesi ile oluşan hipertiroidi durumudur. Tiroid parankiminde hormon üretimi baskılanmıştır. Sintigrafide tipik olarak nodülün aktif olduğu buna karşın tiroid parankiminin baskılı olduğu görülür. Toksik adenom daha çok orta yaşlarda görülen bir hastalıktır. Toksik multinodüler guatr ise çok sıklıkla ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Çok uzun yıllardır var olan büyük benign nodüllerin zamanla otonomi kazanması ile oluşan klinik durumdur. Tek bir nodülde değil çok sayıda nodülde alanlar halinde aktivite artışı gözlenir. Parankimin baskılı olup olmadığı ayırtedilemez. Bu hastalarda genellikle tirotoksikoz belirtileri siliktir veya uzun sürede daha belirgin hale gelmiştir. Çok büyük nodülleri olan hastalarda nodüllerin baskı semptomları eşlik edebilir.

• Hipotiroidi tanısı

Serum tiroid hormon seviyesinin çok düşük olması ile oluşan klinik durumun adı hipotiroididir. Tiroid hormon yetmezliğinde tüm sistemler ile ilgili belirtiler görülebilir (Tablo 5). Başlangıç döneminde sıklıkla görülen halsizlik, soğuk intoleransı, çabuk yorulma, cilt kuruluğu, kabızlık, eklem ağrıları gibi tipik olmayan semptomlarla başladığından tanı hemen akla gelmeyebilir. Uzun süre tedavisiz kaldığında ciddi nörolojik ve metabolik komplikasyonlara yol açabilir. Yavaş gelişen bir hastalık olduğundan ve toplumda çok sık görüldüğünden klinik şüphe olmasa bile 50 yaşından sonra herkes hipotiroidi yönünden taranmalıdır. Guatrı olanlarda, ailesinde hipotiroidisi olanlarda hipotiroidi olasılığı göz ardı edilmemelidir. Anksiyete, depresyon, demans gibi tanılar ile tedavi alan hastalarda mutlaka tiroid hormon düzeyleri kontrol edilmelidir.

Tablo 5. Hipotiroidi belirtileri ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Halsizlik• Cilt kuruması• Soğuk intoleransı• Eklem ağrısı• Kabızlık• Saç dökülmesi• Kilo artışı• Nefes darlığı• Ses kalınlaşması• Menoraji-oligomenore• Parestezi• Kişilik değişikliği• Hafıza, algılama azalması• İşitme azlığı	<ul style="list-style-type: none">• Kuru, kaba, soluk cilt• Puffy yüz-eller• Difüz saç dökülmesi• Bradikardi• Makroglossi• Periferik ödem• Periorbital ödem• DTR gecikmesi• Karpal tünel sendromu• Plevral-perikardiyal efüzyon• Hipertansiyon• Somnolans

Hipotiroid tanısı kandaki tiroid hormonu seviyesinin düşük bulunması ile konulur. Ancak serum tiroid hormonu seviyeleri normalin altına inmeden çok önce tiroid hormonlarının negatif feed-back etkilerinin azalmasına bağlı olarak serum TSH seviyesi yükselmeye başlar. Bu nedenle hipotiroidiyi tespit etmek açısından serum TSH seviyesi daha hassas bir tetkiktir. Bir kişide serum TSH seviyesinin yüksek bulunması hemen her zaman primer hipotiroidi tanısı için yeterlidir. Serum TSH seviyesi yüksek tiroid hormonu seviyeleri normal saptanan durumlar “subklinik hipotiroidi” olarak adlandırılır. TSH yüksekliğine sebep olabilen TSH salan adenom ve tiroid hormonu direnci durumları çok nadiren karşılaşılan durumlardır.

– Hipotiroidi yapan hastalıklar

Hipotiroidi saptanan kişilerde hipotiroidi etiyolojisi araştırılmalıdır. En sık neden otoimmüniteye bağlı gelişen Hashimoto hastalığıdır. Hashimoto hastalığı dışında hipotiroidi yapan en sık sebepler tiroid operasyonu veya radyoaktif iyot tedavisi gibi iyotrojenik sebeplerdir. Diğer hipotiroidi nedenleri ile nadiren karşılaşılır. Eğer bir kişide tiroid operasyonu veya radyoaktif iyot tedavisi anamnezi yok ise tanı büyük olasılığı Hashimoto hastalığıdır. Tiroid hormonları düşük bir kişide tiroid peroksidaz ve/veya tiroglobulin antikörlerinin saptanması Hashimoto hastalığı tanısı koydurur.

Hashimoto hastalığı en sık karşılaşılan otoimmün hastalıktır. Toplumda %1-3 arasında Hashimoto hastası vardır. Yaş ilerledikçe Hashimoto hastalığı görülme olasılığı %5’i bulur. İleri yaş kadınlarda çok sık karşılaşılan bir hastalıktır. Ailesinde bulunanlarda çok daha sıktır. Anne-kız hastalığı olarak tanımlanabilmektedir. Sessiz bir başlangıcı ve nonspesifik semptomları olduğu için hiçbir yakınması olamasa bile 50 yaşında sonra herkese yılda bir kere serum TSH ölçümü ile hipotiroidi taraması yapılmasında yarar vardır. Kuvvetli aile anamnezi olanlarda 30 yaşından itibaren tarama yapılması önerilmektedir. İleri yaşlarda görülen Alzheimer, demans, anksiyete, kalp yetmezliği gibi durumlarda tedavi öncesi hipotiroidi araştırması yapılmalıdır.

Tablo 6. Hipotiroidi nedenleri

- | |
|---|
| <p>- Primer (tiroid bezinden kaynaklanan)</p> <ul style="list-style-type: none">• Otoimmün: Hashimoto tiroiditi• İyatrojenik: radyoiod tedavi, tiroidektomi, radyasyon• İlaçlar: iyot, amiodarone, lityum, antitiroidler, interferon• Konjenital: agenezi, dishormonogenez• İyot eksikliği• İnfiltratif hastalıklar: amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz• Sessiz tiroidit, subakut tiroidit <p>- Sekonder (hipofiz bezinden kaynaklanan)</p> |
|---|

TİROİD HASTALIKLARI TANISINDA SIK KULLANILAN TETKİKLER

Tiroid bezi hastalıklarında tanı için birçok tetkik yapılmaktadır (Tablo 7). Tiroid bezi fonksiyonunu değerlendirmek için serum TSH ve tiroid hormonu ölçümleri yapılmalıdır. Tiroid disfonksiyonunu göstermede en hassas laboratuvar yöntemi serum TSH ölçümüdür. Tiroid hormonu serum seviyesinin değişimine göre negatif feedback etki ile serum TSH seviyesi geometrik bir değişim gösterir. Bu nedenle hipotiroidi durumunda serum TSH seviyesi çok yüksek, tirotoksikoz durumunda serum seviyesi çok düşük düzeylerde bulunur. Hipotiroidi ve tirotoksikoz tanısı için serum TSH ölçümü çok hassas olarak kullanılmaktadır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif olasılığı düşük bir tetkiktir. Serum TSH ölçümü ile birlikte tiroid hormonu düzeyinin ölçülmesi tiroid disfonksiyonu olup olmadığına karar vermek için genellikle yeterlidir. Tiroid hormon seviyelerini değerlendirmek için serbest fraksiyonlarının ölçümü tercih edilir. Tiroid hormonlarını serumda taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayıcı globulin ve albümin düzeylerinin azaldığı veya arttığı durumlarda total T4 veya total T3 ölçümleri hatalı olarak düşük veya yüksek bulunabilir. Hatalı sonuç olasılığı nedeni ile günümüzde yaygın olarak total hormon düzeyleri değil, serbest hormon ölçümleri kullanılmaktadır. Serbest T3 ölçümünün hipotiroidi ve tirotoksikoz durumlarında hatalı sonuç olasılığı daha fazla olduğu için gerekli olduğunda nadiren kullanılır.

Tiroid bezi hastalıkları tanımlarının konulmasında çok sıklıkla bezin görüntülenmesi gerekli olabilmektedir. Tiroid bezinin hem morfolojik ve hem de fonksiyonel görüntülenmesi elde edilebilmektedir. Tiroid bezi morfolojisi en hassas olarak ultrasonografi ile değerlendirilir. Tomografi, manyetik rezonans gibi daha komplike görüntüleme yöntemleri, ehil ellerde yapılan ultrasonografi kadar tiroid morfolojisi hakkında bilgi vermez. Ultrasonografi hem tiroid parankiminin sağlıklı olup olmadığını hem de kanlanmasını gösterir. Ayrıca tiroid ultrasonografisi nodül varlığında nodülün malign veya benign olma olasılığını ayırtedilmesini en iyi sağlayan görüntüleme yöntemidir.

Tiroid bezi fonksiyonel görüntüsü elde edilebilen nadir organlardandır. İyot-131 veya radyasyon etkisi daha az olduğu için sıklıkla kullanılan teknesyum-99 damardan verildikten sonra gamma kamera ile tiroid üzerinden yapılan tarama ile elde edilen görüntü kullanılır. Tiroid parankiminin iyot uptake yapıp yapmadığı, hangi alanlarının aktivitesi gösterip göstermediği tespit edilir. Tiroid nodülü var ise nodülün aktif (sıcak) olarak iyot tuttuğu veya tutmadığı (soğuk) tiroid sintigrafisi ile tespit edilebilir.

Bunlar dışında tiroid otoantikörlerinin tayini tiroid hastalıklarında sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Tiroid hastalığı saptanmış kişilerde etiolojinin tayin edilmesi için yapılmaktadır. Tirotoksikoz tanısı konulan hastada TSH reseptör antikör saptanması ile Graves tanısı doğrulanmış olur. Hipotiroidi tanısı konulan hastalarda tiroid peroksidaz ve/veya antitiroglobulin antikör saptanmış olması etiolojinin Hashimoto olduğunu gösterir.

Tiroid bezi hastalıklarında çok sık kullanılan diğer bir yöntem tiroid ince iğne biyopsisi adı verilen tetkiktir. Hemen her zaman tiroid nodülünde benign/malign ayırımı yapmak için kullanılır. Aspirasyonda doku olmadığı ve sadece hücre alındığı için sitolojik bir yöntemdir. Patolojik değerlendirmede doku yoktur. Sadece hücrenin nükleer ve sitoplazmik değişiklikleri değerlendirilir. Tiroid nodüllerinin benign malign ayırıcı tanısını yapmada en güvenilir altın standard yöntemdir. Değerlendirme için uzmanlık gerektiren bir tetkik yöntemidir. Uzman değerlendirmesi durumlarında tiroid nodüllerinde hassasiyeti %90'ı aşar.

Tablo 7. Tiroid bezi hastalıkları tanısında sık kullanılan tetkikler

<ul style="list-style-type: none">- Fonksiyonel değerlendirme• TSH• Serbest T4 (Serbest T3)• Sintigrafi- Morfolojik değerlendirme• Ultrasonografi- Etiyolojik tanıya yönelik• Otoantikörler• İnce iğne aspirasyon biyopsisi
--

KAYNAKLAR

1. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve değerlendirilmesi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:1-13.
2. Ötiroid diffüz guatr. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:120-5.
3. Tiroid ultrasonografisi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:126-42.
4. Tiroid hastalıklarında ince iğne aspirasyon biyopsileri. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:155-62.

GİRİŞ

Kolesterol, hücre membranının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda, steroid hormonlarının sentezinde kullanılan çok önemli bir lipiddir. Lipoproteinler, kolesterol, trigliserid (TG) ve yağda eriyen vitaminlerin dokulara taşınmasını sağlayan moleküllerdir. Çeşitli büyüklükte, yuvarlak hidrofobik elemanlardır. TG'ler şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinde (VLDL) çoğunlukta, kolesterol esterleri ise düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) başlıca çekirdek lipididir. Apolipoprotein B (Apo B) ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını vasküler intimayla temas ederek karşılar. Sağlıklı bir insanda diyetle alınan lipidler pasif difüzyon veya spesifik taşıyıcılar aracılığı ile enterositlere taşınarak şilomikron adı verilen TG açısından zengin büyük lipoproteinler halinde paketlenirler. Dolaşımdaki şilomikronlar lipoprotein lipaz enzimi aracılığı ile yağ dokusuna, iskelet kasına ve diğer dokulara enerji açısından zengin serbest yağ asitleri sağlarlar. Lipoliz ile ortaya çıkan şilomikron kalıntıları ise LDL reseptörü aracılığıyla karaciğer tarafından alınır. Bu lipidler ise karaciğerden kana VLDL olarak salınır. VLDL'lerden gelen triaçilgliseroller plazmada lipoprotein lipaz enzimi tarafından hidrolize edilir ve kalpte ve iskelet kasında yakıt olarak kullanılır veya adipositler içinde depolanır. Zamanla barındırdığı triaçilgliserolleri azalan VLDL'lerin lipoprotein yüzey katmanının bir kısmı da HDL'lere transfer olur ve geriye kalan kısmı ile orta derece dansiteli lipoproteinler (IDL) oluşur. IDL'lerin yaklaşık %90'ı lipolize uğrayarak LDL'ye dönüştürülür, geri kalanı ise karaciğer tarafından temizlenir. LDL kandaki major kolesterol taşıyıcı olarak görev alır. HDL karaciğer ve barsak hücrelerinde sadece apolipoprotein içerek şekilde sentez edilir ve periferden karaciğere direkt veya indirekt mekanizmalar aracılığı ile kolesterolü geri taşımakla görevlidir.

Dislipidemi genetik veya sekonder nedene bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi bazen de altta yatan bir neden saptanamamaktadır. Ailesel formlar "Fredrickson" sınıflandırmasına göre beş tiptir:

1. Tip I (şilomikronemi sendromu): yüksek TG seviyeleri
- 2a. Tip II a (ailesel hiperkolesterolemi): yüksek kolesterol seviyeleri
- 2b. Tip II b (ailesel kombine hiperkolesterolemi): yüksek kolesterol ve TG seviyeleri
3. Tip III (ailesel disbetalipoproteinemi): yüksek kolesterol ve TG seviyeleri
4. Tip IV (ailesel hipertrigliseridemi): yüksek TG ve ürik asit seviyesi, ateromlar
5. Tip V (hiperprobetalipoproteinemi): yüksek TG seviyesi

Ailesel hiperkolesterolemi sendromu kusurlu LDL alım veya bırakılmasında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu genler; LDL-reseptörünü kodlayan LDLR geni, Apo B'yi kodlayan APOB geni, LDL reseptör adaptör proteini kodlayan LDLRAP1 geni, PCSK9 proteinini kodlayan PCSK9 geni.

Ailesel (famiyal) hiperkolesterolemilerin homozigot veya heterozigot formları görülebilir. Homozigot formları nadir görülürken, heterozigot formlarının toplumda 1/500 ile 1/200 arasında değişen sıklıkta bulunabileceği bilinmektedir. Ailesel hipertrigliseridemiler ve ailesel kombine hiperlipidemiler görülebilir. Hipertrigliseridemi primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Primer hipertrigliseridemileri, lipoprotein lipaz eksikliği, endojen ve mikst lipemiler, ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel disbetalipoproteinemi oluşturur. Sekonder nedenler arasında, diabetes mellitus, üremi, hipotiroidi, glukojen depo hastalıkları, hipopituitarizm ve akromegali, nefroz, nonalkolik karaciğer hastalığı, hiperkortizolemi, egzojen östrojenler, alkol, ilaç kullanımları (tiyazidler, beta blokerler, östrojenler, glukokortikoidler) sayılabilir. Lipoprotein lipaz eksikliği şilomikron ve TG düzeylerinin yüksek olması, VLDL düzeylerinde orta düzeyde yükseklik olması ile karakterizedir. Bu hastalarda hepatosplenomegali, dalak infarktı, hipersplenizm, epigastrik ağrı, akut pankreatit, erüptif ksantomlar görülebilir. Bu hastalar genellikle obez değillerdir. Östrojenler VLDL'nin hepatik üretimini uyararak lipemiyi arttırmırlar. Tedavide en önemli basamak diyet düzenlenmesinin yapılmasıdır. Yağda eriyen vitaminler ve omega 3 tedavide kullanılabilir. Endojen ve karışık lipemilerde, var olan genetik bozukluk sonucu VLDL'nin ya üretim artışı ya da atılımında azalma olur. Bunun sonucunda VLDL ve şilomikronlarda artış görülür. VLDL salgılanmasını arttıran diyabet, obezite, alkol kullanımı gibi durumlar hipertrigliserideminin kötüleşmesine neden olur. Hastaların çoğunda santral obezite, insülin direnci görülür. Hipertrigliserideminin derecesine bağlı erüptif ksantomlar, lipemia retinalis, akut pankreatit görülebilir. Hastalarda ayrıca hiperürisemi, hipertansiyon ve düşük HDL düzeyleri saptanabilir. Tedavide diyet düzenlemesi yanı sıra alkol kullanımı gibi durumu ağırlaştıracak faktörlerde değerlendirilmelidir. Tedavide fibratlar ve niasin kullanılabilir. Ailesel kombine hiperlipidemi nüfusun %1-2'i etkileyen, VLDL'nin aşırı üretiminin olduğu bir dislipidemidir. Hem VLDL hem LDL artmış olabilir. Sadece VLDL veya sadece LDL artmış olabilir. Etkilenen çocuklarda hiperlipidemi vardır, çocuk obez ise hipertrigliseridemide bulunabilir. Hastalarda ksantelazma görülebilir, koroner arter hastalık riski artmıştır. Tedavide diyet düzenlenmesi yapılmalıdır. Statinler, TG yüksekliği eşlik ediyorsa fibratlar veya niasin kullanılabilir. Ailesel disbetalipoproteinemide ApoE için genetik bir defekt nedeniyle VLDL ve şilomikron kalıntılarının birikimi; TG'den zengin lipoprotein kalıntılarının hepatik emiliminde ortaya çıkan bozukluktur. Bu kalıntı parçacıkları kolesterol esterleri bakımından zengindir, buda serumdaki kolesterol düzeyinin TG kadar yükselmesine neden olabilir. VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün bozulması nedeniyle LDL azalmıştır. Genomik DNA'da E3 ve E4 alellerinin yokluğu tanıyı teyit eder. Klinik genellikle 20 yaş üzerinde ortaya çıkar. Hastalar genellikle obezdir ve bozulmuş glukoz toleransları mevcuttur. Tüberöz veya tüberoerüptif ksantomlar, planar ksantomlar görülebilir, deri çizgileri turuncu renk alır. Koroner ve periferel damarlarda ateroskleroz mevcuttur. Tedavide diyet düzenlemesi, kilo kontrolü yapılmalıdır. Fibrat ve niasin tedavileri ve bazı hastalarda redüktaz inhibitörleri kullanılabilir. Primer hiperkolesterolemiler, ailesel hiperkolesterolemi, ailesel kombine hiperlipidemi, lipoprotein a hiperlipoproteinemi, ailesel ligand defektif Apo B100, kolesterol 7alfa hidroksilaz eksikliği olarak sayılabilir. Sekonder hiperkolesterolemi nedenleri arasında obezite, hipotiroidi, nefrotik sendrom, Cushing sendromu, kolestaz, karaciğer yetmezliği, anoreksiya nevroza, akut intermitan porfiriya sayılabilir.

Dislipidemi genelde hiperlipidemi şeklinde görülür. Hiperlipidemiler ise hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi olarak ikiye ayrılır. Hem hiperkolesteroleminin hem de hipertrigliseridemini çok önemli sonuçları vardır. Ortak olarak söylenebilecek en önemli sonuç aterosklerozdur. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlar ortaya çıkarmasına neden olan birçok faktör vardır. Hiperkolesterolemisi olanlarda tendom ksantomları ve ksantalesmalar görülebilir. Hipertrigliseridemisi olan hastalarda erüptif ksantoma, lipemia retinalis, hepatosplenomegali, akut pankreatit gelişebilir.

Dislipidemi toplumda çok sık görülen bir durum olmasına karşın çoğunlukla asemptomatiktir. Cilt semptomları sadece homozigot bireylerde nadir olarak görülebilir. Dislipidemi aterosklerozun en önemli risk faktörüdür. Günümüzde halen en önemli ölüm nedeni olan koroner arter ve serebral arter hastalıklarına yol açabilir. Hiperlipidemi nedeniyle değerlendirilen bir hastada hiperlipidemi nedeni araştırılmalı, aterosklerozun hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, aile anamnezi, sigara ve alkol kullanımı gibi diğer riskleri değerlendirilmelidir. Ayrıca hastaların aterosklerozun anjina, efor dispnesi, klodikasyon, transiyel iskemik atak, gibi klinik bulguları da değerlendirilmelidir.

TANI

Dislipidemi tanısı kan lipid düzeylerinin ölçümü ile konulmaktadır. Ancak hastalar çoğu kez asemptomatik olduğundan ve dislipidemini varlığı kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önemli olup, dislipidemini düzeltilmesi ile kardiyovasküler hastalıklar önlenebileceğinden dislipidemi açısından tarama yapmak gerekir. Hipertansiyon veya diabetes mellitusu olan, sigara içen, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar yüksek risklidirler ve bunlar için lipid taraması yapılmalıdır. Standart olarak dislipidemi tanısı koyabilmek için en az 8-10 saatlik açlık sonrası kan örneği alınmalıdır.

Total kolesterol, TG, HDL düzeyleri ölçülür. LDL düzeyi direkt ölçülebileceği gibi, Freidewald formülü ile de ölçülebilir (Freidewald formülü (mg/dL cinsinden): $LDL = \text{total kolesterol} - HDL - (TG/5)$).

TG düzeyi 400 mg/dL'nin üzerinde bu formül kullanılmaz, bu durumda direkt LDL ölçümü yapılmalıdır.

Ailesel dislipidemiye bağlı bazı spesifik sistem bulguları dışında genelde fizik muayenede doğrudan dislipidemiye ait bir özellik saptanmaz. Daha çok dislipidemiye neden olan sekonder nedenlere ve dislipidemiye bağlı olarak gelişen başta kalp damar hastalıkları olmak üzere sekonder durumlara bağlı fizik muayene bulguları saptanmaktadır. Hastalarda obezite için boy, kilo ve gerekirse bel çevresi ölçülmeli, kan basıncı ölçülerek hipertansiyon varlığı araştırılmalıdır. Hipotiroidizm, Cushing sendromu, akromegali ve karaciğer ve böbrek yetmezliğini düşündürebilecek bulgular gözden kaçırılmamalıdır. Aşıl tendonu, el bileği ve dirsek tendonlarında ve metakarpofalangeal eklemlerde planar (düz veya hafif kabarık, sarımsı plaklar) veya tüberöz (eklemlerin ekstensör yüzeylerinde görülen ağrısız, tekli lezyonlar) ksantomlar LDL yüksekliğine bağlı olarak görülebilir. Ksantelezma ise göz kapakları ve çevresinde yer alan sınırları belirsiz gri sarı renkteki cilt altı lipid birikimlerine verilen addır. Erüptif ksantomlar (gövde, sırt, el-ayak, diz ve dirseklerde milimetrik boyutta deriden kabarık sarımsı lezyonlar) ise çok yüksek TG düzeyi olan hastalarda oluşabilir. Yine yüksek LDL düzeyine bağlı olarak kornea etrafında oluşan halka görünümü arkus kornea olarak isimlendirilmektedir. Bu bulgular ciddi hiperlipidemini ve bunun nedenini ailesel olduğunun

işaretleridir. Fizik muayenede bu bulguların varlığı dikkatle incelenmelidir. Bunun dışında kardiyovasküler sistem de ateroskleroza gösteren anormal üfürümler ve yağlı karaciğer hastalığı ve buna bağlı gelişen hepatomegali ve siroz bulguları da görülebilir.

Hiperlipidemili bir hastada yapılması gereken minimum tetkikler nedenlere yönelik olarak, açlık kan glukozu, serum kreatinin, tam idrar tetkiki, TSH, AST ve ALT ölçümü; komplikasyon değerlendirilmesi için EKG değerlendirilmesini kapsar.

TEDAVİ

Hiperlipidemisi olan bir hastada tedavi kararı hastanın ateroskleroz riskine göre ve hiperlipidemi derecesine göre verilir. Hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diğer lipoprotein anormallikleri ile birlikte LDL yüksekliği aterosklerozun en önemli nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavilerde hedef ilk olarak LDL yüksekliğinin kontrolünü sağlamaktır. Tedavi planlanan bir hastada aterosklerozun diğer risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Akut koroner sendrom yakınmaları olan, koroner kalp hastalığı saptanmış olanlar, diabetes mellitus hastaları, obezitesi olanlar, hipertansiyonu olanlar, sigara içenler, serum HDL düzeyi düşük olanlar, ateroskleroz aile öyküsü olanlar ateroskleroz açısından riskli kişilerdir (Tablo 1). Kişinin LDL düzeyi ve kardiyovasküler hastalık riski birlikte değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir. Çok yüksek LDL düzeyi (190 mg/dL) olup yaşam tarzı değişiklikleri ile düzelmeyorsa bu durumda da medikal tedavi başlanmalıdır. Hastalar klinik özellikleri göz önüne alınarak tedaviye karar vermek üzere Tablo 1’de gösterildiği gibi çok yüksek, yüksek, orta ve düşük riskli olarak 4 gruba ayrılırlar. Tedavi kararı için bu risk grupları kullanılarak hangi LDL düzeyinde tedavi başlanacağına karar verilir (Tablo 2).

Tablo 1. Tedavi kararı için kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırılması

Risk grubu	Tanım
Çok-yüksek riskli	- Belgelemiş aterosklerotik kalp ve damar hastalığı (ASKDH): klinik olarak var olan veya görüntüleme yöntemleri ile açıkça belirlenmiş olan - DM; hedef organ hasarı olan (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati) veya en az 3 major risk faktörü veya erken başlayan ve uzun süredir var olan (>20 yıl) T1DM - Şiddetli KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m ²) - 10 yıllık ölümcül risk için hesaplanmış SCORE puanı ≥ 10 - Aterosklerotik kalp ve damar hastalığı veya başka bir major risk faktörü ile birlikte olan ailesel hiperlipidemi
Yüksek riskli	- Belirgin derecede yüksek tek bir risk faktörü; TK >310 mg/dL, LDL >190 mg/dL veya kan basıncı $\geq 180/110$ mmHg - Diğer majör risk faktörleri olmayan ailesel hiperlipidemi hastaları - DM süresi ≥ 10 yıl veya başka bir ek risk faktörü olan ancak hedef organ hasarı olmayan DM - Orta derece KBH (eGFR= 30-59 mL/dak/1.73 m ²) - 10 yıllık ölümcül risk için hesaplanmış SCORE puanı ≥ 5 ve < 10 olanlar
Orta riskli	- DM süresi <10 yıl olan, diğer risk faktörleri olmayan genç hastalar (T1DM <35 yaş; T2DM <50 yaş) - 10 yıllık ölümcül risk için hesaplanmış SCORE puanı ≥ 1 ve < 5 arası olanlar
Düşük risk	- 10 yıllık ölümcül risk için hesaplanmış SCORE puanı < 1 olanlar

ASKH: aterosklerotik kalp hastalığı, DM: diabetes mellitus, KBH: kronik böbrek hastalığı, TK: total kolesterol.

Tablo 2. Tedavi kararı için kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırılması

10 yıllık ölümcül ASKH riski	Serum LDL düzeyi (mg/dL)					
	<55	56-69	70-99	100-115	116-190	>190
<%1, düşük riskli	Sağlıklı yaşam önerileri				Sağlıklı yaşam önerileri ile kontrol edilemezse ilaç düşün	Sağlıklı yaşam önerileri ile birlikte ilaç başla
%1-4 veya orta derece riskli	Sağlıklı yaşam önerileri			Sağlıklı yaşam önerileri ile kontrol edilemezse ilaç düşün		Sağlıklı yaşam önerileri ile birlikte ilaç başla
%5-9 veya yüksek risk	Sağlıklı yaşam önerileri		Sağlıklı yaşam önerileri ile kontrol edilemezse ilaç düşün	Sağlıklı yaşam önerileri ile birlikte ilaç başla		
>%10 veya çok yüksek risk	Sağlıklı yaşam önerileri	Sağlıklı yaşam önerileri ile kontrol edilemezse ilaç düşün	Sağlıklı yaşam önerileri ile birlikte ilaç başla			
Çok yüksek riskli olup sekonder koruma gereken	Sağlıklı yaşam önerileri ile kontrol edilemezse ilaç düşün	Sağlıklı yaşam önerileri ile birlikte ilaç başla				

ASKH: aterosklerotik kalp ve damar hastalığı.

Dislipidemide diyet ve kilo kontrolü çok önemlidir. Diyetteki özellikle sature yağ miktarı azaltılmalı, lif oranı, C ve E vitamini yeterli oranda alınmalıdır. Haftada en az 3.5 sa. olacak şekilde ve günlük seansların 30 dakikanın üzerinde olduğu orta yoğunlukta egzersiz, kan basıncı kontrolü ve sigaranın bırakılması önerilmelidir. Hipertrigliseridemisi olan hastaların özellikle basit karbonhidrat tüketimi kısıtlanmalı, sature yağ tüketimi azaltılmalı, alkol kullanımı kısıtlanmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri yapıldığı halde dislipidemi kontrol edilememişse farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Farmakolojik tedavide amaç istenilen LDL düzeyinin sağlanmasıdır.

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar şu şekilde sıralanabilir: statinler (hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz (HMG-CoA) enzim inhibitörleri), ezetimib, fibratlar (fibrat asit deriveleri), nikotinik asit (niasin), safra asidi bağlayıcılar (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam), omega 3 yağ asitleri, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitörleri.

• **Statinler:** Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz (HMG- CoA) enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. LDL düzeyini en etkin düşüren ajanlardır. Ayrıca TG’de azalma ve HDL düzeyinde minimal artışa neden olurlar. Etkileri kullanılan ilaca, doza, bazal lipid düzeylerine ve kişisel biyoyararlanıma bağlı olmak üzere değişebilir. Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin gibi çeşitli statinler hiperlipidemi tedavisinde sık kullanılan ajanlardır. Genellikle

iyi tolere edilirler, dispepsi, cilt döküntüsü, karın ağrısı, halsizlik, kas ağrısı-miyopati, eklem ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler görülebilir. Kas problemleri en sık kas ağrısı ve güçsüzlüğü şeklindedir, rabdomiyoliz ise kas problemlerinin en ciddi formudur, ancak nadiren görülür. Gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır.

• **Fibratlar:** Bir nükleer transkripsiyon faktörü olan ve lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarına etkili genleri düzenleyen, peroksizom proliferator aktive edici reseptör- α (PPAR- α) agonistidirler. TG düzeyini en etkili düşüren ajanlardır, LDL düşürücü ve HDL arttırıcı etkileri minimaldir. İyi tolere edilmekle birlikte kan diskrazileri, cilt döküntüleri, dispepsi, miyopati, karaciğer enzim yüksekliği, kolelithiazis görülebilir. Kardiyovasküler hastalıklar üzerine fibratların olumlu sonuçlarının var olduğu ancak bu etkinin statinler kadar olmadığı bilinmektedir. Miyopati riski statinlerden biraz daha fazladır ve statinlerle kombine edildiğinde bu risk artmaktadır. Gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır.

• **Ezetimib:** Kolesterol emilimini bloke edici bir ajan olup, ince barsakların fırçamsı yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolün hücre içine alınımına sağlayan protein ekspresyonunu inhibe eder. Statin tedavisi ile LDL hedef düzeyine ulaşamayan hastalarda kombinasyon tedavisinde düşünülebilir. İyi tolere dilmekle birlikte diyare, ılımlı karaciğer enzim yüksekliği ve kas ağrıları görülebilmektedir.

• **Safra asisi bağlayıcıları:** Bu ilaçlar kolesterolün emilmesini önler ve böylece safra asitlerinin büyük bir kısmını enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırır. Sonuçta karaciğer yeni safra asidi yapabilmek için LDL-reseptör ekspresyonunu arttırır ve dolaşımdaki LDL kullanmaya başlar, böylece LDL düzeyi azalır. TG artışına neden olabileceği için TG yüksekliğinin eşlik ettiği hiperlipidemide kullanılmamalıdır. Şişkinlik, kabızlık, hazımsızlık ve mide bulantısı gibi yan etkiler sık görülmekte ve kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca yağda çözünen vitaminlerin emilimini de azaltabilir.

• **Niasin:** Karaciğerden VLDLsekresyonunu azaltır, karaciğere olan yağ asit akımını azaltır, karaciğerde apoA1 üretimini uyararak HDL düzeylerini arttırır. TG azalır, LDL orta düzeyde azalır, HDL artar, Lp(a) azalır. Ateş basması, flushing, hiperürisemi, hiperglisemi, bulantı-kusma, karaciğer yetersizliğine ilerleyebilen hepatotoksiste gibi önemli yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır.

• **Omega-3 yağ asitleri:** Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) uzun zincirli omega-3 poliansatüre yağ asitleri olup farmakolojik dozlarda kullanıldığında TG seviyesini düşürmektedir. Doza bağlı olarak TG seviyesini %45'lere varan oranlarda azaltabilir. Fibratlarla TG düzeyi kontrol edilememiş hastalarda kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Gastrointestinal rahatsızlık en sık görülen yan etkidir. Antitrombotik ilaçlarla kullanıldığında kanamaya eğilim artabilir.

• **PCSK9 inhibitörleri:** PCSK9 plazmada yüksek düzeyde olduğunda LDL-reseptöre bağlanarak katabolizmasını arttırır ve LDL yükselmesine neden olur. PCSK9 inhibe edildiğinde plazma LDL düzeyi azalır. PCSK9 monoklonal antikorları maksimum doz statin ile elde edilen LDL düşürücü etkiye ilave olarak %50-70 oranında daha düşmeyi sağlarlar. Özellikle

homozigot ailesel hiperlipidemilerde yüksek doz statin tedavisi ile hedefe ulaşılamayan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.

İZLEM

Familyal hiperlipidemilerde kürabl tedavi seçeneği yoktur. Ancak sekonder hiperlipidemilerde altta yatan neden tedavi edilirse hiperlipidemi düzelebilir. Hastalarda aterosklerozun diğer risk faktörleri, komplikasyonlar değerlendirilmeli, değiştirilebilir risk faktörleri düzenlenmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerinin önemi her vizitte vurgulanmalıdır. Dislipidemi yaşam boyu devam eden bir durumdur, bu nedenle tedavi uzun soluklu devam etmelidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile hedef düzeylere ulaşılmadığında, hastanın kardiyovasküler riskine göre farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Tedavi yan etkileri değerlendirilmeli, özellikle kombinasyon tedavisi gerektiğinde yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
3. Fredrickson DS. An International Classification of Hyperlipidemias and Hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471-2. doi:10.7326/0003-4819-75-3-471.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(24): 3234-7.
5. Rosenson RS. Secondary causes of dyslipidemia [Internet]. UpToDate Apr 2021 Wolters Kluwer [erişim 10 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/secondary-causes-of-dyslipidemia>.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-21.
7. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 895-907.
8. Sando KR, Knight M. Nonstatin Therapies for Management of Dyslipidemia: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2015; 37(10): 2153-2179. doi:10.1016/j.clinthera.2015.09.001.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 7. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:13-110.
10. Vijan S. Screening for lipid disorders in adults [Internet]. UpToDate Aug 2021 Wolters Kluwer [erişim 10 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lipid-disorders-in-adults>.

75. BÖLÜM

CUSHİNG SENDROMU

Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Cushing sendromu (CS), değişik nedenlerle fazla miktarda glukokortikoide kronik maruz kalma sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Endojen hiperkortizoleminin yanı sıra ekzojen kullanılan glukokortikoidlerle iyatrojenik olarak ta ortaya çıkabilir. Endojen hiperkortizolemi ACTH bağımlı (%80-85) veya ACTH bağımsız olabilir. CS nedenleri Tablo 1’de görülmektedir. Psödo-CS ise, obezite, depresyon, alkolizm gibi bazı hastalıklarda CS’nin bazı klinik bulguları ile birlikte ılımlı hiperkortizolemi olması ve hastalığın tedavisi ile bulguların ve hiperkortizoleminin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Cushing sendromu nedenleri

Mekanizma	Hastalık
ACTH bağımlı CS	- Cushing hastalığı (hipofiz adenomu) - Ektopik ACTH sendromu - Ektopik CRH sendromu
ACTH bağımsız CS	- Adrenal adenom - Adrenal karsinom - Mikronodüler hiperplazi - Makronodüler hiperplazi
Psödo-CS	- Majör depresif bozukluk - Alkolizm - Obezite

BELİRTİ VE BULGULAR

CS’de glukokortikoid artışına bağlı bulgular, androjenlerin artışına bağlı bulgular, mineralokortikoid etkinin artışına bağlı bulgular ve bası etkisine bağlı bulgular görülebilmektedir. Hiperkortizolizmin daha vurgulayıcı belirti ve bulguları; proksimal kas güçsüzlüğü, pletora, geniş ve mor strialar, travma olmaksızın kolay morarmadır. CS’de birçok dermatolojik, metabolik, kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, enfeksiyöz, reproduktif bulgular görülebilmektedir. CS’nin belirti ve bulguları Tablo 2’de görülmektedir. Klinik belirti ve bulgular, glukokortikoidlere maruz kalma süresi, hormon salınımının şiddetine göre değişiklik göstermektedir. CS’nin nedenine göre de belirti ve bulgular farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin pratikte en sık neden olarak görülen iyatrojenik CS’de katarakt, göz içi basıncında artma, osteoporoz ve femur başı nekrozu daha sık görülürken, küçük hücreli akciğer kanserine bağlı ektopik ACTH sendromunda hiperkortizolemi bulgularından ziyade iştahsızlık, kilo kaybı, hiperpigmentasyon, metabolik bozulma gibi bulgular daha sık görülmektedir.

Tablo 2. Cushing sendromunun belirti ve bulguları

Daha sık görülenler	Daha az görülenler
- Obezite ve kilo alma - Supraklavikuler-dorsal yağ birikimi - Aydede yüz görünümü - Pletora - Gonadal disfonksiyon (amenore, impotans) - Hirsutizm - Ekimozlar - Letarji, depresyon - Hipertansiyon - Anormal glukoz intoleransı - Azalmış libido	- Elektrokardiyogramda anomaliler ve ateroskleroz - Geniş leylak rengi strialar - Ödem - Proksimal kas güçsüzlüğü - Osteopeni veya kırık gelişimi - Baş ağrısı - Sırt ağrısı - Tekrarlayan enfeksiyonlar - Karın ağrısı - Akne oluşumu - Kadınlarda frontal gölgede saç kaybı

CS'da görülen obezite progresif santral obezitedir. Yağ birikimi gövdede, abdomende, yüzde yanak ve temporal bölgede (aydede yüzü), ense bölgesinde (buffalo hörgücü) ve supraklavikular alanlarda daha belirgindir, ekstremiteler nispeten incedir. Yağ dokusunun supraklaviküler fossada birikimi CS'nin en spesifik bulguları arasında yer almaktadır. Çocuk olgularda ise kilo artışı ile birlikte gelişimin durması CS'yi düşündürmelidir. Cushing olgularında santral obezite ve hava yollarının açıklığını sağlayan kaslarda gözlenen güçsüzlük nedeniyle uyku apne sıklığının artabileceği gösterilmiştir.

Hirsutizm, yağlı cilt, artmış akne, klitoral hipertrofi, temporal bölgede saç dökülmesi gibi virilizan bulgulara yol açabilir. CS'de subkütan yağ dokusunda kayıplar meydana gelmesi nedeniyle travma olmaksızın ekimoz oluşumu izlenir. Subkütan yağ dokusunun azalması sonucunda yüzde pletorik görünüm ortaya çıkar. Abdomen, meme, gövde gibi bölgelerde 1 cm'den geniş, leylak-mor strialar oluşur. Deri genelde atrofiye uğrar ve subkütan yağ dokusunun kaybı neticesinde subkütan kan damarları görünür hale gelir. Gövdede daha çok görülmek üzere fungal enfeksiyonlar, tinea versikolor, onikomukozis sıktır. Artmış ACTH düzeyleri ile orantılı olarak hiperpigmentasyon gözlenebilir. Güneşe maruziyeti olan yüz, boyun, el dorsali gibi yerlerde hiperpigmentasyon daha yoğun gözlenmekle birlikte jeneralize de olabilir. Akantozis nigrikans, aksilla ve boyun çevresinde izlenebilmektedir.

CS'de glukoz intoleransı sıklıkla izlenmektedir. Kortizol fazlalığının etkisiyle glukoneojenezin uyarılması ve obeziteye eşlik eden insülin direnci bu duruma neden olmaktadır. Olguların %10-15'lik bölümünde, özellikle ailesinde tip 2 diabetes mellitus öyküsü olan bireylerde daha belirgin hiperglisemi izlenmektedir. Cushing olgularında miyokard enfarktüsü, tromboembolizm, stroke gibi nedenlerden dolayı mortalite riski yüksektir. Hiperkortizolizm faktör VIII, fibrinojen ve von Willebrand düzeylerini arttırıp, fibrinolitik aktiviteyi baskılayarak pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturur. Ayrıca Cushing olgularında mekanizma netleştirilememekle birlikte hipertansiyon da sıklıkla görülmektedir. Kolesterol ve trigliserid düzeyleri de yüksek saptanmaktadır. Glukokortikoidler, kemikte osteoblast işlevini engellediğinden olguların yaklaşık %50'sinde osteoporoz ve trabeküler kemik kaybına bağlı vertebra fraktürleri görülebilmektedir. Uykusuzluk, depresyon, anksiyete, panik atak, paranoid reaksiyonlar, intihar eğilimi CS'a eşlik edebilmektedir. Öğrenme ve kısa süreli hafıza kusurları da görülebilmektedir.

Menstrüasyon düzensizlikleri sıklıkla görülmekte, bu durum, artmış hiperkortizolizm ve azalmış östrojen seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Hiperkortizolizme bağlı folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (FSH) baskılanmakta ve ortaya çıkan hipogonadizme bağlı libido azlığı ve kadınlarda menstrüasyon düzensizlikleri görülmektedir. Hastalarda androjen fazlalığına ait bulgularda görülebilmektedir. Kadınlarda androjenlerin ana kaynağı adrenal bez, erkeklerde ise testistir. Bu nedenle erkek olgularda androjen fazlalığı bulguları görülmez. CS'nin kimlerde taranması gerektiği Tablo 3'te sıralanmıştır. Hastalarda tanı koyulacak biyokimyasal değerlendirmelerden önce mutlaka glukokortikoid kullanımını sorgulanmalıdır.

Tablo 3. Cushing Sendromu açısından tarama yapılması önerilen olgular

CS için önemli belirleyici özellikler	Yaşla uyumsuz klinik özellikler
<ul style="list-style-type: none"> - Kolay morarma - Pletora - Proksimal kas güçsüzlüğü - Geniş ve leyak-mor renkli strialar 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz - Adrenal insidentalomalı olgular - Çocuklarda kilo artışı ile birlikte büyüme hızında yavaşlama

TARAMA VE TANI

CS şüphesi olduğunda duyarlılığı yüksek, kolay ve ayaktan uygulanabilen testler kullanılmalıdır. Bu nedenle tanı için önerilen birinci basamak testler; 24 saatlik idrar kortizolü (2 ölçüm), gece tükürük kortizolü (2 ölçüm), 1 gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testidir (DST). Bazı özel durumlarda gece kortizol düzeyi de tanıya yardımcı olmaktadır. CS tanısında kullanılan testler Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Cushing sendromu tanısında kullanılan testler

Birinci basamak testler
<ul style="list-style-type: none"> - En az 2 kez 24 saatlik idrarda kortizol ölçümü - İki kez gece tükürük kortizolü ölçümü - 1 mg gecelik DST veya özel durumlarda 2 mg 48 saatlik DST
Bazı özel olgular için uygulanan testler
<ul style="list-style-type: none"> - Gebelerde; idrar kortizolü, tükürük kortizolü - Deksametazon ilaç klirensini arttıran ilaç (antiepileptik ilaç vb.) kullananlarda; idrar kortizolü, gece kortizolü - Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda; 1 mg DST - Sıklık Cushing sendromu şüphesinde; idrar kortizolü, gece tükürük kortizolü - Adrenal insidentalomalı olgularda; 1 mg DST

DST: deksametazon süpresyon testi.

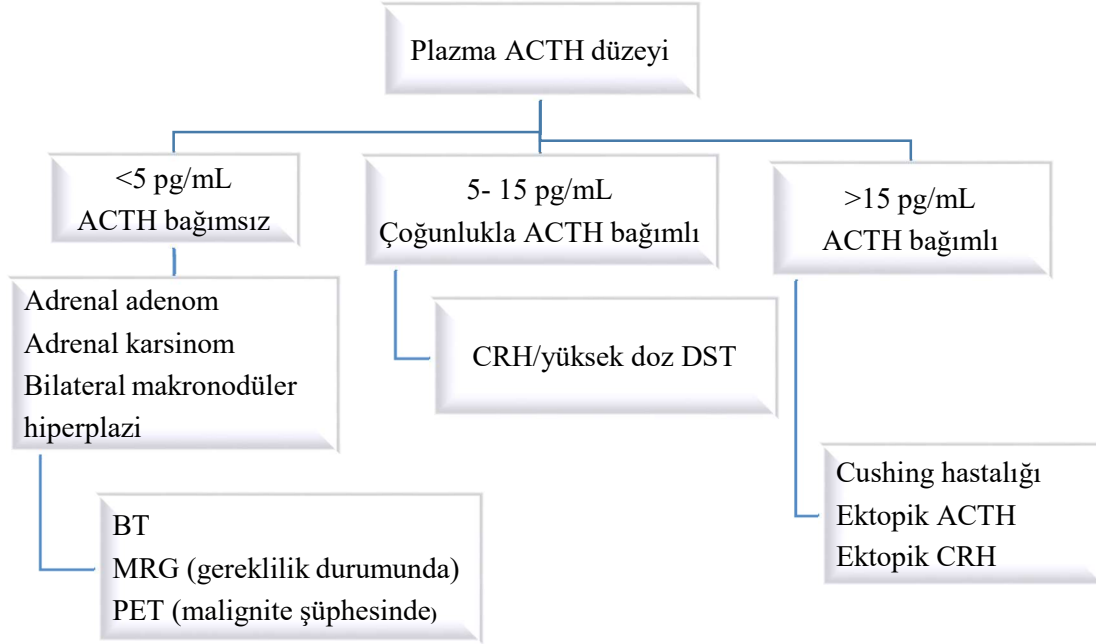
1 mg DST yapılırken, gece 23:00-24:00 arası 1 mg deksametazon verilerek sabah 08:00-09:00 arasında serum kortizol ölçümü yapılır. Normal bireylerde serum kortizol düzeyinin 50 nmol/L'nin (18 ng/ml veya 1.8 mcg/dL) altına baskılanması beklenir. Fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, rifampisin deksametazon metabolizmasını artırarak yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde deksametazon metabolizması yavaşlayabileceğinden yanlış negatif sonuç alınabileceği unutulmamalıdır. 2 gün 2 mg DST, 48 sa. süreyle 6 sa. aralıklarla 0.5 mg deksametazonun oral olarak verilmesi ile uygulanır. Gece 03:00'te alınan son dozdan sonra sabah 08:00-09:00 arasında kan örneği alınır. Serum kortizol düzeyinin 50 nmol/L'nin (18 ng/ml veya 1.8 µg/dL) altında olması normal olarak yorumlanır. 24 saatlik idrarda kortizol ölçümünde serbest kortizolün idrarla atılan kısmının ölçülmesi temel

amaçtır. Hafif hiperkortizolemi saptanamayabilir. Renal yetmezlikte güvenilir değildir. CS olan hastaların %10-15'inde normal olabilir. Gece yarısı serum kortizol ölçümü ile gece yarısı serum kortizol düzeyinin en düşük seviyesinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Uyanık iken veya uykuda iken daha önce yerleştirilmiş kateter aracılığı ile serum örneği alınır. Stres oluşturulmadan kan örneği alınması önemlidir. Kabul edilen normal değer, uyanık iken 7.5 mcg/dL (207 nmol/L) ve uyurken 1.8 mcg/dL (50 nmol/L) altındadır. Tükrük kortizolü serum serbest kortizol düzeyi ile paralellik göstermektedir. Kortizol düzeyinin en düşük seviyelere indiği saat 23:00-24:00 arasında tükrük kortizol ölçümü yapılır. Tükrük kortizolü sensitivite ve spesifitesi yüksek bir testtir; son zamanlarda gece yarısı tükrük kortizolü kullanımı yaygınlaşmaktadır. Vardiyalı çalışanlarda, sigara, tütün veya meyan kökü çiğneyenlerde anormal sonuçlanabilmektedir.

Psödo-CS'ye neden olan durumlarda, 1. basamak testlerin tekrarlanması yanında ikinci basamak testlerin de yapılması önerilmektedir. CS olmaksızın hiperkortizolizm durumları ekarte edilmelidir. Dekametazon-CRH testi; gerçek Cushing olgularının psödo-CS olgularından ayırımında kullanılır. CRH uygulamasından 15 dak sonra plazma kortizol düzeyinin 38 nmol/L (1.4 mg/dL) üzerinde olması psödo-CS'yi düşündürmelidir. Tarama testlerinden en az 2 test pozitif olduğu olgular, adrenal kitlesi bulunanlar, normal sonuçları olup siklik CS açısından şüpheli olgular ve CS açısından risk taşıyan ailesel olgular (multipl endokrin neoplazi gibi) ileri incelemeler ve ayırıcı tanı için testleri planlanmalıdır. Tarama testleri negatifse ve CS düşünülüyorsa, özellikle belirti ve bulguların ilerlediği durumlarda testler bir süre sonra tekrarlanmalıdır.

CS düşünülen olgularda, etiyojiye yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Bu nedenle ilk basamak değerlendirme etiyojinin ACTH bağımlı (hipofiz veya hipofiz dışı ACTH salgılayan tümör) veya ACTH bağımsız olduğunun aydınlatılması için plazma ACTH düzeylerinin ölçümüdür. Plazma ACTH ölçümünde immünradyometrik yöntemler daha duyarlıdır. Plazma ACTH konsantrasyonlarının <5 pg/mL tespit edildiği olgularda, ACTH bağımsız hastalık düşünülür ve adrenal bezlerin ince kesit bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmesi yapılmalıdır. Plazma ACTH konsantrasyonlarının >15 pg/mL tespit edildiği olgularda ise hipofiz kaynaklı adenom, ektopik ACTH veya CRH sendromu düşünülmesi ve ayırıcı tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır. Ektopik ACTH sendromlu olgularda ise plazma ACTH düzeyi genelde 90 pg/ml üzerindedir. Plazma ACTH düzeyleri 5-15 pg/mL arasında olan olgularda ise büyük olasılıkla ACTH bağımlı düşünülmesi birlikte CRH testinin tanıya yol gösterici olduğu ifade edilmektedir. CRH testi uygulanan sağlıklı bireylerde CRH uygulanmasını takiben ACTH düzeyinde %15, kortizol düzeyinde %20 artış beklenmektedir. Cushing hastalığı olan olgularda ACTH artışı %50, kortizol artışı %20'nin üzerinde iken, ektopik ACTH sendromunda bu artış görülmez. CRH'ya abartılı yanıtın olması, diğer hiperkortizolizm tanılarından uzaklaştırır. Ayırıcı tanıda kullanılabilecek diğer bir test ise yüksek doz (8 mg) DST'dir. Bazal düzeyin %50'den fazla süpresyonu Cushing hastalığı, %50'den az süpresyonu ektopik CS lehine yorumlanmaktadır. Bu testin duyarlılığının düşük olması nedeniyle ayırıcı tanıda rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Ayırıcı tanıda kullanılacak diğer bir testte inferiyor petrozal sinüs örnekleme (İPSS). Bu işlemde bilateral inferiyor petrozal kateterizasyon yapılır. CRH öncesi ve sonrasında ACTH ölçümü için her iki petrozal sinüsten ve periferden aynı zamanlarda kan örnekleri alınır. Santral/periferik oranının; bazal durumda >2 kat, CRH sonrası >3 kat

olması santral olduğunu ve tarafı gösterir. Venöz anomalisi olan hastalarda negatif sonuç alınabilir. CS’de ayırıcı tanı yaklaşımı Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Cushing Sendromu olgularında ayırıcı tanı

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ayırıcı tanı yapılması sonrasında, hipofizer veya adrenal görüntülemeler yapılmalıdır. Adrenal bezin görüntülenmesinde ilk olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı önerilmekle birlikte manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) kullanılabilir. Adrenal bezde kitle varlığında daha sıklıkla adenom, daha az sıklıkla karsinom, çok daha nadir olarak makronodüler hiperplazi tespit edilmektedir. Adrenal adenomlar, karsinoma göre genelde daha küçüktür. Lipidden zengin olmaları nedeniyle BT’de dansiteleri <10 Hounsfield ünitesidir (HU). Kitlede nekroz, hemoroji ve kalsifikasyon olması ise daha çok maligniteyi düşündürür. Bilateral hiperplazi veya kitle makronodüler hiperplazide daha çok görülürken, herhangi bir kitle saptanmaması durumu, primer pigmente nodüler adrenal hastalığı düşündürür. Dansitesi >10 HU olan vakalarda MRG, tanıya yardımcı olabilmektedir. Ayırıcı tanı testlerinde hiperkortizoleminin hipofizer kaynaklı olduğu saptanırsa bu durumda hipofiz bezinin MRG’si yapılmalıdır. ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinin çoğu mikroadenomdur ve kontrast madde verilmesinden sonra hipodens görülürler. Malignite şüphesi olan olgularda ise fluorodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) yol gösterici olmaktadır. Sıklıkla iyot 131 ile işaretlenmiş norkolesterol bazlı sintigrafik çalışmalarda, adenom olan adrenal bezde tutulum olur. Makronodüler hiperplazilerde ise çift taraflı tutulum izlenmektedir. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda, ince kesitli BT/MRG ile toraks, abdomen ve pelvis taranmalıdır. Bu yöntemlerle tümör saptanamamışsa Ga68DOTA-PET BT kullanılabilir.

TEDAVİ

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom veya adrenal karsinom için en uygun tedavi tek taraflı adrenalektomidir. Son yıllarda, postoperatif morbidite, hastane yatış süresi ve maliyet düşünüldüğünde laparoskopik yöntem daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Fazla kortizol sekresyonu ACTH ve CRH'yi süprese ettiğinden karşı taraf adrenal bez baskı altındadır. Sonuç olarak, olgularda postoperatif glukokortikoid ihtiyacı ortaya çıkar. Bazı olgularda, operasyon sonrası glukokortikoid ihtiyacı aylar veya yıllarca devam edebilir. Sabah kortizol düzeyi ve/veya ACTH uyarı testi veya insülin hipoglisemi testi uygulanarak, karşı adrenal bezin hormon salgılamaya başladığı görülünce glukokortikoid tedavisi kesilebilir. Adrenal karsinomlarda da metastaz olsa bile tümörün mümkün oldukça çıkarılması önerilmektedir. Rezidü kalan olgularda mitotan tedavisi uygulanır. Mitotana dirençli olgularda, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) inhibitörleri, sunitinib ve sorafenib kullanılabilir. Tümör yatağı ve metastazlara radyoterapi uygulanabilir. Bilateral makronöler hiperplazi ve primer pigmente nodüler hiperplazi olgularında bilateral adrenalektomi önerilmektedir.

Cushing hastalığının tedavisi, transsfenoidal yolla adenomun çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavinin bu alanda deneyimli merkezde uygulanması önemlidir. Deneyimli merkezlerde, mikroadenomlarda %80-90 makroadenomlarda %50 başarı sağlanmaktadır. Cerrahi sonrası, hipofiz yetmezliği ve diabetes insipidus gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Operasyon sonrası, plazma kortizol düzeyinin baskılanmış olarak saptanmaması, hatta normal düzeyleri, olgunun tam tedavi edilmediğini gösterir. Operasyon sonrası, plazma kortizolü baskılanmış olgularda glukokortikoid tedavi gerekir. Nüks olan olgularda, tekrar cerrahi, gamma knife ışınlanması veya ilaç tedavisi veya çok nadir bilateral adrenalektomi düşünülür. Ektopik ACTH sendromunda tedavi, nedene bağlıdır. Eğer tümör yeri belirlenir ve tam olarak çıkarılabilirse, olgu tamamen iyileşebilir. Küçük hücreli akciğer kanserine bağlı olgularda, prognoz kötüdür. Kaynağın tesbit edilemediği olgularda veya tamamı ile çıkarılamadığı olgularda, ilaç tedavisi ve bazı olgularda bilateral adrenalektomi uygulanabilir.

CS'nin medikal tedavisinde steroidojenez inhibitörleri, ketokonazol, metirapon, mitotan, etomidate, aminoglutetimid; glukokortikoid reseptör antagonisti; mifepriston kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1829-44. doi: 10.1517/14656566.2015.1061995.
2. Cushing sendromu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:17-35.
3. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):9-13. doi: 10.1530/EJE-09-0627.
4. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464.

5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
6. Nieman LK. Establishing the Cause of Cushing Syndrome [Internet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 28 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-cause-of-cushings-syndrome>.
7. Raff H. Cushing syndrome: update on testing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):43-50. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.005.
8. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):R139-52. doi: 10.1530/EJE-13-0534.

76. BÖLÜM

DİABETES MELLİTUSUN TANISI VE SINIFLANDIRMASI

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülinin mutlak eksikliği, sentez ve sekresyon bozukluğu veya reseptör ve/veya postreseptör düzeyde etkisinin yeterli olmaması sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen metabolik bir sendromdur. İnsülin protein yapısında bir hormon olup A ve B zincirlerinden oluşur ve pankreasın beta (β) hücrelerinden salgılanır. İnsülinin başlıca görevleri hücre içerisine glukoz girişini sağlamak, glukoz, lipid ve protein metabolizmasını düzenlemek ve hücrelerin besin ihtiyacını karşılamaktır. Vücutta normogliseminin korunması için insüline karşı çalışan hormonlar da bulunmaktadır ve bu hormonlar kontrinsüliner sistemi oluştururlar. Kontrinsüliner sistemde görev alan başlıca hormonlar glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonudur.

DİABETES MELLİTUS TANISI DÜŞÜNÜLMESİ GEREKEN KİŞİLER

Diabetes mellitus, sıklığı gün geçtikçe artan bir metabolik durumdur. Diyabet riski yüksek gruplar bu duruma yatkınlığı olan kişilerdir. Bunlar birinci derece yakınlarında diyabet tanısı olanlar, diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olanlar, iri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar, hipertansifler (kan basıncı $>140/90$ mmHg), dislipidemikler, daha önce bozulmuş açlık glisemisi veya bozulmuş glukoz toleransı saptananlar, polikistik over sendromu gibi insülin direnci ile ilgili hastalığı olanlar, akantozis nigrikans gibi insülin direnci düşündürülen deri bulguları olanlar, koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunan hastalar, solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar, düşük doğum tartılı doğanlar, sedanter yaşam süren, fizik aktivitesi düşük ve doymuş yağlardan zengin, posa miktarı düşük beslenme alışkanlığına sahip olan kişilerdir.

Bir kişide diyabet varlığını düşündüren diyabete özgü semptomlar önemlidir. Bunlar sık idrara çıkma, ağız kuruluğu ve çok su içme, halsizlik ve aşırı yorgunluk, iştah artışına rağmen kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar, ciltteki yaraların, kesiklerin yavaş iyileşmesi, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve bulanık görmedir. Bazı diyabetiklerde özellikle tip 1 diyabetiklerde semptomlar belirgin iken, tip 2 diyabet tanısı olanlarda hastalık sinsi seyirli olabilir ve uzun bir süre fark edilmeyebilir.

DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI

Diyabet 4 farklı grupta sınıflandırılabilir. Bunlar tip 1, tip 2, tip 3 (diğer spesifik tipler ya da sekonder diyabet) ve tip 4 (gestasyonel) diyabettir. Her diyabet tipi de kendi içerisinde alt tiplere ayrılır.

Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve tipleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Tip 1 diabetes mellitus
 - İmmün nedenli veya
 - İdiyopatik
2. Tip 2 diabetes mellitus
 - Periferik insülin direnci ön planda veya
 - İnsülin sekresyon yetmezliği ön planda
3. Diğer spesifik tipler (Tip 3)
 - β hücrelerinin genetik defektleri
 - İnsülin etkisinde genetik defektler
 - Egzokrin pankreas hastalıkları
 - Endokrinopatiler
 - İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
 - Enfeksiyonlar
 - İmmün kaynaklı yaygın olmayan formlar
 - Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar
4. Gestasyonel diabetes mellitus (Tip 4)

• **Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus**

Diyabet sınıflandırması içerisinde en sık görülen tip 2 diyabet olup tüm diyabet olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Tip 1 diyabet %5-10 sıklıkta görülmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1). Tip 1 diyabet genellikle erken yaşlarda ve normal kilolu ya da zayıf kişilerde görülürken, tip 2 diyabet daha geç yaşlarda ve sıklıkla kilolu veya obez kişilerde görülmektedir. En önemli patofizyolojik fark tip 1 diyabette endojen insülin hiç bulunmazken, tip 2 diyabette insülinin var olmasına rağmen insülin direnci nedeniyle glisemik kontrolün sağlanamamasıdır. Tip 1 diyabette otoimmün etki ile pankreas β hücreleri haftalar içinde hızla tahrip olur ve insülin salgısı ortadan kalkar. Endojen insülinin olmaması durumunda oluşan keton tip 1 diyabette diyabet semptomlarının ani başlamasına, daha gürültülü olmasına ve hastaların bir kısmının diyabetik ketoasidozla tanı almasına neden olur. Tip 2 diyabette β hücre fonksiyon kaybı daha yavaş, aylar hatta yıllar içinde gerçekleşir. Hastalar tip 2 diyabette daha kilolu veya obez oldukları için insülin direnci belirgindir. Bir miktar endojen insülin salgılanması devam etse de insülin direncinin de varlığıyla mevcut insülin normoglisemiyi sağlamaya yetmez ancak keton oluşumunu engelleyebilir. Tip 1 diyabette tanı anında kronik komplikasyon görülmesi beklenmezken, tip 2 diyabet sessiz seyirli olduğu ve tanı almadan önce yıllarca kronik hiperglisemi devam ettiği için diyabetin kronik komplikasyonları tanı anında mevcut olabilir. İlerleyen yıllarda tip 2 diyabette de β hücre rezervi çok azalabilir hasta insülin kullanmak zorunda kalabilir ve bu dönemde tip 1 diyabette olduğu gibi tip 2 diyabette de diyabetik ketoasidoz tablosu akut komplikasyon olarak görülebilir. Tip 2 diyabette β hücre rezervi tükenmeden önce endojen insülin keton oluşumunu engellediğinden akut bir komplikasyon gelişirse bu sıklıkla nonketotik hiperosmolar sendrom tablosudur.

Tablo 1. Tip 1 ve tip 2 diyabet arasındaki farklılıklar

Özellik	Tip 1	Tip 2
Başlangıç yaşı	Sıklıkla <30 yıl	Sıklıkla >30 yıl
Vücut ağırlığı	Sıklıkla normal kilolu veya zayıf	Sıklıkla kilolu veya obez
Aile öyküsü	%10-15	%30-60
Hastalık başlangıcı	Ani	Yavaş
Semptomlar	Gürültülü	Sessiz
Endojen insülin, c-peptit	Yok	Var
Ketonemi, ketonüri	Var	Yok
Kanda antikor pozitifliği	Var	Yok
Tedavi	Beslenme ve egzersiz programı ve insülin	Beslenme ve egzersiz programı, insülin dışı antidiyabetikler ve/veya insülin
Kronik komplikasyonlar	Tanıdan ortalama 5 yıl sonra	Tanı anında saptanabilir
Akut komplikasyonlar	Diyabetik ketoasidoz	Sıklıkla nonketotik hiperosmolar sendrom

• Tip 3 diabetes mellitus

Tip 3 ya da diğer adlandırmalarıyla sekonder veya diğer spesifik tip diyabet vücuttaki bir başka hastalık ya da duruma ikincil olarak gelişen diyabettir. Bu diyabet tipinde pek çok alt grup yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Tip 3 diyabet alt grupları

Nedenler	Başlıca yol açan durumlar
• Beta hücrelerinin genetik defektleri- Maturity onset diabetes of young (MODY) tipleri	- 20. kromozom, HNF 4 α (MODY1); 7. kromozom, Glukokinaz (MODY2); 12. kromozom, HNF1 α (MODY3); 13. kromozom, IPF-1 (MODY4); 17. kromozom, HNF1 β (MODY5); 2. kromozom, NeuroD1 (MODY6); 2. kromozom, KLF11 (MODY7); 9. kromozom, CEL (MODY8); 7. kromozom, PAX4 (MODY9); 11. kromozom, INS (MODY10); 8. kromozom, BLK (MODY11); mitokondriyal DNA, 11. kromozom, neonatal diabetes mellitus (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu); diğerleri
• İnsülin etkisinde genetik defektler	- Leprechaunism, lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, tip A insülin direnci, diğerleri
• Egzokrin pankreas hastalıkları	- Fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibroz, neoplazi, pankreatit, travma/pankreatektomi, diğerleri
• Endokrinopatiler	- Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma, diğerleri
• İlaç ve kimyasal maddelere bağlı	- Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, beta adrenerejik agonistler, diazoksid, fenitoin, glukokortikoidler, alfa interferon, nikotik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri, tiyazid grubu diüretikler, tiroid hormonu, vakor, statinler, diğerleri (transplant rejeksiyonunda önlemek için kullanılan ilaçlar)
• Enfeksiyonlar	- Konjenital rubella, sitomegalovirüs, koksaki B, adenovirüs, kabakulak virüsü, diğerleri
• İmmün kaynaklı yaygın olmayan formlar	- Anti insülin-reseptör antikorları, stiff-person sendromu, diğerleri
• Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar	- Alström sendromu, Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiriya, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu

β hücre fonksiyonlarının genetik defekti grubunda monogenik diyabet formları yer almaktadır. Maturity Onset Diabetes of Young (MODY) otozomal dominant geçişli, β hücre disfonksiyonu ile karakterize monogenik diyabettir. Etkilenen ailelerde bazı bireylerde genetik defekt mevcut olsa da diyabet gelişmemektedir. Endüstrileşmiş toplumlarda tüm diyabetlilerin %1-5'ini oluşturmaktadır. Monogenik diyabet genellikle 25 yaşından önce tanı alır. MODY'de farklı genlerde mutasyon söz konusudur (Tablo 3). Bu hastalarda otoantikör saptanmamakta,

ketoasidoz gelişmemektedir. MODY'lere sıklıkla obezite ve insülin direnci eşlik etmez. Bazı formlarında tanı konduğunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara rastlanabilir. Tedavide beslenme programı ve oral antidiyabetik ilaçlar genellikle yeterlidir.

MODY'de gen mutasyonlarının sıklıkları farklılıklar göstermektedir. MODY'nin en sık nedenleri hepatosit nükleer faktör 1 alfa (HNF 1 α) ve glukokinazda (GKK) mutasyondur ve tüm mutasyonların %80'inden sorumludur. GKK mutasyonlarına çocuk, HNF 1 α mutasyonlarına erişkin kliniklerinde daha fazla rastlanmaktadır. Hepatosit nükleer faktör 4 alfa (HNF 4 α) mutasyonları tüm olguların yaklaşık %5'ini, hepatosit nükleer faktör 1 beta (HNF 1 β) ise %2'sini oluşturmaktadır. MODY'deki diğer gen mutasyonları çok daha nadirdir. GKK genindeki (GKK-MODY) ve hepatosit nükleer faktöründeki mutasyonların neden olduğu (HNF 1 α , HNF 1 β ve HNF 4 α) defektler tüm MODY vakalarının %99'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle genetik testler HNF 1 α , GKK ve HNF 4 α için yapılmaktadır. HNF 1 β mutasyon analizi renal ya da genital gelişim defektleri bulunuyorsa yapılmalıdır.

Tablo 3. Bazı MODY tipleri ve özellikleri (1)

MODY tipi	Gen	Klinik özellik	Dağılım	Teşhis yaşı
MODY1	HNF 4 α	Diyabet, mikrovasküler komplikasyon, serum trigliserid, apolipoprotein AII ve CIII, Lp(a) konsantrasyonlarında azalma	Nadir	Puberte sonrası
MODY2	Glukokinaz	Bozulmuş açlık glukozu, diyabet, normal proinsülin/insülin oranı	%8-63	Çocukluk dönemi
MODY3	HNF 1 α	Diyabet, mikrovasküler komplikasyon, renal glukozüri, sulfonilürelelere artmış duyarlılık, artmış proinsülin/insülin oranı	%21-64	Puberte sonrası
MODY4	IPF-1	Diyabet	Nadir	Erken yetişkin
MODY5	HNF 1 β	Diyabet, renal kistler ve diğer renal anomaliler, ilerleyici diyabete bağlı olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetersizliği ve yetmezliği, kadınlarda internal genital anomaliler	Nadir	Puberte sonrası
MODY6	NEUROD1 veya BETA2	Diyabet	Nadir	Erken çocukluk

İnsülin etkisinde genetik defektler insülin reseptör mutasyonları veya insülinin postreseptör düzeyindeki bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir. Bozukluk ne olursa olsun, sonuç mevcut insülinin etki gösterememesi durumudur. Bazen bu olgularda tabloya şiddetli insülin direncinin deri bulgusu olan akantozis nigrikans ve hirsutizm de eşlik edebilmektedir. Pankreasın egzokrin doku hastalıkları varlığında endokrin pankreas da etkilenir. Özellikle endokrin pankreasın β hücrelerindeki hasarlanma diyabetle sonuçlanabilmektedir. Endokrinopatiler daha çok kontrinsüliner sistem hormonlarının artışına ve insülin direncine yol açarak diyabet gelişimine neden olmaktadır. Kişinin diyabet zemini yoksa endokrinopatiler tedavi edildiğinde glukoz metabolizması normale dönebilir. İlaç veya kimyasal ajanların diyabet oluşturma potansiyelleri ve mekanizmaları birbirinden farklıdır. Diyabet oluşturma potansiyeli yüksek ilaçlar özellikle diyabet gelişim riski yüksek bireylerde mümkünse kullanılmamalıdır. Ancak kar zarar oranına göre kullanım çok gerekli ise kişi diyabet gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları bazı otoimmün hastalıklarda endokrin pankreasın da otoimmün yıkımdan zarar görmesinden kaynaklanabilir. Bazı genetik sendromlara, mekanizması değişken olmakla birlikte, diyabet eşlik edebilir. Enfeksiyonlar içerisinde özellikle viral enfeksiyonların

pankreas beta hücrelerinde yıkıma yol açabildiği bilinmektedir. Bu durum moleküler benzerlik teorisi ile açıklanmaya çalışılır. Virüs ve beta hücresinin amino asit dizilimlerindeki benzerlikler, virüse karşı oluşturulan otoantikorların beta hücresinin hasarlanmasına neden olduğu düşünülmektedir.

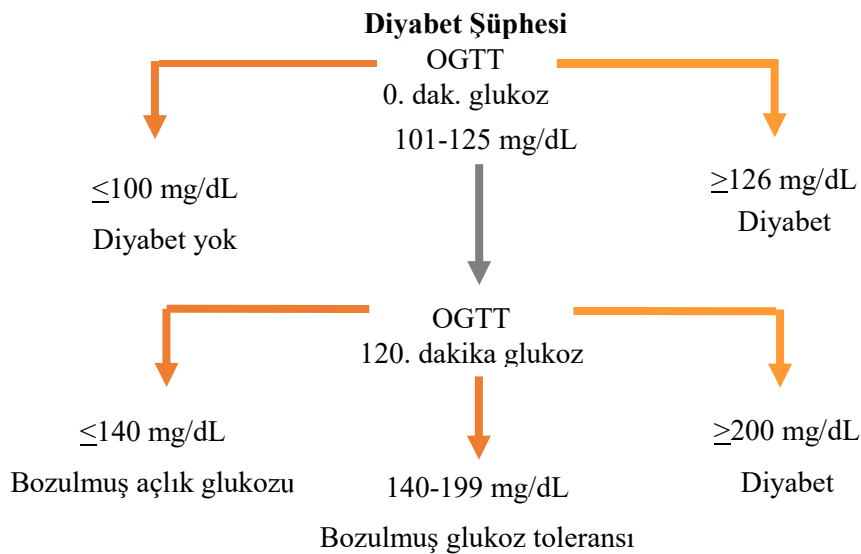
• Tip 4 diabetes mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus daha önce diyabet tanısı bulunmayan gebelerde, özellikle gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkan glukoz yüksekliğidir. Gestasyonel diyabette gebelik sona erdiğinde kan glukozu normale döner. İleride gelişebilecek tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür.

Gestasyonel diyabet için risk faktörleri çeşitlidir. Bunlar gebede obezite, daha önce gestasyonel diabetes mellitus veya prediyabet öyküsü, gebe yaşının 40'tan büyük olması, glukozüri, makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurma öyküsü, polikistik over sendromu varlığı, kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanımı ve birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olarak sınıflandırılabilir.

DIABETES MELLİTUSUN TANISI

Diabetes mellitus tanısı en az 8 sa. açlık sonrası venöz kanda ölçülen glukozun ≥ 126 mg/dL olması ve/veya 2. sa. tokluk ya da rastgele kan glukozunun ≥ 200 mg/dL olması ile konur. Normal ölçümde kan glukoz değeri 70-100 mg/dL'dir. Açlık kan glukozu 101-125 mg/dL aralığında ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu vardır. Gebe olmayan erişkinlerde standart OGTT 75 g glukoz ile yapılır. Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut veya kronik enfeksiyon durumlarında test yapılmamalıdır. Teste hazırlık için önceki üç gün boyunca 150 g/gün ilave karbonhidrat içeren diyet yapılmış olmalıdır. Test günü, test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay, kahve veya sigara içilmemelidir. Test sırasında kişinin istirahat halinde olması istenir. 75 g glukoz 200 cc su içinde eritilerek 3-5 dak. içinde kişiye içirilir. Test için venöz örnekleme 0. ve 120. dakikalarda yapılır ve çıkan sonuçlara göre OGTT yorumlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Gebe olmayan erişkin hastada oral glukoz tolerans testinin yorumlanması.

Gebelerde OGTT yapılması ve yorumlanması farklılık gösterir. İki aşamalı veya tek aşamalı olmak üzere 2 farklı test vardır ve bunlardan biri yapılabilir. Her ikisi de gestasyonel diyabet için tanı koydurucudur. (Bkz. Gebelik ve Diyabet).

DIABETES MELLİTUSUN AYIRICI TANISI VE TIPLENDİRMESİNDE ANAMNEZ VE LABORATUVAR

Diabetes mellitusun ayırıcı tanısı ve tiplendirmesinde detaylı anamnez alınması çok önemlidir. Özgeçmişte geçirilmiş enfeksiyonlar, yandaş hastalıklar, cerrahiler, travmalar, gebelik, kullandığı ilaçlar vb. sorulmalı ve hasta dosyasına kayıt edilmelidir. Soygeçmişte aile öyküsü önemlidir. Detaylı bir fizik muayene ile beden kitle indeksi, bel çevresi, sistem muayeneleri yapılmalıdır.

Laboratuvarda diyabet tanısını koymayı sağlayan testler açlık, tokluk ya da rastgele kan glukoz ölçümlerinin bahsedilen değerlerin üzerinde olmasıdır. Gerekli durumlarda OGTT yapılmalıdır. Hemoglobin A1c yeterli standardizasyon sağlandığında tanı koymaya yardımcıdır ancak ölçümün standardizasyonu yetersizse tanı amaçlı kullanılması önerilmez. Tiplendirmede ise insülin ya da c peptit düzeyi ölçümü, kanda ya da idrarda keton cisimlerinin varlığı, imkan varsa adacık hücre antikoru ölçümü, HLA doku grubu tayini yapılması ya da gerekli ise sekonder diyabet oluşturabilecek nedenlere yönelik tetkiklerin planlanması önerilmektedir.

SONUÇ

Diabetes mellitus, hem ülkemizde hem de dünyada çok yaygın olarak görülen bir metabolik hastalıktır. Diyabetin tanısını koymak ve tiplendirmesini doğru yapmak çok önemlidir çünkü her diyabet tipi farklı tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Diabetes mellitus tanısını koyup, tiplendirmesini yaptıktan sonra hasta için en uygun tedaviye geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akalın NS. Diyabet sınıflaması ve tanısı. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:17-23.
2. Ersoy C. MODY ve ayırıcı tanısı. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi. 2012;27-31.
3. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care. 2011;34(8):1878-84. doi:10.2337/dc11-0035.
4. Kabalak T, Çetinkalp Ş. Tip 2 diabetes mellitus. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Diabetes mellitus 2009. 3. baskı. İstanbul: Deomed medikal yayıncılık; 2009:54-72.
5. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2011:573-655.
6. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity Onset Diabetes of the Young- New Approaches for Disease Modelling. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7553. doi: 10.3390/ijms22147553.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanısı, tedavisi ve izlem kılavuzu-2020. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-297.

77. BÖLÜM

DIABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE AMAÇLAR

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülinin keşfinden önce ölümcül seyreden bir hastalıktı. İnsülinin 1921 yılında keşfi ile diyabet ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış, insülin ve diğer antidiyabetik ilaçlardaki gelişmeler sonucunda diyabetlilerde tanı sonrası yaşam beklentisi uzamıştır. Yaşam beklentisinin uzaması kadar yaşam kalitesinin yüksek olması tüm hastalıklarda olduğu gibi diyabette de önemlidir. Diyabetiklerde tedavide kullanılan ilaçlar kadar beslenme ve egzersiz programlarını içeren yaşam tarzı değişiklikleri de kaliteli ve uzun bir yaşam için önemlidir.

TİP 1 VE TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diyabette tedaviler altta yatan patofizyolojik bozuklukları mümkün olduğunca düzeltmeye yöneliktir. Tip 1 diyabette insülin salgılayan beta (β) hücrelerinin otoimmünite sonucu yıkılmış olması insülin tedavisini zorunlu kılmaktadır. İnsülin keşfi olan 1921 yılından bugüne insülin tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuş ve moleküler özellikleri ve etki süreleri birbirinden farklı pek çok insülin geliştirilmiştir (Tablo 1) ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

Tip 2 diyabette ise temel sorunların başında insülin direnci gelmektedir. Tip 2 diyabette başlıca bozukluklar karaciğerde glukoz yapımının artışı, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve pankreasta insülin sekresyonunda progresif azalmadır. Tip 2 diyabette görülebilen diğer hormonal bozukluklar ise β hücresinden amilin salınımının azalması, alfa (α) hücresinden glukagon salınımının artması ve inkretin hormon salınımındaki bozukluklardır. Tip 2 diyabet tedavisinde bu bozuklukları düzeltmeye yönelik farklı mekanizmalarla etki gösteren çok sayıda antidiyabetik ilaç kullanılmaktadır (Tablo 2). Tip 2 diyabette yıllar içerisinde insülin rezervi tükenebilir ve tedavide insülin kullanımı gerekli olabilir.

• Diyabet tedavisinde amaçlar

Diyabet tedavisinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı antidiyabetik ilaçlar kullanılırken bazı amaçlar hedeflenir. Diyabet tedavisindeki başlıca amaçlar;

1. Diyabete özgü semptomların giderilmesi,
2. Diyabete bağlı gelişebilen akut metabolik komplikasyonların önlenmesi,
3. Diyabete bağlı gelişen kronik komplikasyonların önlenmesi ya da geciktirilmesi,
4. Yaşam kalitesinin artırılması,
5. Yaşam süresinin uzatılmasıdır.

• Diyabete özgü semptomların giderilmesi

Gliseminin kontrol altına alınması ile hiperglisemi ortadan kalkar ve diyabete özgü semptomlarda düzelme görülür. Bu semptomlar sık idrara çıkma, ağız kuruluğu ve çok su içme,

halsizlik ve aşırı yorgunluk, iştah artışına rağmen kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar, ciltteki yaraların, kesiklerin yavaş iyileşmesi, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve bulanık görmedir.

Tablo 1. Kullanımda olan başlıca insülinler ve etki süreleri (7)

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Çok hızlı, hızlı ve kısa etkili insülinler			
Çok hızlı etkili aspart	4 dak.	30-90 dak.	3-5 sa.
Regüler inhaler	<5 dak.	20-40 dak.	3 sa.
Glulisin	15-30 dak.	30-60 dak.	4 sa.
Aspart	<15 dak.	1-3 sa.	3-5 sa.
Lispro U100	<15 dak.	30-90 dak.	3-5 sa.
Biyobenzer Lispro U100	<15 dak.	30-90 dak.	3-5 sa.
Lispro U200	<15 dak.	30-90 dak.	3-5 sa.
Regüler U100	30-60 dak.	2-4 sa.	5-8 sa.
Orta etkili insülinler			
Regüler U500	30 dak.	2-4 sa.	<24 sa.
NPH	1-2 sa.	4-10 sa.	>14 sa.
Uzun etkili insülinler			
Detemir	3-4 sa.	6-8 sa. (doza bağlı pik)	20-24 sa.
Glargin U100	90 dak.	Piksiz	24 sa.
Biyobenzer Glargin U100	90 dak.	Piksiz	24 sa.
Glargin U300	90 dak.	Piksiz	<36 sa.
Degludec U100, U200	30-60 dak.	Piksiz	>30 sa.
Karışım insülinler			
NPH/Regüler 70/30	30 dak.	2-4 sa.	14-24 sa.
NPA/Aspart 70/30	6-12 dak.	1-4 sa.	18-24 sa.
NPA/Aspart 50/50	15-30 dak.	30-180 dak.	14-24 sa.
NPA/Aspart 30/70	10-20 dak.	1.6-3.2 sa.	14-24 sa.
NPL/Lispro 75/25	15-30 dak.	30-150 dak.	14-24 sa.
NPL/Lispro 50/50	15-30 dak.	30-180 dak.	14-24 sa.
Degludec/Aspart 70/30	14-72 dak.	2-3 sa.	>24 sa.

Tablo 2. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı antidiyabetik ilaç grupları

<ul style="list-style-type: none"> • Biguanidler • Sülfonilüreler • Meglitinidler (glinidler) • Tiyazolidinedionlar (glitazonlar) • Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri • Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri • Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzim inhibitörleri • Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları
--

• Akut metabolik komplikasyonların önlenmesi

Diyabete bağlı gelişen akut metabolik komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Akut metabolik komplikasyonlar endokrin aciller arasında yer alır ve tedavide gecikilirse mortalite riski vardır.

Diyabetli bir kişide endojen insülin olmaması hiperglisemi ile birlikte ketoz ve ketoasidoza eğilim olmasına dolayısıyla diyabetik ketoasidoza neden olur. Diyabetik ketoasidoz, tanı anından itibaren tip 1 diyabetiklerde veya endojen insülin rezervi yıllar içinde tükenmiş tip 2 diyabetiklerde görülebilir. Tip 2 diyabetin başlangıç dönemlerinde, endojen insülin varlığı

hiperglisemiye kontrol etmeye yetmese bile keton oluşumunu engeller ve ketoasidoz gelişmez, nonketotik hiperosmolar durum görülür. Doku oksijenasyonunu bozan yandaş hastalığı, böbrek yetmezliği olan diyabetiklerde laktik asidoz tablosu daha sık görülür. Laktik asidoz, biguanidlerin (metformin) nadir görülen ancak ciddi bir yan etkisidir. Hipoglisemiler, tüm diyabetiklerde görülebilen acil bir durumdur. Diyabetiklerde hipoglisemi sınırı 70 mg/dL olarak kabul edilmektedir. Bunun altındaki değerlerde dikkatli olunmalıdır. İnsülinler, sulfonilüreler ve meglitinidler, aşırı egzersiz, diyet uyumsuzluğu ya da yeni gelişen karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, hipokortizolemi gibi yandaş durumlar hipoglisemiye neden olabilir. Diyabetli bu konuda detaylı sorgulanmalı, olası problemler giderilmeli ve hipoglisemi hakkında yeterli eğitim verilmelidir.

• Kronik komplikasyonların önlenmesi ya da geciktirilmesi

Diyabete özgü kronik komplikasyonların özellikleri çeşitlidir. Bu komplikasyonlar glisemi düzeylerindeki yüksekliğe bağlı olarak gelişirler, glisemideki yüksekliğin derecesinin yanı sıra hiperglisemi süresi ile de ilişkilidirler, patofizyolojik özellikleri ortak değildir, tüm diyabet hastalarında komplikasyonlar gelişmez, diyabet yaşı arttıkça görülme olasılığı her zaman artmaz.

Diyabete bağlı gelişen kronik komplikasyonlar vasküler sistemin hiperglisemiden etkilenmesi nedeniyle ortaya çıkar. Tip 2 diyabetiklerde ilk tanıdan itibaren, tip 1 diyabetiklerde tanı sonrası 5. yıldan itibaren kronik komplikasyonlar görülebilmektedir.

Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Retinopati uzun vadede görme kaybına, nefropati böbrek yetmezliğine, nöropati ise ağrı ve duyu değişikliğine neden olabilmektedir.

Makrovasküler komplikasyonlardan söz edildiğinde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler komplikasyonlar düşünülmelidir. Kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı miyokard enfarktüsü, serebrovasküler komplikasyonlara bağlı inme ve periferik vasküler komplikasyonlara bağlı vasküler yetmezlik, iskemi, nekroz ve gangren görülebilir. Nöropati ve iskeminin katkısıyla gelişen diyabetik ayak ülserleri enfekte olabilir, kontrol edilemezse amputasyona yol açabilir. Kronik komplikasyonların gelişmesi yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkiler.

• Yaşam kalitesinin artırılması

Diyabette yaşam kalitesini arttırmaya ve tedaviye yönelik hedefler hasta uyumunun daha yüksek olduğu daha kalıcı tedaviler uygulamaya yöneliktir. Bu amaçla enjeksiyonların kolay uygulanabilir hale getirilmesi, enjeksiyona alternatif olabilecek insülin verme yollarının denenmesi, insülin salgılayan hücrelerin nakli ve genetik çalışmalarla değişik hücrelerin insülin salgılayıcı hale getirilmesi gibi konular üzerinde durulmaktadır.

İnjeksiyonların kolay uygulanabilir hale getirilmesinde insülin kalemleri ve insülin pompaları önemli katkılar sağlamıştır. İnsülin kalemleri geçmişte sık kullanılan insülin enjektörlerine göre kullanımı daha kolay, iğne ucu daha ince, insülin dozajını daha doğru ve kolay ayarlamının mümkün olduğu, kolay taşınabilir teknolojilerdir.

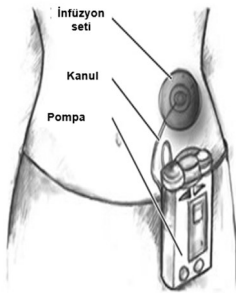
İnsülin pompaları diyabet tedavisindeki çok önemli gelişmelerden biridir. İnsülin pompası ile yapılan sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi daha düşük doz insülinle daha etkin tedavi imkanı sağlar (Şekil 1 ve 2). Bazal bolus tedaviye ihtiyaç duyan tip 1 diyabetiklerde ve insülin

ihtiyacı olan bazı tip 2 diyabetiklerde kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir. İnsülin pompaları insülin dozlamasının daha kolay ve doğru yapılmasını sağlar. Daha esnek, güvenli ve etkin tedaviye imkan verir. En önemli dezavantajı maliyetli bir tedavi olmasıdır.

Diyabetiklerde insülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyonu endikasyonları şöyle sıralanabilir:

1. Tekrarlayan ciddi hipoglisemi öyküsü
2. Bazal bolus insülin tedavisine ve evde kan glukozu (>4 kez/gün) takibine rağmen istenen glisemik kontrolün (Hemoglobin A1c \leq %6.5 hedefinin) sağlanamaması
3. Şafak (Dawn) fenomeni: Sabah açlık plazma glukoz düzeylerinin 140-160 mg/dL'yi aşması
4. Kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik göstermesi (Brittle diyabet)
5. Yaşam düzeninin esneklik gerektirmesi: Vardiya sisteminde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan kişiler
6. İnsülin gereksiniminin günde 20 ünitenin altında olması
7. Tip 2 diyabetli olup insülin direnci nedeniyle günlük insülin ihtiyacının 500 ünitenin üstünde olması
8. Gebelik varlığı ya da gebelik planlanması

İnsülin pompa tedavisinin başarılı olabilmesi için hastanın pompa tedavisi konusunda eğitim almış ve kullanma konusunda istekli olması gereklidir.



Şekil 1. İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon (9).



Şekil 2. İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon uygulanan hasta (Bursa Uludağ Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyabet Eğitim Merkezi).

İnsülin enjeksiyonunun tedaviye uyumda zaman zaman zorluk oluşturması ve iğne fobisi gibi sorunlar pulmoner, intranasal, transdermal veya oral uygulamalar gibi enjeksiyona alternatif olabilecek insülin verme yollarının araştırılmasına neden olmuştur. En fazla başarı inhaler insülinlerle sağlanmış, bu uygulama şekli bazı kısıtlılıklarına rağmen klinik uygulamada yer

bulmuştur. Günümüzde enjeksiyona alternatif olabilecek diğer insülin uygulama yolları, üzerinde araştırmaların sürdüğü, henüz klinik uygulamaya ulaşamamış yaklaşımlardır.

Pankreas β hücre rejenerasyonu ile ilgili çalışmalar immünsüpresif tedavi eşliğinde pankreatik kök hücrelerinin kültürde üretilmesi, kemik iliğinden alınan hücrelerin pankreas beta hücrelerine dönüştürülmesi, hasarlı pankreas hücrelerinden yeni hücre sentezi gibi çalışmalarını içerse de henüz klinik uygulamaya girmemiş deneysel çalışmalardır.

• Yaşam süresinin uzatılması

Tedavide kullanılan ilaçlar, teknolojiler ve yeni gelişmeler sayesinde diyabetlilerin hem daha kaliteli hem de daha uzun bir yaşam sürmeleri mümkün olmuştur.

DIABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE AMAÇLARA ULAŞABİLMEK İÇİN HEDEFLER

Diabetes mellitus tedavisinde amaçlara ulaşabilmek için belirlenen hedefler glisemik ve metabolik hedefler olarak 2 grupta incelenmektedir. Diabetes mellitusta glisemik hedefler ve normal glisemi değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Genç, eşlik eden hastalığı bulunmayan, yaşam beklentisi uzun diyabetlilerde anitidiyabetik tedavi ile ideal hedeflere ulaşmaya çalışılırken, hipogliseminin sorun oluşturabileceği ileri yaşta, komorbiditeleri olan kişilerde kabul edilebilir değerler hedeflenebilir. Tedavide temel prensip glisemik hedeflerin her hasta için bireyselleştirilmesidir.

Tablo 3. Diabetes mellitusta glisemik hedefler

Hedefler	Normal	İdeal	Kabul edilebilir
Açlık glukoz (mg/dL)	≤ 100	70-110	< 140
Tokluk 2. sa. glukoz (mg/dL)	≤ 120	< 140	< 180
Hemoglobin A1c (%)	≤ 6	$\leq 6.5-7$	≤ 8

Diyabetik hastada glisemik hedeflere ulaşmak için kısa ve uzun dönemde glisemik izlem önemlidir. Kısa dönem takiplerde açlık ve tokluk glisemi değerlerinin ölçülmesi glisemik kontrole katkı sağlar. Açlık kan glukozu en az 8 sa. açlık sonunda ölçülmelidir. Tokluk kan glukozunun gıda alımını takiben 2 sa. sonra ölçülmesi önemlidir. Gebelikte 1. sa. sonunda ölçülen tokluk değerleri de önem kazanır. Evde kan glukozu izlemi yapılarak açlık, öğün öncesi ve tokluk kan glukozu düzeyleri hakkında fikir edinilebilir.

Evde kan glukozu takibi hastalığın genel gidişi hakkında çok önemli bilgiler verir, hastayı takip eden hekime tedavi düzenlenmesi konusunda yardımcıdır. Her hastanın bir kan glukoz ölçüm aletine sahip olması ve kullanımı hakkında eğitim alması önemlidir. Elde edilen ölçüm değerleri her hastada bulunması önerilen glukoz ölçüm takip defterlerine saati, kullanılan ilaç dozu, beslenme ve egzersiz durumu, varsa eşlik eden hastalık durumu ile birlikte kayıt edilmelidir. Defter kontroller sırasında hekime gösterilmek üzere hastanın yanında olmalıdır. Günümüzde kullanılan glukoz ölçüm cihazları ölçülen değerleri hafızasında saklama kapasitesine sahip olabilir. Tip 1 diyabetiklerde günde 4-7 kez, tip 2 diyabetiklerde stabil seyrettikleri dönemde bile haftada en az 2 kez ölçüm önerilmelidir. Ölçümler hem açlık hem de 2. sa. tokluk glukozunu gösterecek şekilde yapılmalı ve günün farklı saatlerine yaydırılmalıdır. İhtiyaca göre önerilen ölçüm zamanları kahvaltı öncesi aç, kahvaltıdan 2 sa. sonra tok, öğle yemeği öncesi

aç, öğle yemeğinden 2 sa. sonra tok, akşam yemeği öncesi aç, akşam yemeğinden 2 sa. sonra tok, saat 23:00 ve saat 02:00-03:00 aralığında olarak planlanmaktadır. Parmak ucundan kan örneği almanın zorluğu ve daha sık ölçüm almanın getirdiği avantajlar nedeniyle sürekli glukoz monitorizasyon sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler maliyetli olsa da subkutan dokudan glisemi ölçümü yaparak kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Diyabetik hastalarda uzun dönemde glisemik izlem için hemoglobın A1c kullanılmaktadır. Hemoglobın A1c hastanın son 3 aylık dönemde kan glukoz düzeyinin göstergesi olan bir glisemi takip parametresidir. Hemoglobın A1c hem açlık hem de tokluk kan glukozu değerinden etkilenir. Diyabetlilerde yapılan çalışmalar, vasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi uzun dönem kronik komplikasyon riskini düşürür, yaşam kalitesini artırır, yaşam süresini uzatır.

Diabetes mellitusta diğer metabolik hedefler de önemlidir. Hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin kontrolü vasküler komplikasyon gelişme olasılığını azaltır. Bu amaçla diyabetik kişilerde ihtiyaca göre değişmekle birlikte sistolik ve diyastolik kan basınçları <130/85 mmHg düzeyinde olmalıdır. Lipid profili değerlendirildiğinde trigliserid <150 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) kolesterol erkeklerde >40 mg/dL, kadınlarda >50 mg/dL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) kolesterol <100 mg/dL (tanımlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varsa <70 mg/dL) olmalıdır. Obez diyabetiklerin ideal kiloya inmesi insülin direncini azaltarak glisemik kontrole de katkı sağlar. Vücut ağırlığı için beden kitle indeksi (BKİ)= Ağırlık (kg) / Boy (m²) formülünden ulaşılması gereken kilo hesaplanıp aylık 2-2.5 kg kayıplarla bu kiloya inilmesi sağlanabilir. Öte yandan diyabetik kişiler doğrudan vasküler hasar yapan sigara kullanımını eğer kullanıyorlarsa kesinlikle bırakmalıdır.

Diyabet tedavisini planlarken hastanın diyabetinin tipi ve süresi, BKİ, insülin direnci varlığı, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, açlık ve postprandiyal glisemi düzeyleri ilaç seçimi için önemlidir. Ayrıca antidiyabetik ilacın etkinliği, hipoglisemi riski, kilo üzerine etkisi, yan etki ve maliyet etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇ

Diyabetik hastalarda antidiyabetik tedavi başlanırken, ilaçla ve hasta ile ilgili faktörler dikkate alınmalı, tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Her ilacın etki ve yan etki profili iyi değerlendirilmelidir. Diyabet tedavisinde amaçlara ulaşabilmek için hastanın kendi tedavisinde sorumluluk alması sağlanmalı, yalnızca ilaçların önerilen şekilde kullanılması dışında beslenme ve egzersiz programları ile yaşam tarzı değişikliklerinin de yerine getirilmesi sağlanmalıdır. Bunun için her diyabetlinin diyabet eğitimi alması önemli ve gereklidir (Şekil 3).



Şekil 3. Diyabetik bireylerde diyabet tedavisinin bileşenleri.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009.
3. Deyneli O, Yaşar M. İnsülin kullanımında yeni teknolojiler. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:275-9.
4. Dinççağ N. Diyabet tedavisinde kullanılan oral ilaçlar. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:281-300.
5. İmamoğlu Ş. İnsülin tedavisi. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:265-74.
6. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2011:573-655.
7. Melton D. The promise of stem cell-derived islet replacement therapy. *Diabetologia*. *Insulin 100: Special Issue*, 2021; <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05367-2>.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020*. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-297.
9. Weinstock RS. Continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) [İnternet]. *UpToDate 2021 Wolters Kluwer* [erişim 10 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-insulin-pump>.

78. BÖLÜM

HİPERKALSEMİLER VE HİPERPARATİROİDİ

Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Kalsiyum vücutta en sık bulunan mineral ve en sık bulunan beşinci elementtir. Kalsiyumun vücudumuzda önemli fizyolojik fonksiyonları vardır. Öncelikle kemiklerin temel bileşenidir. Birçok enzim için esansiyel kofaktördür. Hücrede membran elektrik gradienti oluşumu için gereklidir. Plazma kalsiyum düzeyleri çok hassas bir denge içerisinde korunmaktadır. Serum kalsiyum düzeyleri sağlıklı bir kişide 8.5-10.5 mg/dL arasındadır. Bunun %45-50'i serbest (iyonize), %40'ı proteinlere bağlı (%80 albümin, %20 globulin) ve %10-15'i anyonlarla (bikarbonat, laktat, fosfat, sitrat) kompleks halde bulunmaktadır. Kan pH'sının arttığı durumlarda iyonize kalsiyum düzeyleri düşük olarak saptanır. Serum proteinlerindeki değişiklikler plazma total kalsiyum düzeylerinde değişikliğe neden olduğundan serum albümin düzeyi 4gr/dL'nin altında ise düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır. Serum albümin düzeyinin 4gr/dL'nin altındaki her 1 gr/dL'lik azalması için, serum total kalsiyum düzeyine 0.8 mg/dL eklenmelidir.

Hiperkalsemi, plazma kalsiyum düzeyinin ölçüm yapılacağı laboratuvarın normal aralığının üst sınırından 0.1 mg/dL fazla olmasıdır. Serum kalsiyum düzeylerine göre; 10.5-12 mg/dL hafif hiperkalsemi, 12-15 mg/dL orta hiperkalsemi, 15 mg/dL üzerinde ağır hiperkalsemi (hiperkalsemik kriz) olarak sınıflandırılmaktadır. Hiperkalsemi hızlanmış kemik rezorpsiyonu, renal atılda azalma, gastrointestinal absorpsiyonda artış ile ortaya çıkabilmektedir.

Hiperkalseminin toplumda en sık nedeni primer hiperparatiroididir. Hospitalize hastalarda ise malignite ilişkili hiperkalsemiler sıklıkla görülmektedir. İlerleyen yaşla görülme sıklığı artarken, kadınlarda daha sık görülmektedir. Hiperkalsemi nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Hiperkalsemi nedenleri

Paratiroid hormon ilişkili hiperkalsemi	İlaçlar
<ul style="list-style-type: none">- Sporadik (adenom, hiperplazi, karsinom)- Multipl endokrin neoplazi (MEN-1, 2A veya 4)- Tersiyer hiperparatiroidi- Familial hipokalsiyürik hiperkalsemi	<ul style="list-style-type: none">- Tiyazid grubu diüretikler- Lityum- Vitamin A- Vitamin D- Alüminyum intoksikasyonu
Malign hastalıklarla ilişkili hiperkalsemi	Endokrin Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">- Lokal osteolitik hiperkalsemi (sitokin, kemokin)- Hümorale hiperkalsemi (parathormon related protein aracılı)- Ektopik 1.25(OH) vitamin D üretimi- Diğer hümorale faktörler	<ul style="list-style-type: none">- Tirotoksikoz- Adrenal yetmezlik- Feokromositoma- VIPOMa
Vitamin D ilişkili hiperkalsemi	Diğer nedenler
<ul style="list-style-type: none">- Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, kandidiyazis, histoplazmozis, Wegener granümatozis, inflamatuvar barsak hastalıkları)- Vitamin D intoksikasyonları	<ul style="list-style-type: none">- İmmobilizasyon- Böbrek yetmezliği- Süt-alkali sendromu- Parenteral nütrisyon

KLİNİK

Hiperkalsemi belirti ve bulguları çoğunlukla nonspesifik olup, serum kalsiyum düzeyi ve hiperkalseminin gelişme hızına bağlıdır. Ayrıca altta yatan hastalıkla ilişkili belirti ve bulgularda eşlik edebilir. Hiperkalsemi nedeniyle değerlendirilen hastalarda hiperkalsemi semptom ve bulguları, hiperkalsemiye neden olabilecek ilaç kullanımı, hiperkalsemi ve ilişkili hastalıklar açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır. Hiperkalseminin hafif olduğu durumlarda çoğunlukla hastalar asemptomatiktir. Ancak akut gelişen hiperkalsemiler de semptomlar görülebilir. Hastalarda en sık olarak nörolojik, gastrointestinal, renal, kardiyak ve iskelet sistemi ile ilişkili belirti ve bulgular görülmektedir. Hiperkalsemi ilişkili belirti ve bulgular Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Hiperkalseminin belirti ve bulguları

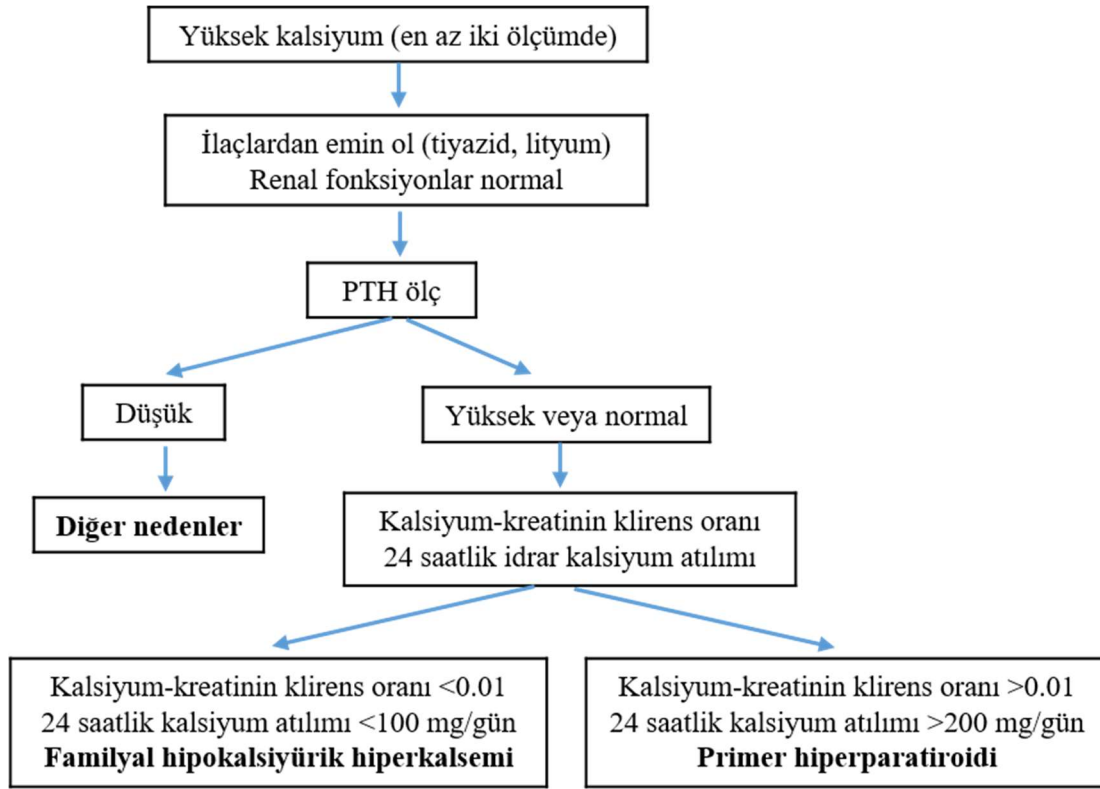
Nöropsikiyatrik	Kas güçsüzlüğü, halsizlik, baş ağrısı, depresyon, anksiyete, konsantrasyon azalması, hafıza kaybı, demans, hipotoni, parezi, letarji, konfüzyon, stupor, somnolans, koma
Gastrointestinal	Kabızlık, iştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı, peptik ülser, pankreatit
Renal	Poliüri, aşırı susuzluk, polidipsi, nokturi, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği
Kardiyovasküler	Aritmi, bradikardi, hipertansiyon, QT mesafesinde kısalma, PR mesafesinde uzama, senkop, kardiyak arrest, venöz tromboz
İskelet	Kemik ağrıları, artralji, kas zayıflığı, miyalji, osteoporoz, kondrokalsinozis

Hastalarda halsizlik, bedensel ve zihinsel yorgunluk, uyku bozuklukları, kaslarda güçsüzlük, depresyon anksiyete görülebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, peptik ülser görülebilir. MEN-1’de hiperparatiroidi ile birlikte gastrin salınımına bağlı duodenal ülser birlikteliği olabilir. Ayrıca hiperparatiroidisi olan olgularda pankreatit gelişebilir. Hiperkalsemi renal sodyum transportunu bozarak, nefrojenik diabetes insipidus benzeri tabloya neden olur ve poliüri, polidipsi, nokturi belirtileri ortaya çıkar. Hiperparatiroidisi olan hastalarda sık tekrarlayan böbrek taşları tanıda önemli bir ipucudur. Böbrek taşlarının çoğu kalsiyum okzalat, daha az kısmı ise kalsiyum fosfat taşlarıdır. Nefrokalsinozis nedemiyle böbrek fonksiyonlarında bozulma, fosfat birikimi görülebilir. Hiperkalsemi kalbin kasılması ve uyarılmasına etkili olabilir ve QT mesafesinde kısalma, PR mesafesinde uzama görülebilir. Uzun süreli veya akut gelişen hiperkalsemilerde bradikardi, kardiyak aritmi-blok, hipertansiyon ve vasküler ve valvüler kalsifikasyon görülebilir. Hastalarda kemik ve kas ağrıları, kas güçsüzlüğü sık karşılaşılan bulgulardır. Hiperparatiroidisi olan hastalarda osteitis fibroza sistika denilen kemik bulguları görülebilir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunda azalma sonucunda osteoporoz ve kemik kırık riski de artmıştır.

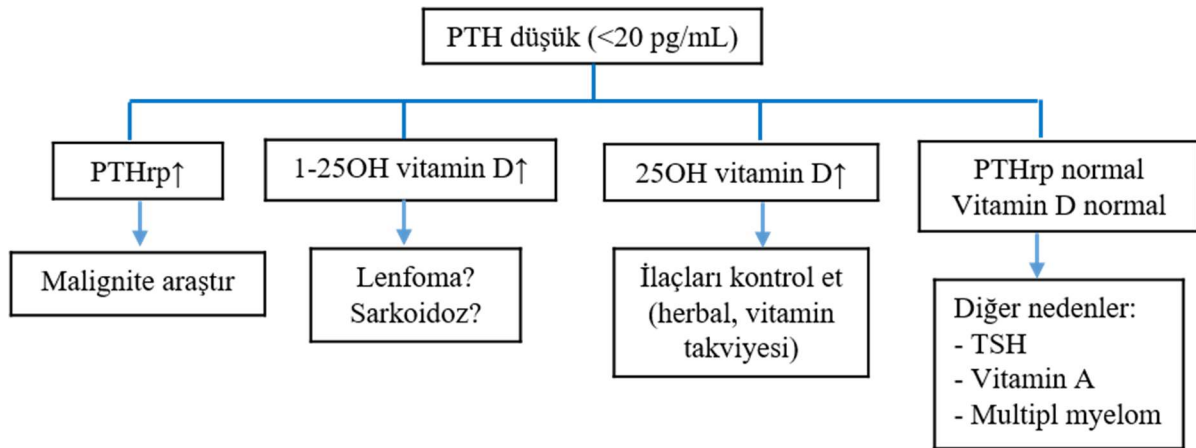
LABORATUVAR

Hiperkalsemi saptanan bir hastada fosfor, albümin, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), parathormon (PTH), 25(OH) vitamin D, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının değerlendirilmesi önerilmektedir. Uzun süreli asemptomatik hiperkalsemi genellikle primer hiperparatiroidi de (PHPT) görülmektedir. Hiperkalsemisi olan tüm hastalarda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli, serum kreatinin ve GFR’ye bakılmalıdır. İyonize kalsiyum

ölçülmesi, renal fonksiyon bozukluğu, kritik hastalığı olanlarda ek katkı sağlayabilir. Fosfor düzeyi, PHPT ve parathormon-related peptid (PTHrp) aracılı hiperkalsemilerde düşüktür. PTH baskılı olduğu durumlarda PTHrp bakılması malignite ilişkili hiperkalsemi tanısında kullanılabilir. Malignite ilişkili hiperkalsemide, PTHrp düzeyleri yüksek olarak saptanır. PHPT’de orta derecede hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir. Süt-alkali sendromunda ise düşük klor düzeyleri ile birlikte metabolik alkaloz görülür. PHPT’de 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ve üriner kalsiyum-kreatinin klirens oranı artmıştır. Familial hipokalsiyürik hiperkalsemide (FHH), 24 saatlik idrar kalsiyumu <100 mg ve üriner kalsiyum/kreatinin klirens oranı <0.01 olması beklenir. Hiperkalsemiye tanısız yaklaşım, Şekil 1 ve Şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 1. Hiperkalsemiye tanısız yaklaşım.



Şekil 2. Parathormon düzeyi düşük saptanan hastalarda tanısız yaklaşım.

TEDAVİ

Hiperkalsemi tedavisinde hedefler, serum kalsiyum düzeylerini düşürmek, dehidratasyonu düzeltmek ve böylece renal kalsiyum atılımını arttırmak, osteoklast ilişkili kemik rezorbsiyonunu önlemek ve altta yatan hastalığın saptanıp tedavi edilmesidir. Tedavi serum kalsiyum düzeylerine göre planlanmalıdır. Hafif hiperkalsemide (serum kalsiyum düzeyi <12 mg/dL ve asemptomatik/hafif semptom), hiperkalsemiyi arttıracak etkenlerin önlenmesi, yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra altta yatan hastalık saptanarak tedavi edilmelidir. Hastalarda hiperkalsemiyi arttıracak, tiyazid ve lityum gibi ilaç kullanımlarından, dehidratasyondan, uzun süreli immobilizasyondan, yüksek kalsiyum diyetinden kaçınılmalıdır. Orta düzeyde hiperkalsemide (serum kalsiyum düzeyi 12-14 mg/dL, kronik olarak gelişen, asemptomatik/hafif semptom), hiperkalsemiyi arttıracak etkenlerin önlenmesi, yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra altta yatan hastalık saptanarak tedavi edilmelidir. Orta derece hiperkalsemi akut olarak gelişirse nörolojik defisit ve diğer hiperkalsemi ilişkili komplikasyonlar görülebilir ve bu durumda acil tedavi uygulanmalıdır. Ağır hiperkalsemide (serum kalsiyum düzeyi >14 mg/dL), hasta hospitalize edilmeli ve acil medikal tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi hiperkalsemisi olan hastaların çoğu dehidratedir, bu nedenle tedavide ilk olarak intravenöz (İV) hidrasyon uygulanmalıdır. Hastaya hidrasyon başlanırken renal ve kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmeli, renal veya kardiyak fonksiyon bozukluğu olanlarda hidrasyon dikkatle yapılmalıdır. Hidrasyon tedavisi verildiği sürece hastaların idrar çıkışları, turgor-tonus değerlendirmeleri ve kan basınçları yakından izlenmelidir. Başlangıçta 1-2 L İV salin infüzyonu hızlı şekilde verildikten sonra saatlik 100-150 mL idrar çıkışı sağlanacak şekilde veya günlük 3-4 L olacak şekilde hidrasyon yapılmalıdır. Loop diüretiklerin (furosemid), kalp yetmezliği veya volüm yüklenmesi riski olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Uygunsuz şekilde kullanıldığında dehidratasyon, elektrolit imbalansı, renal fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkiler görülebilir. Hiperkalsemi tedavisinde hidrasyon ile normokalsemi sağlanamadığı durumlarda diğer tedaviler kullanılmalıdır.

• Kalsitonin tedavisi

Kalsitonin renal kalsiyum atılımını arttırmakta, osteoklastik aktiviteyi azaltmaktadır. Etkisi hızlı başlar ancak kalsiyum düzeyini azaltıcı etkisine 48-72 sa. sonra direnç (taşiflaksi) gelişir. Yan etkileri azdır, orta düzeyde bulantı, nadiren hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. 6-8 sa. aralıklarla 6-8 IU/kg (intramusküler, subkutan) şeklinde uygulanması önerilir. 4-6 sa. içinde yaklaşık 1-2 mg kalsiyum düşüşü sağlanabilir. Etkisine gelişecek direnç nedeniyle diğer ilaçların etkisi ortaya çıkıncaya kadar kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

• Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek etkilerini göstermektedir. Pamidronat, ikinci nesil bisfosfonattır, hiperkalseminin akut tedavisinde 90 mg İV infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulamadan 24-48 sa. sonra kalsiyum düzeyi düşmeye başlar ve etkisi birkaç hafta devam eder. Zolendronik asit, üçüncü nesil bisfosfonattır ve ikinci nesil bisfosfonatlara göre antirezorptif etkisi daha potenttir. 4 mg İV infüzyon şeklinde uygulanması sonrası 24-72 sa. sonra serum kalsiyum düzeylerinde düşme sağlanır. Etkisi 3-4 hafta devam

eder. İbandronat malign hiperkalsemi tedavisinde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onanmıştır. Bisfosfonatların yan etkileri, grip benzeri semptomlar, miyalji, enjeksiyon yerinde reaksiyon, hipokalsemi, hipofosfatemi, çene osteonekrozu ve üveit sayılabilir. Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatli kullanılmalı, ileri derece böbrek yetersizliği durumunda kullanılmamalıdır.

• Glukokortikoidler

Farmakolojik dozlarda kullanıldıklarında glukokortikoidler, mononükleer hücrelerde üretilen kalsitrol sentezini inhibe eder, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu imhibe eder, osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. Malignite ilişkili hiperkalsemi, lenfoma veya sarkoidoz gibi granülatöz hastalıklarda etkili olan bir tedavidir. Normal bireylerde veya PHPT olan hastalarda serum kalsiyum düzeyini değiştirmemektedir. Prednizolon 20-40 mg/gün ve hidrokortizon 200-300 mg/gün İV kullanılması önerilmektedir. 2-5 gün içinde etki etmektedir.

• Sinakalset

Sinakalset, başlıca paratiroid bez ve böbreklerde bulunan kalsiyum-sensing reseptörün (CaSR) hassasiyetini arttırarak etkisini göstermektedir. Renal yetersizliğe bağlı sekonder hiperparatiroidide, paratiroid kanserlerinde, PHPT'si olan ancak opere olamayan hastalarda kullanılabilir.

• Denosumab

RANK-RANKL bağlanmasını inhibe ederek osteoklastik aktiviteyi azaltan, RANKL'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir. Prostat kanserinde kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır. PHPT tedavisinde standart tedavi değildir. Ancak hiperkalsemi diğer tedavilerle kontrol altına alınamamışsa kullanımı denenebilir.

• Diyaliz

Diyaliz tedavisi, şiddetli malignite ilişkili hiperkalsemide, böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Kalsiyum düzeyinin hızlı şekilde düşürülmesini sağlar. Kalsiyum içermeyen veya az içeren sıvılar ile hemodiyaliz ve periton diyalizi (daha az efektif) etkin tedavilerdir.

• Nedene yönelik tedavi

Hiperkalsemisi olan hastada PHPT tanısı biyokimyasal olarak konulmaktadır. PHPT ayırıcı tanısında hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalı, familial hipokalsiyürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı ve renal kalsiyum atılımını değerlendirmek için 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ölçülmelidir. PHPT erken evrelerinde kemik tutulumu görülmeyebilir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteoporoz, patolojik fraktürler, subperiostal rezorpsiyon, kafatasında tuz biber veya buzlu cam görünümü, kemik kistleri, Brown tümörü PHPT'de saptanabilecek kemik bulgularıdır. Tanı sırasında kemik mineral yoğunluğu (DXA) ölçümü yapılmalıdır.

PHPT tanısı biyokimyasal olarak konulduktan sonra lokalizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Lokalizasyon için ultrasonografi, Tc99M sestamibi görüntüleme kullanılabilir. Paratiroid lezyonları bu yöntemlerle lokalize edilemediğinde, manyetik rezonans görüntüleme,

bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. İntraoperatif ultrasonografi ve PTH ölçümü de lokalizasyon için kullanılabilecek önemli yöntemlerdir.

PHPT olan hastalarda, hastalığa ait spesifik semptom ve bulgular varsa öncelikle cerrahi tedavi önerilmelidir. Hastalarda nefrolitiazis, başka nedenlerle açıklanamayan GFR düşüklüğü, hiperparatiroidi kemik hastalığının radyolojik bulguları, hiperkalsemiye bağlı semptomlar, hayatı tehdit eden hiperkalsemi atakları bulgularından en az birinin varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Asemptomatik PHPT'si olan hastalarda şu bulgulardan en az birinin varlığında operasyon düşünülmelidir:

- Serum kalsiyum düzeyinin üst limitin 1 mg/dL üzerinde olması,
- Hesaplanan kreatinin klirensinin 60 mL/dak/1.73 m²'nin altında olması,
- 24 saatlik idrar kalsiyumu >400 mg/gün olması ve idrar biyokimyasal taş profilinde riskin artmış olması,
- Direkt grafi, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide nefrolitiazis veya nefrokalsinozis saptanması,
- Lomber vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 radius alanında T skorunun -2.5 SD daha düşük olması veya vertebral fraktür olması,
- 50 yaş altındaki hastalar

Hastaların deneyimli endokrin cerrahı tarafından yapılması, hem operasyon başarısı için hem de operasyon sonrası komplikasyonların kontrolü açısından önemlidir. PHPT'de operasyon sonrası hipokalsemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ile karakterize aç kemik sendromu gelişebilir. Özellikle vitamin D eksikliği tamamlanmamış hastalarda ve uzun süreli veya ağır hiperkalsemisi olan hastalarda görülme riski daha fazladır.

Opere olamayan hastalarda yeterli hidrasyon, immobilizasyondan kaçınma, hiperkalsemiye neden olan ilaçlardan kaçınılması, fazla kalsiyum tüketiminden kaçınma gibi genel önlemler alınmalıdır. Bisfosfonatlar, özellikle kemik mineral yoğunluğu azalmış olan hastalarda kullanılabilir. Sinakalset hafif hiperparatiroidi olup cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda kullanılabilir. Operasyon yapılamayan hastalarda serum kalsiyum ve kreatinin klirensi takibi yapılmalı ve kemik mineral yoğunluğu takip edilmelidir.

SONUÇ

Hiperkalsemi birçok nedenle ortaya çıkabilse de en önemli nedeni PHPT'dir. Hiperkalsemi değerlendirilirken, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü, hiperkalsemi süresi ve şiddeti, hiperkalsemi belirti ve bulguları sorgulanmalıdır. Tedavi kararı, allta yatan hastalık, hiperkalsemi semptomlarının varlığı, hiperkalseminin şiddeti ve gelişme hızına göre verilir. Şiddetli ve akut gelişen semptomatik hiperkalsemi acil tedavi gerektirirken, PHPT'ye bağlı asemptomatik ılımlı hiperkalsemilerde medikal veya cerrahi tedavi kararı elektif olark verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.

2. Fuleihan GE, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and-evaluation>.
3. Hiperkalsemi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. şti.; 2020:171-82.
4. Primer hiperparatiroidizm. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. şti.; 2020:145-52.
5. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research; 2006:79.
6. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia>.
7. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolic bone disease: Hipercalcemia. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Basic and Clinical Endocrinology. 10th ed. USA: The McGraw Hill Companies; 2018:256-66.
8. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):115-25. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
9. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016;151(10):959-68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
10. Walsh J, Gittoes N, Selbi P. Emergency management of acute hypercalcemia in adult patients. Endocr Connect. 2016;5(5):G9-G11. doi: 10.1530/EC-16-0055.

79. BÖLÜM

HİPOKALSEMİLER VE HİPOPARATIROIDİ

Dr. Soner Cander

GİRİŞ

Kalsiyum insan fizyolojisinde birçok intra- ve ekstraselüler olayda kritik rol oynar. Dolaşımdaki kalsiyum; kalp ve diğer kaslardaki eksitasyon-kontraksiyon olaylarında, sinaptik iletim ve sinir sisteminin diğer işlevlerinde, trombosit agregasyonu, koagülasyon ve kemik mineralizasyonunda görev alırken hücre içi kalsiyum egzozitoz yoluyla hormonların ve diğer düzenleyicilerin salgılanması, hücre bölünmesinin regülasyonunda, hücre hareketliliği ve membrandan geçişlerin düzenlenmesi gibi çok önemli süreçlerde görev alır. Hücre içinde ikincil mesajcı durumundadır. Bu işlevlerin düzgün bir şekilde yürütülebilmesi için vücutta kalsiyum dengesi çok hassas bir şekilde düzenlenir. Normal serum total kalsiyum konsantrasyonu 8.5-10.5 mg/dL (2.12-2.62 mmol/L) ve iyonize kalsiyum konsantrasyonu 4.65-5.25 mg/dL (1.16-1.31 mmol/L) arasındadır. Dolaşımda kalsiyumun yaklaşık %45'i başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı, %15'i fosfat ve sitrat gibi küçük anyonlara bağlı ve %40'ı serbest ya da iyonize formda bulunur. Serum total kalsiyum düzeylerinin ölçümü; volüm yükü, kronik hastalık, malnütrisyon ve nefrotik sendrom gibi serum proteinlerinin azalabildiği durumlarda düşük saptanabilir. Serum total kalsiyum konsantrasyonu serum albümin düzeylerindeki her 1 g/dL düşüşte 0.8 mg/dL düşer. İyonize kalsiyum düzeylerinin normal olduğu bu duruma psödohipokalsemi denir. Aynı zamanda, asidozda serum kalsiyumunun albümine bağlanmasında azalma, alkalozda artma olması nedeniyle ciddi hastalık ve cerrahi sonrası durumlarda total kalsiyum yerine iyonize kalsiyum düzeylerinin ölçümü önerilmektedir.

Çok hassas bir şekilde düzenlenmesi gereken kalsiyum dengesi diyetle alınan kalsiyum, renal ve sindirim sistemi ile atılım ve kemik döngüsü ile değişim yolu ile düzenlenmekte olup bu düzenlemede etkili olan faktörler PTH, vitamin D, serum kalsiyum düzeyleri ve bunların dışında kalsitonin, FGF-23, magnezyum, fosfor ve diğer bağlayıcılar, PTH ilişkili peptid (PTHrP) olarak sayılabilir.

HİPOKALSEMİ

Hipokalsemi serum kalsiyum düzeyinde düşüklük ve buna bağlı bulguları ifade eder. Hipokalsemisi olan hastalarda nöromusküler irritabiliteye bağlı semptomlar uzun dönemde ise kalsiyum-fosfor çökmelerine bağlı bulgular ortaya çıkabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipokalsemi semptomları

Akut	Kronik
Nöromusküler irritabilite • Paresteziler (ağız çevresi, bacaklar) • Karpopedal spazm • Nöbetler • Bronkospazm	Ektopik kalsifikasyonlar • Ekstrapiramidal semptomlar • Demans • Subkapsüler katarakt • Dişlerde bozukluklar • Ciltte kuruluk
Kardiyak • Uzamış QT aralığı • Artitmiler • Dirençli kalp yetmezliği	

Karpopedal spazm semptom olarak görüldüğünde bu aşikar tetaniyi gösterir ancak bazen daha hafif durumlarda bu spazmın görülmesi için test yapılması gereklidir. Chovestec ve Trousseau bulguları buna örnektir. Trousseau belirtisinde kola sarılan tansiyon aleti manşeti sistolik basıncın 30 mmHg'nın üstüne şişirilir ve 5 dak. beklenir. Karpopedal spazmın oluşması testin pozitif olduğunu ve hastada gizli tetani olduğunu gösterir. Chovestec belirtisinde steteskobun yan ucu ile kulak önüne hafif vurularak yüz kaslarında çekilme kontrol edilir. Bu da nöromusküler irritabilitenin bir göstergesidir fakat normal kişilerde de %10 civarında bu bulgu saptanabilir.

Hipokalsemi pek çok nedene bağlı gelişebilir. Hipokalsemi nedenleri Tablo 2'de verilmiştir. Hipokalsemili hastada etiyolojik nedeni araştırdığımızda kalsiyum düzeyi ile birlikte mutlaka PTH, vitamin D ve magnezyum da ölçülmelidir. Hipokalsemi nedenlerini öncelikle hipoparatiroidiye bağlı ve hipoparatiroidi olmaksızın olarak ayırmamız gerekir. Tedavi yaklaşımı açısından da bu durum önemlidir. Çünkü PTH eksikliği veya etkisizliği olan durumlarda vitamin D replasmanını 1 alfa hidroksilaz aktivitesi tam sağlanamayacağı için aktif formu yapmak gerekir. Hipomagnezemi kısa dönemde PTH salgısı üzerine olumsuz etkili olarak daha sonra da PTH etkisini engelleyerek hipokalsemiye neden olabilir.

Tablo 2: Hipokalsemi nedenleri

PTH düşük	PTH yüksek	İlaçlar
- Genetik nedenler: paratiroid bezi gelişim anomalileri, PTH sentez bozuklukları - Cerrahi sonrası - Otoimmün - İnfiltratif hastalıklar - Paratiroid bezi metastatik tümörleri - Hipomagnezemi	- Vitamin D eksikliği - Vitamin D direnci - PTH direnci (psödohipoparatiroidi) - Osteoblastik metastazlar - Tümör lizis sendromu - Akut respiratuvar alkaloz - Akut pankreatit - Hiperfosfatemi - Malnütrisyon-malabsorbsiyon - Hipomagnezemi	- Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar: bisfosfanatlar, denosumab - Sinakalset - Kalsiyum bağlayıcılar: EDTA, sitrat (masif transfüzyon) - Flor zehirlenmesi - Fenitoin (vitamin D metabolizmasına etki)

HİPOPARATİROİDİ

Hipokalseminin en önemli nedenleri arasında yer alır. Paratiroid bezler tiroid bezinin arka ve yanlarında lokalize olup, her biri yaklaşık 25 g ağırlığındadır. Nadiren ektopik olarak botun veya torakal bölgede fazla paratiroid bezi bulunabilir. Paratiroid bezler, hücre yüzeyinde bulunan kalsiyuma duyarlı reseptörlerin (CaSR) düzenlemesi ile dolaşımdaki kalsiyum düzeyine göre salgılanır veya baskılanırlar. Hipokalsemide PTH sekresyonu hücre içinde

magnezyumun varlığında salgılanır. Kalsiyum serumda yükseldiğinde ise salgılanması baskılanır. Salgılandığında PTH kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonunu, tenal tübüllerden kalsiyum geri emilimini artırır, vitamin D'yi aktiveleştirerek barsaktan kalsiyum emilimini de artırır ve böylelikle serum kalsiyum düzeyinin yükselmesini sağlar.

Hipoparatiroidi PTH üretiminin olmaması veya yetersiz olması ile karakterizedir ve sonuç olarak hipokalsemiye neden olur. Prevalansı her 100.000 kişide yaklaşık 25 civarındadır. Hiperkalsemiye göre hipokalsemi daha nadir görülür buna karşın erken tanı ve tedavi uygulanmadığında hayatı tehdit edici etki gösterebilir. Klinik prezentasyonu asemptomatik formdan şiddetli klinik semptom ve bulgulara kadar değişkenlik gösterir. Özellikle hastanede yatan hastalarda ılımlı hipokalsemi yaygındır ve yatan tüm hastalarda %18 civarındadır.

• Cerrahi sonrası (iyatrojenik) hipoparatiroidi

Boyun cerrahisi sırasında bezlerin yanlışlıkla çıkarılması, hasara uğraması ya da kan dolaşımının bozulması sonucu gelişen postoperatif hipoparatiroidi tüm hipoparatiroidilerin %75 ile en sık nedenidir. Tiroid ve paratiroid operasyonlarında risk düşük iken daha nadir uygulanan baş boyun kanserleri için yapılan radikal boyun cerrahilerinde risk daha yüksektir. Paratiroid bezlerin çıkarılması veya tamamen hasarlanması nekroza uğraması sonucunda kalıcı olabileceği gibi, kan dolaşımındaki bozulma nedeniyle geçici olarak ta görülebilir. Kalıcı olup olmadığının anlaşılması için kabul edilen sınır genelde 6 aydır. Tiroidektomi sonrası geçici hipoparatiroidi %20, kalıcı hipoparatiroidi ise %0.8-3.0 oranında görülür. Paratiroid operasyonlarından sonra diğer bezlerin baskılanmış olması nedeniyle de geçici hipoparatiroidi görülebilir ve budurumlarda bezlerin uyarılabilmesi için tedavide kalsiyumun fazla yükseltilmemesi, normal aralığın alt sınırlarının hedeflenmesi daha uygundur. Operasyon sonrası hipoparatiroidi saatler içinde ya da zamanla kademeli bir şekilde gelişebilir.

• Otoimmün

Cerrahi geçirmemiş hastalarda erişkinde hipoparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid bezlerin immün aracılıklı destrüksiyonudur. Otoimmün hipoparatiroidizm izole ya da otoimmün poliglandüler sendromların parçası olabilir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (APS-1) otoimmün poliendokrinopati- kandidiyazis- ektodermal distrofi (APECED) olarak tanımlanır ve 21. kromozomda bulunan otoimmün regülatör gende (AIRE) mutasyon sonucu görülür. Otoimmün destrüksiyon paratiroid bezlerin otoimmün yanıtla yıkımı veya izole formlarda daha çok görüldüğü gibi CaSR'leri aktive edici antikorlar aracılığı ile oluşabilir.

• Genetik hipoparatiroidizm

Pediyatrik popülasyonda sık görülen hipoparatiroidi nedenidir. İzole hipoparatiroidi şeklinde ya da gelişimsel defektlerin eşlik ettiği çeşitli gen mutasyonları sonucu oluşur. İzole hipoparatiroidizm otozomal dominant, otozomal ressesif ve X'e bağlı kalıtım gösterebilir. Otozomal formlarda PTH, glial cells missing homologue B (GCMB) ya da CaSR'ü kodlayan genlerde mutasyon mevcuttur. Ancak çoğu idiyopatik hipoparatiroidizm vakasında genetik defekt halen bilinmemektedir. Hipoparatiroidinin eşlik ettiği sendromlar içinde en çok bilinenler timik aplazi veya hipoplazi, çıkış yolunu etkileyen kardiyak defekt, gelişimsel gecikme ve karakteristik bir yüz görünümü (belirgin burun, burun kökü) ile birlikte paratiroid

aplazi veya hipoplazisini içeren DiGeorge sendromu ve OD geçişli hipoparatiroidiye sensörinöral işitme kaybı ve renal displazinin eşlik ettiği HDR sendromu sayılabilir.

• Psödohipoparatiroidi

Parathormon salınımı normal olmasında rağmen hedef organda PTH'a yanıtın olmadığı, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH yüksekliği ile karakterize bir genetik hastalıktır. GNAS düzenleyici proteinini ilişkili mutasyonlarda tipik kemik bulgularını içeren herediter Albright osteodistrofisi ile birlikte veya olmaksızın görülebildiği farklı alt tipleri bulunmaktadır ve hipokalsemi dışında ektoptik kemikleşme ve diğer endokrin hormon direnci durumlarını (TSH, BH vb.) içerebilir ve erken yaşta obeziteye neden olabilir.

• Diğer hipokalsemi nedenleri

Diğer nedenler şunlardır: yetersiz vitamin D üretimi veya etkisizliği, vitamin D veya reseptörleri ile ilişkili ve daha çok çocukluk çağında rahitis tablosuna yol açan genetik defektler dışında veya vitamin D'ye dirençli rahitis olguları gibi, erişkinlerde malnütrisyon, malabsorbsiyon ve yetersiz ultraviyole ışığı alımı durumlarında, karaciğerde 25 hidroksilasyon yetersizliğinde (kronik karaciğer hastalıkları), renal 1 hidroksilasyon yetersizliğinde (kronik böbrek hastalığı), vitamin D metabolizmasının arttığı durum veya ilaçlarla hipokalsemi oluşabilir. Kronik böbrek hastalığı edinsel 1,25 vitamin D eksikliğinin en sık nedenidir. Kronik böbrek hastalığında hiperfosfatemi iyonize kalsiyumun depolanmasına yol açarak hipokalsemiye katkıda bulunur. Bu mekanizmaya yol açan durumlar masif kan transfüzyonunda sitrat artışı ve akut pankreatitlerdir. Pankreas ve bazı meme karsinomlarında görülen osteoplastik kemik metastazlarında kalsiyum tümör dokusunda birikir.

HİPOKALSEMİ VE HİPOPARATİROİDİDE TANI VE AYIRICI TANI

Hipokalsemisi olan hastalarda tanısal yaklaşımda hastanın klinik bulguları önemlidir. Bununla birlikte diğer basamaklar hipokalseminin (düzeltilmiş kalsiyum veya gerekli durumlarda iyonize kalsiyum ölçümü ile) tesbit edilmesi ve daha sonra etiyolojik nedenin saptanması için ayırıcı tanı yaklaşımından oluşur. Normal serum albümin düzeyi 4 g/dL olarak kabul edilirse albumin seviyesindeki her 1 mg/dL düşüş için serum kalsiyum değerine 0.8 mg/dL ilave edilmelidir (Düzeltilmiş kalsiyum = serum kalsiyum + [0.8 x serum albümin]).

Hipoparatiroidinin yol açabileceği semptomlar hipokalseminin şiddeti ile orantılıdır. İlimli hipokalsemi varlığında hemen hiç belirti ve bulgu saptanmaz iken şiddetli hipokalsemi varlığında hayatı tehdit eden nöbetler, kalp yetmezliği ya da laringospazm oluşabilir. Akut gelişen şiddetli hipokalsemide yaşamsal tehdit nedeniyle önce hipokalsemi düzeltilmelidir. Akut ve şiddetli semptomlar çoğunlukla serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 4.3 mg/dL'nin, total kalsiyum konsantrasyonunun 7-7.5 mg/dL'nin altına düştüğünde gözlenir.

Hipokalsemi aile öyküsü, büyüme geriliği, konjenital anomaliler, mental gerilik ve işitme kaybı varlığında hipokalseminin genetik nedenleri düşünülmelidir. Fizik muayenede kandidiyazis, vitiligo ve adrenal yetmezlik bulguları otoimmün poliglandüler sendromu, jeneralize bronz cilt ve karaciğer hastalığı bulguları ise hemokromatozisi düşündürmelidir.

Hipoparatiroidinin başlıca laboratuvar bulgusu hipokalsemiye eşlik eden düşük ya da uygunsuz normal PTH varlığıdır. Çoğu hastada serum fosfor düzeylerinde artış mevcuttur. Bununla

birlikte serum 25 hidroksivitamin D normal, 1,25 dihidroksivitamin D düşük, magnezyum normaldir. Sık görülen hipokalsemi nedenlerinde görülen labaratuvar bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hipokalsemide tanısal yaklaşım

Etiyoloji	PTH	DCa	P	Mg	25OHD	1,25OHD	Kreatinin
Hipoparatiroidi	↓	↓	↑	N	N	N/↓	N
Hipomagnezemi	N/↓	↓	N	↓	N	N	N
Psödohipoparatiroidi	↑	↓	↑	N	N	N	N
Vitamin D eksikliği	↑	↓/N	↓/N	N	↓	N/↑	N
Kronik böbrek hastalığı	↑	↓	↑	↑/N	N/↓	↓	↑

PTH: parathormon, DCa: düzeltilmiş kalsiyum, P: fosfor, Mg: magnezyum, OHD: hidroksivitamin D, N: normal.

TEDAVİ

Ciddi ve akut gelişen hipokalsemide, aşikar tetani, nörolojik bulgular ya da stridor (laringospazm, bronkospazm) varlığında, EKG de uzamış QT saptandığında veya asemptomatik hastada serum kalsiyum düzeyinin ani olarak 7.5 mg/dL altına düştüğü durumlarda intravenöz kalsiyum replasman tedavisi gereklidir. Hasta bu durumlarda yakın izlenmeli ve hastaneye yatırılmalıdır. Hafif semptomu olan ve serum kalsiyum düzeyi 7.5 mg/dL üzerinde olan hastalarda ise oral kalsiyum tedavisi verilebilir. Etiyolojik nedene göre farklı vitamin D formları ve bazen PTH analogu tedavi de verilebilir. Hastada hipomagnezemi varsa mutlaka düzeltilmelidir.

Acil tedavide İV kalsiyum verileceği zaman bir ya da 2 ampül kalsiyum glukonat (1-2 g kalsiyum glukonat; 90-180 mg elemental kalsiyuma eşdeğer) 50-100 cc %5 dekstroz içinde 10-20 dak sürede infüze edilir. Daha hızlı infüzyon sistolde durmaya yol açabilecek ciddi kardiyak aritmi ve disfonksiyona neden olabilir. İV kalsiyum tedavisi esnasında kalsiyumun hızlı yükselmesine bağlı disritmiler görülebileceğinden elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu önerilir. Semptomlar düzelene kadar kalsiyum infüzyonu tekrarlanabilir. Kalsiyum infüzyonu ile 11 g kalsiyum glukonat (990 mg elemental kalsiyum) serum fizyolojik veya %5 dekstroz ile 1.000 mL'ye tamamlanarak (1 mg/mL elemental kalsiyum solüsyonu) 50 mL/sa. olacak şekilde tedaviye devam edilmelidir. İV kalsiyum bikarbonat veya fosfat ile aynı damar yolundan verilmemeli ve konsantre solüsyonların venöz iritasyon yapabileceği unutulmamalıdır. İV kalsiyum replasman tedavisini takiben oral kalsiyum desteği (1-2 g elemental kalsiyum) başlanmalıdır.

Parathormon düzeylerinde eksiklik ya da fonksiyon kaybında ek olarak kalsitriol (örneğin, 0.5-1 mcg kalsitriol bölünmüş dozda) tedaviye eklenir. Hipoparatiroidili hastaların tedavisinde uzun vadede amaç hipokalsemi semptomlarının oluşmasını önlemek ve serum kalsiyum seviyelerini 8.0-8.5 mg/dL aralığında tutmaktır. Daha yüksek değerler hiperkalsiyüri bu da nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve böbrek hasarı oluşumuna yol açabilir. Hiperkalsiyürisi olan hastalarda diyetle kalsiyum ve tuz kısıtlaması önerilir. Tiyazid diüretikleri distal renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırarak üriner kalsiyum atılımını azaltır. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 250 mg/güne çıktığında tedaviye tiyazid diüretik eklenebilir. Serum ve üriner kalsiyum düzeyleri ile başlangıçta haftalık daha sonra 3-6 aylık intervallerle hastalar izlenmelidir. Kararlı düzeylerin sağlanamadığı hastalarda rPTH analogları (teriparetid) kullanılabilir. Serum fosfor

düzeyleri yüksek ya da serum kalsiyum x fosfor seviyeleri yüksek olan hastalarda diyetle fosfor kısıtlaması yapılmalıdır.

Vitamin D eksikliğine bağlı hipokalsemiye ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) tedavide çoğunlukla yeterlidir. Tedaviye yükleme dozu ile başlayarak (50.000 Ü/hafta 6-8 hafta) daha sonra haftada 10.000-20.000 ünite olacak şekilde idame tedavisi yapılabilir. Aktif vitamin D metabolitlerine (kalsitriol, kalsidiol, dihidrotakisterol) göre daha ucuz, etki başlangıcı ise daha yavaştır, buna karşın intoksikasyon riski daha düşüktür ve aktif vitamin D sentezinin bozulduğu kronik böbrek hastalığı ve hipoparatiroidi gibi durumlar dışında tercih edilen vitamin D tedavisi olmalıdır. Kronik böbrek hastalığında genelde hastalar asemptomatiktir ve tedavide amaç semptomları önlemekten çok renal osteodistrofiyi önlemek olmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda vitamin D tedavisi yanında hiperfosfateminin düzeltilmesi önem taşımaktadır.

Psödohipoparatiroidide renal tübüllerdeki etkisizlik nedeniyle kalsiyüri riski düşüktür ve bu hastalarda normokalsemi hedefi için yüksek doz vitamin D tedavisi (kalsitriol 2x1 mcg'ye kadar) uygulanabilir. Tümör lizis sendromu ya da travma gibi hiperkatabolik duruma sebep olan durumlarda oluşan akut hipokalsemi ve hiperfosfatemi varlığında, kalsiyum-fosfat oluşumunu önlemek için, hiperfosfatemi düzeltilmeden kalsiyum replasmanı yapılmamalıdır. Semptomatik hastalarda hemodiyaliz uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Abate EG, Clarke BG. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol.* 2017;7:172.
2. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):517-522. doi:10.1016/j.beem.2012.01.004.
3. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-37.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism: Present and future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2313-24. doi:10.1210/jc.2015-3910.
5. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
6. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):639-56. doi:10.1016/j.beem.2018.05.006.
7. Cooper M, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ.* 2008; 336(7656):1298-302.
8. Çetinarslan B. Hipoparatiroidi ve yalancı hipoparatiroidiler. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:287-94.
9. Dolores MS, Schafer AL, Bikle DD. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* China: McGraw Hill; 2018.
10. Goltzman D. Hypoparathyroidism [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism>.
11. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020

12. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement therapy with parathyroid hormone. *Endocrinol Metab.* 2015;30:436-42.
13. Sisman P, Sisman M, Ersoy C. Hipoparatiroidizmin tanı ve tedavisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2014;40:111-7.
14. Sisman P. Hipokalsemi. İç: Ersoy CÖ, ed. *Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım.* 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:243-50.
15. Ucciferro P, Anastasopoulou C. Pseudohypoparathyroidism [Updated 2021 Jul 21]. In: *StatPearls* [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547709/>.
16. Üçler R. Hipokalsemiye yaklaşım. İç: Cander B, ed. *Cander Acil Tıp - Temel Başvuru Kitabı* (1-3 Cilt). 2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2020.

80. BÖLÜM

ENDOKRİN HİPERTANSİYON

Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Hipertansiyon, tekrarlanan ofis ölçümlerinde kan basıncının 140/90 mmHg'dan daha yüksek çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda yaygın olarak görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonunun, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüm oranını arttırdığı ortaya konulmuştur. Hipertansiyonun genel popülasyonda görülme sıklığı %10 düzeyindedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta, altmış yaş üzeri kişilerde %60-70 seviyelerine yükselmektedir. Bununla birlikte diyabetik bir kişide hipertansiyon riski aynı yaş grubundaki bireylere göre 2 kat fazladır. Hipertansiyon nedenleri değerlendirildiğinde %90-95'ini primer (esansiyel) hipertansiyon, %5-10'unu sekonder (renal, endokrin ve diğer nedenler) nedenler oluşturmaktadır. Sekonder hipertansiyon nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Sekonder hipertansiyon nedenleri

Renal	Endokrin	İlaçlar ve kimyasallar
<ul style="list-style-type: none">• Renal parankimal- Akut glomerülonefrit- Kronik glomerülonefrit- Kronik interstisyel nefrit- Diyabetik nefropati- Polikistik böbrek hastalığı• Renovasküler- Renal arter stenozu- İntrarenal vaskülit• Renin üreten tümörler• Primer sodyum retansiyonu- Liddle sendromu- Gordon sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Tiroid hastalıkları- Hipotiroidi- Hipertiroidi• Adrenal hastalıkları- Cushing sendromu- Primer hiperaldosteronizm- Konjenital adrenal hiperplazi- Feokromositoma• Adrenal dışı kromaffin tümör• 11beta OHSD eksikliği• Hiperparatiroidizm <p>Gebelik</p>	<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptifler• Glukokortikoidler• Mineralokortikoidler• Sempatomimetikler• NSAİİ• Kalsinörin inhibitörleri• MAO inhibitörleri• Nikotin• Alkol <p>Nörolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Uyku apnesi• Kafa içi basınç artışı• Akut porfiriya• Guillain-Barre sendromu

11beta OHSD: 11beta hidroksi dehidrogenaz, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, MAO: monoamin oksidaz.

Esansiyel hipertansiyonun toplumda oldukça yaygın olarak görüldüğü ve hipertansiyonun en sık nedeni olduğu düşünülürse, hipertansiyonu olan her hastada sekonder nedenlerin araştırılması gerekli değildir. Öte yandan sekonder nedene bağlı gelişen hipertansiyonda, altta yatan nedenin saptanması, hem altta yatan hastalığın tedavisi için hem de altta yatan hastalığın

tedavisi ile hipertansiyonun düzelmesi açısından çok önemlidir. Hipertansiyonu olan bir kişide sekonder nedenlerin araştırılmasının gerekliliği için ayrıntılı anamnez ve fizik muayene büyük önem taşımaktadır. Hipertansiyon erken veya ileri yaşta (<30 yaş veya >55 yaş) ortaya çıktıysa, ciddi hipertansiyonda, antihipertansif tedaviye dirençli hipertansiyonda, tedaviyle regüle iken kan basıncında ani yükselmeler oluyorsa, hipertansiyona neden olacak ilaç kullanımında, sekonder hipertansiyona neden olan hastalıklar açısından aile öyküsü varlığında sekonder nedenler araştırılmalıdır.

Hastalarda genel anamneze ek olarak, polikistik böbrek hastalığı gibi renal hastalık öyküsü, üriner sistem enfeksiyonu, hematüri, analjezik kullanımı, ilaç kullanımı (oral kontraseptifler, steroidler, amfetamin, kokain, eritropoetin, siklosporin gibi), terleme atakları, baş ağrısı, anksiyete, çarpıntı gibi feokromositoma semptomları sorgulanmalıdır. Hipertansiyon ilişkili risk faktörleri; ailede hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık öyküsü, dislipidemi ve diyabet aile ve kişisel öykü, sigara-alkol alışkanlıkları, horlama-uyku apne sendromu, obezite, fiziksel egzersiz ve diyet alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Hipertansiyon ilişkili organ hasarı semptomları; baş ağrısı, vertigo, görme zayıflığı, geçici iskemik atak, duyu ve motor defisit, hafızada zayıflık, çarpıntı, göğüs ağrısı, periferik ödem, poliüri, noktüri, hematüri, soğuk ekstremite, erektil disfonksiyon sorgulanmalıdır. Daha önceki kullanılan antihipertansif ilaçlar, etkinlikleri ve yan etkileri sorgulanmalıdır. Ayrıntılı anamnez sonrası sekonder hipertansiyon yönünden değerlendirilecek fizik muayene bulguları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Sekonder hipertansiyon yönünden fizik muayene değerlendirmesi

- Genel görünüm: Cushing sendromu bulguları, yağ dağılımı, cilt lezyonları
- Göz dibi değerlendirilmesi: Retinopati
- Baş-boyun: Karotis üfürümü, boyun venleri, tiroid büyümesi veya nodül varlığı
- Kardiyak: Kalpte büyüme, ritm, kalp sesleri, üfürümler
- Solunum: Ral-ronküs, solunum sesleri
- Batın: Bel çevresi, böbreklerde kitle veya büyüme, mor strialar
- Ekstremiteler: Periferik nabızlar, ödem
- Nörolojik: Kas güçsüzlüğü

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında yapılması gereken başlangıç laboratuvar tetkikleri Tablo 3’te görülmektedir. Eğer sekonder hipertansiyona neden olacak hastalık bulguları varsa bu testlere ek olarak daha geniş ve ayrıntılı tetkikler planlanmalıdır.

Tablo 3. Sekonder nedenlerin göz ardı edilmemesi için yapılması gereken başlangıç laboratuvar tetkikleri

- Açlık kan glukozu
- Lipid profili
- Elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum)
- Serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı
- Tam kan sayımı
- Tam idrar tetkiki (protein, glukoz, hematüri)
- TSH
- Elektrokardiyogram
- Telekardiyografi

KİMLERDE ENDOKRİN HİPERTANSİYON DÜŞÜNÜLMELİDİR?

Sekonder hipertansiyon düşünülen tüm hastalarda endokrin hipertansiyon nedenleri düşünülmelidir. Bunun dışında adrenal veya hipofizer insidentaloması ve hipertansiyonu olan hastalarda düşünülmelidir. Endokrin hipertansiyon nedenleri yönünden aile öyküsü olanlarda, endokrin hipertansiyon nedenlerinin klinik bulguları olan hastalarda düşünülmelidir. Endokrin hipertansiyona neden olan hastalıklardan bazıları aşağıda anlatılmıştır.

• Feokromositoma

Feokromositoma, adrenomedüller kromaffin hücrelerden bir ya da daha fazla katekolamin (epinefrin, norepinefrin, dopamin) üreten bir tümördür. Semptomların çoğu katekolamin hipersekresyonuna bağlı olarak görülür. Feokromositoma ve paraganglioma, hipertansiyon etiyojisinin %0.2-0.6'sından sorumludur. Olguların yaklaşık %5'i adrenal insidentolama tespit edilen bireylerde saptanmaktadır. Erkek ve kadında görülme sıklıkları eşittir ve daha çok 4. ve 5. dekadlarda görülmektedir. Feokromositoma ve paraganglioma vakalarının en az üçte birinde germline mutasyonlar saptanmaktadır. Herediter olgularda tipik olarak hastalık multifokal olarak gözlenir ve sporadik formlara göre daha genç yaşta prezente olurlar. Katekolamin salgılayan tümörlerin yaklaşık %95'i abdomen, %85-90'ı adrenal bez içi yerleşimlidir. %5-10'u ise çoklu yerleşimlidir. Katekolamin salgılayan tüm tümörlerin yaklaşık %10'u metastatiktir. Malign feokromositomalar benign olanlar gibi histolojik ve biyokimyasal olarak benzer görüntüye sahiptir. Malignitenin tek bulgusu; çevre doku ve organlara lokal invazyonun varlığı veya uzak metastazın tespit edilmesidir. Feokromositoma multipl endokrin neoplazi (MEN) komponenti olarak görülebilir.

Semptomlar tümör tarafından sekrete edilen katekolaminlerin (norepinefrin, epinefrin, dopamin) etkisiyle ortaya çıkmakta; artmış santral sempatik aktivite kliniğe yol açmaktadır. Olguların yaklaşık %50'si tanı anında semptomatiktir ve semptomlar paroksismaldir. Klasik üçleme; hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı, terlemenin varlığıdır. Hastaların çoğunda klasik üçleme gözlenmez. Ataklar birkaç dakika ile birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle ani başlar. Olgularda paroksismal hipertansiyon veya sürekli hipertansiyon görülebilir; ancak olguların %5-15'i normotansiftir. Baş ağrısı hafif veya ciddi ağırlıkta ve değişken sürelerde olmak üzere semptomatik olguların %90'ında görülebilir. Terleme, çarpıntı, tremor, yüzde solgunluk, dispne, jeneralize güçsüzlük, panik atak benzeri semptomlar tabloya eşlik edebilir. Nadiren feokromositoma krizleri gibi durumlarda hipertansiyon/hipotansiyon, hipertermi, mental durum değişiklikleri ve diğer organ disfonksiyonları izlenebilir. Bulanık görme, papil ödem, kilo kaybı, poliüri, polidipsi, konstipasyon, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), insülin direnci, hiperglisemi, hiperkalsemi, lökositoz, psikiyatrik hastalıklar, nadiren eritropoietinin fazla üretimine bağlı sekonder eritrositoz izlenebilir. Nadiren katekolamin fazlalığına bağlı stresle indüklenen kardiyomiyopati (Takotsubo) benzeri tablo oluşabilmektedir. Fokal veya global duvar hareket anomalileri de izlenebilmektedir. Hastalarda ekstraselüler sıvı kaybı, uzamış katekolamin uyarısına bağlı postural reflekslerin kaybı, tümörden salgılanan vazodilatör peptidlerin etkisi ile ortostatik hipotansiyon görülebilir. Kolonoskopi gibi çeşitli tanısal işlemler, anestezi indüksiyonu, cerrahi, tiramin içeren çeşitli besin ve içeceklerin tüketimi veya ilaçlarla provake olan paroksismal hipertansiyon olgularında feokromositoma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Katekolamin artışı ile ortaya çıkan insülin

direnci, bozulmuş açlık glukozu gibi karbonhidrat metabolizması bozuklukları tabloya eklenebilir. MEN ile ilişkili feokromositomada olguların %50'sinde semptom izlenmekte ve yalnızca üçte birinde hipertansiyon eşlik etmektedir. Benzer şekilde Von Hippel Lindau (VHL) olgularının %35'inde semptom izlenmemektedir. Aile öyküsü, klinik bulgular ve eşlik eden hastalıklar feokromositoma tanısı için yönlendirici olmaktadır. Feokromositoma düşünülmesi gereken olgular Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Tanıda feokromositoma düşünülmesi gereken olgular

- Baş ağrısı, terleme ve çarpıntı semptomları (klasik üçleme)
- Adrenerjik semptomların varlığı (çarpıntı, terleme, baş ağrısı, tremor, solukluk)
- Genç yaşta tespit edilen hipertansiyon (<20 yaş), dirençli hipertansiyon, paroksizmal hipertansiyon veya sürekli değişken kan basıncı olanlar
- Ailede feokromositoma, MEN 2, VHL sendromu, NF1 öyküsü
- Adrenal insidentaloma varlığı
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, çeşitli ilaçlarla görülen hipertansif atak ve açıklanamayan şok durumları
- İdiyopatik dilate kardiyomiopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı)
- Açıklanamayan ateş yüksekliği olanlar

MEN2: multipl endokrin neoplazi 2, VHL: Von-Hippel Lindau sendromu, NF1: nörofibromatozis 1.

Feokromositomadan anamnez ve klinik olarak şüphelenildiyse tanı için biyokimyasal tetkikler yapılmalıdır. Tetkiklerin yapılması öncesi sonuçları etkileyebilecek ilaçlar değerlendirilmelidir. Kontrast maddeler, dekonjestanlar, trisiklik antidepressanlar, bronkodilatatörler, nitroglicerol, levodopa, amfetamin, efedrin, fenfluramin, kodein, kokain, monoamin oksidaz inhibitörleri katekolamin ve katekolamin metabolitlerinin anormal çıkmasına neden olabilecek ilaçlardan bazılarıdır. Antihipertansifler içinde ölçümlerle en az etkileşen selektif alfa 1 bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokerleridir. Stres ve hastalık durumlarında katekolamin düzeylerinde artış tespit edilebilir. Bu nedenle katekolaminlerin hangi koşullarda değerlendirildiği doğru tanı açısından önem taşımaktadır. 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolamin ve metanefrinler veya plazma fraksiyone metanefrinlerin ölçülmesi ile tanı konulabilir. Fraksiyone katekolamin ve metanefrinlerin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya Tandem Kütle Spektroskopi yöntemleri ile oldukça güvenilir şekilde ölçülmeye başlanması yanlış pozitif veya negatif sonuç riskini azaltmaktadır. 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolaminlerin %98 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Yeterli idrar biriktirildiğinden emin olmak için eş zamanlı idrarda kreatinin ölçümleri de yapılmalıdır. Özellikle atak sırasında toplanmaya başlanılan 24 saatlik idrar düzeyleri daha değerlidir. Hangi metotla ölçülürse ölçülsün değerlerde 2-3 kat yükselme tanı için çok anlamlıdır. Plazma fraksiyone metanefrinlerin sensitivitesi %96-100 ve spesifitesi %85-89'dur (60 yaş üzerinde spesifite %77'lere düşer.). Plazma katekolamin veya fraksiyone metanefrinler için kan örneği alınırken hasta en az 20 dak. yatar pozisyonda olmalıdır. Kateter önceden yerleştirilmeli ve hasta en az 12 sa. öncesinden başlamak üzere alkol ve sigara kullanmamalıdır. Kan örneği gece açlığı takiben sabah aç karnına alınmalıdır. İdrar vanil mandelik asit (VMA) ölçümü yüksek yanlış negatif orana sahip olduğundan tarama testi olarak kullanılması önerilmez. Dopamin sekrete eden nadir görülen tümörlerde ise idrar veya plazma dopamin düzeyleri veya plazma metoksi-tiramin düzeylerinin ölçümü önerilmektedir.

Biyokimyasal olarak feokromositoma doğrulandığında tümör lokalize edilmelidir. Bu amaçla abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih edilmektedir. Sporadik tümörlerin çoğu 3 cm'den büyük olduğu için BT veya MRG ile kolaylıkla lokalize edilebilir. Bu olgularda BT ve MRG'nin duyarlılığı %95'in üzerindedir. Feokromositoma/paragangliomalar, yuvarlak veya oval görünümde, sınırları belirgin, hemorajik ve kistik alanların yaygın olarak gözlemlendiği heterojen görüntüde lezyonlardır. MRG'de tümörler T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens gözükmetedir. Klinik ve biyokimyasal feokromositoma varlığında abdominal görüntülemeler negatif ise veya malignite, metastatik hastalık veya çoklu tümör şüphesi varsa fonksiyonel görüntüleme önerilmektedir. En çok tercih edilen metaiodobenzilguanidin (¹³¹I- MIBG ve ¹²³I- MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir. Feokromositomada tanı amaçlı biyopsi kontrendikedir.

Katekolamin sekrete eden tümörlerin çoğu sporadiktir. Olguların %40'ı ise familyaldır, sporadik vakaların ise %11-13'ünde bir germline mutasyon tespit edilmektedir. Otozomal dominant geçiş gösteren adrenal feokromositoma ile ilişkili olarak MEN, VHL, nörofibromatozis 1 (NF1) sendromları, adrenal bez dışı yerleşimli SDH mutasyonları sonucu ortaya çıkan familyal paraganglioma sendromları tanımlanmıştır. Genetik analiz, malign ve benign feokromositoma ayırımında kullanılabilir. Olası herediter sendroma eşlik eden yüksek malignite potansiyeline sahip tümörlerin erken tanı ve tedavisine olanak sağlar. Ayrıca etkilenen diğer aile bireylerinin erken dönemde tanınip tedavi edilmesini kolaylaştırır. Genetik test feokromositoma tanısı konulan hastalara yapılması önerilse de şu durumlarda mutlaka yapılmalıdır:

- Ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsünün varlığı.
- Bilateral feokromositoma
- Paraganglioma
- Feokromositomanın erken yaşta prezentasyonu (<45)
- Metastatik hastalığı olanlarda
- Genetik hastalığı düşündürülen bulguların varlığında mutlaka yapılmalıdır.

Feokromositomanın tedavisi cerrahi eksizyondur. Cerrahi laparoskopik veya açık adrenalektomidir. Küçük, soliter, adrenal bez içinde yer alan ve malign özellikleri olmayan feokromositoma olgularında laparoskopik adrenalektomi önerilmektedir. Laparoskopik teknikte de endokrin cerrahının tecrübesi önemlidir; tümör kapsülünün rüptürü ve retroperitona ekim durumunun olması kür şansını azaltmaktadır. Cerrahi öncesinde medikal tedavi ile hipertansiyon (cerrahi sırasında hipertansif krizlerin önlenmesi), taşikardi kontrolü ve volüm ekspansiyonu amaçlanır. Tanımlanmamış feokromositoma olgularının çeşitli nedenlerden dolayı opere edilmesi durumunda hipertansif krizler, malign aritmiler, multiorgan yetmezliği nedeniyle cerrahi mortalite oranları yüksektir. Kombine alfa ve beta adreno reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, alfa metil tirozin sık kullanılan ajanlar arasındadır. Alfa adrenerjik blokerler; operasyondan en az 7 gün önce kan basıncını normalize etmek ve intravasküler hacmi genişletmek için verilir. Alfa bloker tedavisinden 2-3 gün sonra volüm ekspansiyonunu sağlamak ve alfa blokerlere bağlı gelişebilecek ortostazisi önlemek amacıyla yüksek sodyum diyeti başlanır. Taşikardi ve aritmilerin eşlik ettiği durumlarda alfa bloker tedaviden 5-7 gün sonra beta bloker tedavisi başlanır. Beta bloker tedavisinin alfa bloker

tedavisinden önce başlanması durumunda, vazodilatör özellikteki periferik beta adrenerjik reseptörlerin blokajı kan basıncında daha fazla yükselmeye neden olur. Astım ve kalp yetmezliği olan bireylerde dikkatle kullanılmalıdır. Katekolaminlerin uzun dönem yükseklikleri kardiyomiyopatiye yol açtığından beta bloker tedavi ile pulmoner ödem tetiklenebilir. Bu nedenle tedaviye düşük dozda başlanmalıdır. Kalsiyum kanal blokerleri, yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamadığında tek başlarına veya selektif alfa 1 antagonistleriyle birlikte kullanılırlar. Katekolamin sentez inhibitörü -alfa metil tirozin; diğer ajanların etkin olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Alfa ve beta blokerlere intolerans gelişmişse veya yan etki oluşmuşsa, intraoperatif tümörün fazla manipülasyonu gerekiyorsa ve destrüktif tedavi planlanıyorsa kullanılmaktadır. Preoperatif normotansif bireylerde de alfa adrenerjik blokaj uygulanabilir. Parasempatik kökenli baş ve boyun paragangliomalarında ve sadece dopamin sekrete eden tümörlerde alfa blokaj tedavisine gerek yoktur. Yüksek katekolamin etkisi altında olan bireylere hipovolemik olmaları nedeniyle cerrahi tedavi öncesinde 1-3 gün süreyle 1-2 L/gün serum fizyolojik verilerek intravasküler volüm artırılmalıdır. Katekolamin fazlalığının neden olduğu hiperglisemi açısından da dikkatli olunmalı ve kan glukozu takibi yapılmalıdır.

Olgular postoperatif dönemde hipotansiyon açısından yakın takip edilmelidir. Yeterli sıvı replasmanı önem taşımaktadır. Gerekirse pressör tedavi verilebilir. Geçici hipoglisemi açısından yakın gözlem yapılmalı ve hipoglisemi saptanması durumunda replasman yapılmalıdır. Başarılı cerrahi sonrasında kür düşünülen bireylerde bile 5 yıllık takipte lokal veya metastatik rekürens veya yeni tümör gelişme riski yaklaşık %5 olduğundan; tüm hastalar en az 10 yıl boyunca yıllık olarak, malign feokromositomalar başta olmak üzere bilateral, adrenal dışında olma gibi tekrarlama/nüks riski yüksek olan bireyler ise ömür boyu takip edilmelidir.

• Primer hiperaldosteronizm

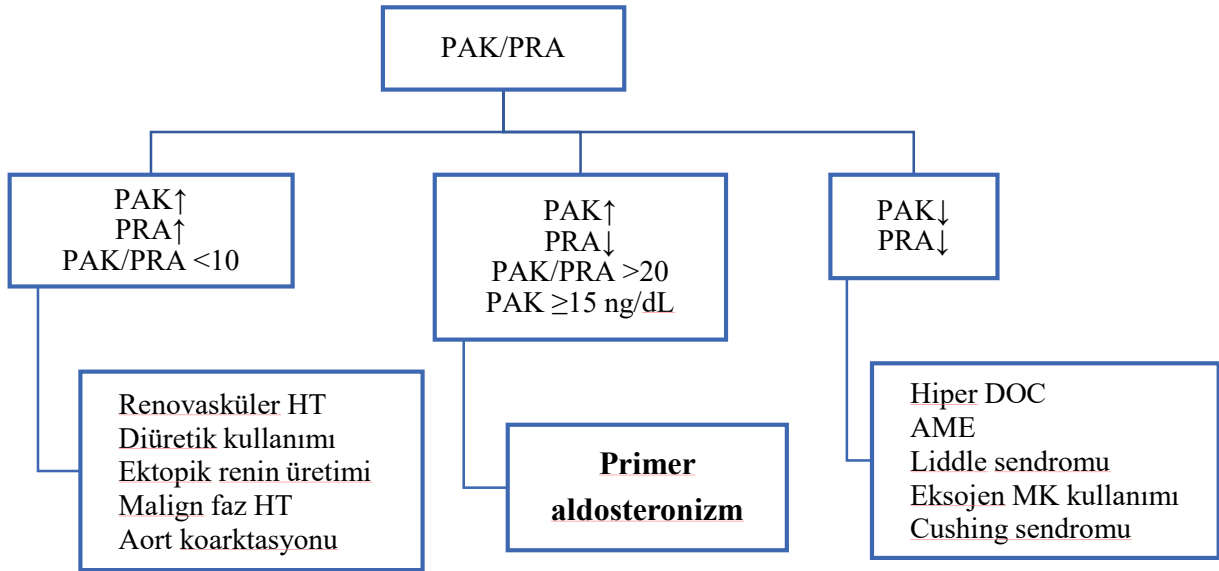
Primer hiperaldosteronizm (PHA), adrenal bez kaynaklı fazla aldosteron sekresyonu ve eşlik eden renin süpresyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Sekonder hipertansiyonun önemli endokrin nedenleri arasında yer alan PHA, hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda altta yatan neden olarak tespit edilmektedir. Aldosteron üreten adenom varlığında (Conn sendromu) uygulanan medikal tedavi veya cerrahi sonrasında hipertansiyon ve eşlik eden komplikasyonları kontrol altına almak mümkün olduğundan, sekonder hipertansiyonun ayırıcı tanısında akla gelmesi önem taşımaktadır. PHA, genel popülasyonun %1.1-2.2'sinde, hipertansiyon tanısı konulan hastaların yaklaşık %5-13'ünde, adrenal insidentaloma ile birlikte hipertansiyon olması durumunda %1-10'unda görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmekte ve 30-50 yaşları arasında görülme sıklığında artış ortaya çıkmaktadır. Aldosteron, kortikal toplayıcı tübüllerde sodyum kanallarının sayısını ve sonuç olarak sodyumun tübüllerden geri emilimi artırır. Artmış aldosteronun etkisi ile başlangıçta sodyum retansiyonu olur. Daha sonra tübüller aldosteronun sodyum tutucu etkisine duyarsız hale gelir (kaçış fenomeni). Lümen sodyum kaybı lümen içerisinde elektronegatifliğe yol açar. Oluşan bu elektronegatif gradient, lümenal zar da yer alan potasyum kanallarından lümen içerisine potasyum sekresyonunu indükler. Sonuç olarak PHA olgularında volüm ekspansiyonu, hipertansiyon, renin süpresyonu ve artmış potasyum sekresyonuna bağlı hipokalemi tablosu ortaya çıkar. PHA'de klinik bulgular hipertansiyon, hipertansiyon ilişkili bulgular ve hipokalemiye bağlı görülebilecek kas güçsüzlüğü, kramplar, poliüri, polidipsi, noktüriyi

içermektedir. Normotansif bireylerde de PHA görülebilmektedir (prevalans %6-14). Normotansif PHA'lı bireylerin %85'inde 5 yıl içerisinde hipertansiyon geliştiği bildirilmektedir. PHA olgularında hipokalemi, sodyum kısıtlı diyet yapanlarda maskelenebilir. Aldosteronun hipersekresyonu ile kortikal toplayıcı tübül lümenine daha fazla potasyum sekresyonu ve distal sekretuar kanala daha fazla sodyum ve volüm ulaşması sonucunda idrarla potasyum sekresyonu artar. Aldosteron üretiminin fazla artmaması ve diüretik kullanımının olmadığı vakalarda hipokalemi tespit edilmeyebilir. Hipokalemi değerlendirilmesi için, diüretik kullanan hastalarda ilaç kesildikten 3 hafta sonra ölçüm tekrarlanmalı ve liberal sodyum diyeti önerilmelidir. PHA olgularının bazılarında hipokalemiye metabolik alkaloz eşlik edebilir. PHA'de hipertansiyonunda katkısı ile kardiyovasküler risk artmıştır. Olgularda artmış sol ventrikül kütlesi ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu saptanmıştır. Ayrıca olgularda stroke, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon riskinde artış gözlenmektedir.

PHA tanısı, şüpheli olgularda tarama, ayırıcı tanı, tanının konfirmasyonu ve sonrasında etiyojiye yönelik subtiplenin yapılması ile mümkün olmaktadır. Birinci basamak test, aynı anda plazma aldosteron (PA)/plazma renin aktivitesi (PRA) ölçümleri ve oranına bakılmasıdır. PA/PRA değerlendirilirken hipopotasemi düzeltilmiş olmalı, liberal sodyum diyeti uygulanmalı, mineralokortikoid reseptör (MR) antagonistleri ve potasyum tutucu/kaybettirici diüretiklerin en az 4 hafta kesilmiş olması gerekir. Kan örneği, gece açlığı sonrası, sabah 2 saat aktif pozisyon sonrası 5-15 dak. oturtularak alınmalı, oda sıcaklığında laboratuvara gönderilmelidir. PHA düşünülmesi için PRA baskılı olmalı, PA konsantrasyonu >15 ng/dL olmalı ve PA(ng/dL) /PRA (ng/mL/sa.) oranı 20/1'in üzerinde olmalıdır. Test öncesinde PHA şüphesi yüksekse (eşlik eden hipertansiyon ve/veya hipokalemi varlığı), ileri doğrulama testine gerek yoktur, ancak yanlış pozitif test riskini en aza indirmek için serum aldosteron ve renin düzeylerinin tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Şekil 1'de PA ve PRA göre testlerin yorumlanması görülmektedir. Alfa blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri, test sonuçlarını etkilemez. Aldosteron ve renin sekresyonunu değiştiren anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, beta blokerler, diüretikler ve özellikle spironolakton ve eplerenon testten 2-4 hafta önce kesilmelidir. Birinci basamak testler sırasında ilaç modifikasyonu önerilmezken, doğrulama testleri sırasında ilaç değişikliklerinin yapılması genellikle önerilmektedir. PHA tanısı için tek başına PA/PRA ölçümü yeterli değildir. Tanının konfirme edilmesi için kullanılabilecek testler salin infüzyon testi, oral tuz yükleme testi, fludrokortizon testi, kaptopril testidir.

Oral tuz yükleme testi; hipertansiyon ve hipokalemi kontrolü sonrası 3 gün oral tuz verilerek uygulanır. Sodyum yüklemesini takiben idrarda potasyum atılımı arttığından test sırasında hipokalemi açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Testin 3. gününde serum elektrolitleri ölçülür ve 24 saatlik idrar örneğinde aldosteron, kreatinin ve sodyum düzeyine bakılır. Testin 3. gününde değerlendirilen 24 saatlik idrarda sodyum atılımının 200 mEq'den fazla olması yeterli sodyum yüklemesinin yapıldığını gösterir. İdrarda aldosteron atılımının 12 mcg/24 sa.'ten yüksek tespit edilmesi ise PHA tanısını doğrular. Salin infüzyon testi; gece açlığını takiben hasta yatar durumda 2 L %0.9 NaCl'ün 4 saatte infüzyonu ile uygulanır. Test öncesinde hastaların kardiyak fonksiyonları ve kan basıncı normal olmalıdır. Normal kişilerde PA 5 ng/dL altında, PHA varlığında ise PA 10 ng/dL üzerindedir. Ara değerler ise PHA için yüksek oranda şüphe oluşturur. PHA tanısı tanısı netleştirildikten sonra etiyojinin belirlenmesi önemlidir. Tedavi yaklaşımları farklı olması nedeniyle aldosteron üreten adenom, nadiren karsinom ve

bilateral adrenal hiperplazinin ayırt edilmesi gerekmektedir. Aldosteron üreten adenomda cerrahi tedavi önerilirken, bilateral adrenal hiperplazide medikal tedavi önerilmektedir. Aldosteron üreten karsinom nadir olmasına rağmen dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Adrenal bezi görüntülemeye yönelik BT, adenom, hiperplazi ayırımının yapılması ve adrenal karsinom ekartasyonu için tercih edilmektedir. BT ile değerlendirme sırasında unilateral ve >4 cm boyutunda kitle tespit edilmesi durumunda adrenal karsinom ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Adrenal hiperplazi varlığında bilateral adrenal bezlerde kalınlaşma veya mikronodüler değişiklikler gözlenirken, BT’de bulgu izlenmeyen hiperplazi olguları da izlenebilmektedir. BT ile değerlendirmenin yapılamadığı durumlarda adrenal bezler yönelik MRG’de kullanılabilir. Adrenal venöz örnekleme (AVS), unilateral adenom ve bilateral adrenal hiperplazinin ayırt edilmesi kullanılan testtir. PHA nedeniyle unilateral adrenalectomi planlanan bireylerde, BT normalse, bilateral anomaliler gösteriyorsa veya >35 yaşta unilateral anomali gözleniyorsa adrenal venöz örnekleme önerilmektedir. Adrenal venöz örneklemede, sağ ve sol adrenal ven örnekleri, inferiyor vena kava örnekleri ile kıyaslanır. Sağ ve sol adrenal venden alınan aldosteron oranlarının 4’den fazla olması aldosteron salgılayan adenomu düşündürürken, 3’den düşük olması bilateral adrenal hiperplaziyi düşündürmektedir.



Şekil 1. Plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesine göre ayırıcı tanı.

PAK: plazma aldosteron konsantrasyonu, PRA: plazma renin aktivitesi, HT: hipertansiyon, DOC: deoksikortikosteron, MK: mineralokortikoid.

Primer hiperaldosteronizmde tedavinin amacı, kardiyovasküler etkileri azaltmak, serum potasyum düzeylerinin normalize edilmesi ve hipertansiyonu olan bireylerde normotansiyon sağlanabilmesidir. Altta yatan etiyojiye yönelik tedavi planlanmalıdır. Unilateral hastalık varlığında (adenom veya hiperplazi), laparoskopik adrenalectomi önerilmektedir. Cerrahi sadece unilateral hastalık varlığında küratiftir. Bilateral idiyopatik hiperplazi varlığında mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi önerilmektedir. Öncelikle spironolakton ile tedaviye başlanmalı ve endokrin yan etkiler gelişmesi durumunda eplerenon tedavisine geçilmelidir. Spironolakton ve eplerenon ile tedaviyi tolere edemeyen vakalarda, potasyum

tutucu diüretik olan amilorid kullanımı önerilmektedir. Cerrahi tedavi endikasyonu olan ancak cerrahi uygulanamayacak olgularda, medikal tedavi önerilmektedir.

• Cushing sendromu

Cushing sendromu (CS), endojen veya ekzojen kaynaklı fazla miktarda glukokortikoidlere kronik maruziyet sonucunda oluşan klinik tablodur. Özellikle 20-50 yaş aralığında ve kadınlarda sık görülmektedir. En sık görülen tipi iyatrogenik Cushing olgularıdır. Endojen CS olguları adrenokortikotropin hormon (ACTH) bağımlı (Cushing hastalığı, ektojik ACTH sendromu) ve ACTH bağımsız (adrenokortikal adenom, karsinom, bilateral makronodüler hiperplazi ve primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Aydede yüzü, santral obezite, hipertansiyon, amenore, hirsutismus, kolay zedelenme, stria, osteoporoz gibi birçok belirti ve bulgu görülmektedir. Hipertansiyon CS olan bireylerin %75-85'inde görülmektedir. CS'da hipertansiyon, glukokortikoid fazlalığına bağlı karaciğerde anjiyotensinojen sentezinin artması, renin-anjiyotensin sisteminin aktive olması ve anjiyotensinojen II düzeylerinin artmasına bağlı olarak görülebilir. Ayrıca fosfolipaz A2 inhibisyonu sonucu vazodilatör prostoglandinlerin sentezinin azalması, kallikrein-kinin sistemi komponentlerinde azalma, epinefrin, anjiyotensin II gibi endojen vazokonstriktörlere vasküler duyarlılığın artması hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. ACTH bağımlı Cushing hastalığında deoksikortikosteron ve kortikosteron düzeyleri artar ve mineralokortikoid etkileri hipertansiyona katkıda bulunur. Hipertansiyonu olan hastalarda CS'a spesifik semptomlar (kolay morarma, proksimal kas güçsüzlüğü, pletora, mor strialar) varsa, çok sayıda veya ilerleyici CS bulguları varsa, hipertansiyon ile birlikte adrenal kitle varsa, yaşa göre erken bulgular varsa, hipertansiyon-obezite-diyabet-osteoporoz gibi birden çok bulgu bir arada ise CS'u açısından tarama yapılmalıdır.

Tarama için önerilen birinci basamak testler; 24 saatlik idrar kortizolü (2 ölçüm), gece tükürük kortizolü (2 ölçüm), 1 gecelik 1 mg deksametazon süpresyon testidir (DST). Bazı özel durumlarda gece kortizol düzeyi de tanıya yardımcı olmaktadır. Endokrinologların uygulayacakları ikinci basamak testler, ilk basamak testlerden bir veya ikisi, serum gece kortizolü ve deksametazon-kortikotropin serbesleştirici hormon (CRH) testidir. DST+CRH testi; gerçek Cushing olgularının psödo-Cushing olgularından ayırımında kullanılır. CS düşünülen olgularda etiyolojiye yönelik testler yapılmalıdır. Bu nedenle ilk uygulanacak test plazma ACTH düzeyinin ölçülmesidir. Ayırıcı tanıda yüksek doz DST, CRH testi, inferiyor petrozal sinüs örneklemesi (IPSS) testleri kullanılabilir.

CS'da hastalık kontrolü ile birkaç hafta içinde kan basıncı normale dönebilir. CS tedavisi cerrahidir. Etiyolojik nedene bağlı olarak hipofiz cerrahisi veya adenektomi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi ile hastalık kontrol edilemedi ise, radyoterapi veya medikal tedavi (adrenolitik ajanlar glukokortikoid reseptör antagonistleri) kullanılabilir. Hastalık kontrol altına alınamamışsa hipertansiyon kontrolünde MR antagonistleri veya diüretikler öncelikle tercih edilebilir.

• Akromegali

Akromegali, artmış büyüme hormonu (BH) ve buna bağlı olarak da karaciğerden artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salgılanması nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Akromegali hastalığının %90'ı hipofiz bezindeki somatotrop adenomdan kaynaklanır. En sık ellerde ve ayaklarda büyüme, ayakkabı numarasında artış, yüzüklerin parmağa dar gelmesi, yüzde, çenede

ve burun bölgesinde kabalaşma nedeniyle hastalar başvurmaktadır. Hastalarda çok sayıda semptom ve bulgu görülebilmektedir. Olguların %20-40'ında hipertansiyon görülmektedir. Tanı, BH düzeyinin yüksekliği, yaş ve cinsiyet ile uyumlu IGF-1 değerinin yüksek olması durumlarında; 75 gr oral glukoz ile yükleme testi (OGTT) ile konulur. Biyokimyasal tanı konulması sonrası hipofiz MRG ile hipofizer adenomun görülmesi ile tanı doğrulanır. Akromegalinin tedavisi cerrahi olarak adenomun çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavi öncesi veya cerrahi tedavi sonrası kontrol sağlanamayan olgularda radyoterapi veya medikal tedavi planlanabilir. Hipofiz cerrahisi sonrası hastalık kontrolü ile bazı hastalarda kan basıncı normale dönerken, bir kısmında ise hipertansiyon devam eder. Bu durumda hastalarda antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri kullanılabilir. Tedavinin diüretik içermesi hipertansiyon kontrolünü kolaylaştırır. Beta blokerler BH düzeylerini arttırabilir ancak kullanılmalarına engel teşkil etmez.

• Hipotiroidi

Hipotiroidi doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliğine bağlı olarak görülen, halsizlik, güçsüzlük, kilo artışı, soğuk intoleransı, saç ve kaşlarda dökülme, ciltte kuruluk, konstipasyon, guatr, bradikardi, diyastolik hipertansiyon gibi bulgulara neden olan bir hastalıktır. Hipotiroidi tanısı biyokimyasal olarak konulmaktadır. Aşık primer hipotiroidizm tanısı yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH), düşük serum serbest T4 düzeyi ile konur. Normal ölçüm aralıklarına göre yüksek serum TSH ve normal serum serbest T4 düzeyi subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır. Normal tiroid fonksiyonu olan bireylere göre hipotiroidisi olan kişilerde hipertansiyon 2-3 kat daha sıktır. Olgularda kontraktilite azalması, diyastolik relaksasyon bozulması sonucu kardiyak output azalmakata ve sistolik kan basıncı azalmaktadır. Öte yandan alfa adrenerjik reseptör duyarlılığının, sempatik sinir sistem aktivitesinin ve aldosteron düzeylerinin artmasına bağlı olarak periferik vasküler direnç artmakta ve diyastolik kan basıncı artmaktadır. Tiroid hormon replasmanı ile ötiroidi sağlandığında kan basıncı çoğunlukla normale döner.

• Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezi tarafından tiroid hormonun fazla sentezlendiği ve salgılandığı patolojik durumdur. Hipertiroidide yorgunluk, sinirlilik, hiperaktivite, saçlarda incelleme dökülme, iştah artışı, kilo kaybı, sıcak intoleransı, terleme, titreme, çarpıntı, taşikardi, sistolik hipertansiyon gibi birçok semptom ve bulgu görülmektedir. Tanı biyokimyasal olarak konulmakta olup, serum TSH düzeyinin düşüklüğü, serbest T3 ve T4 düzeylerinin düşüklüğü ile karakterizedir. Hipertiridide hipertansiyon oldukça sık görülür. Toksik adenomu olanların yaklaşık %60'ında, Graves'i olanların yaklaşık %30'unda hipertansiyon görülmektedir. Hipertiroidide hipertansiyon, artmış miyokardiyal kontraktilite, artmış kardiyak output, periferik vasküler dirençte azalma, periferik dokularda katekolaminlere duyarlılık artış sonucu gelişmektedir. Hipertiroidi tedavisi ile çoğunlukla kan basıncı kontrolü sağlanır. Hipertiroidi tedavi edilinceye kadar hipertansiyon tedavisinde beta blokörler tercih edilebilir.

• Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT) bir ya da birden fazla paratiroid bezinden aşırı parathormon (PTH) salınımı ile karakterize sık görülen bir endokrin hastalıktır. Toplumda hiperkalseminin

en sık nedeni PHPT'dir. Olgularda poliüri, polidipsi, konstipasyon, peptik ülser, nefrolitiazis, osteoporoz, hipertansiyon gibi birçok semptom ve bulgu görülebilir. PHPT'de hipertansiyon görülme sıklığı geniş bir aralıkta %10-60 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir. Mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte PHPT'nin renal komplikasyonları sonucu geliştiği öne sürülmektedir. PHPT tedavisi ile hiperkalsemi düzeltildiğinde çoğunlukla kan basıncı normale dönmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.
2. Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, London DR. Pheochromocytomas as a cause of hypotension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:304.
3. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 3. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:1-28.
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915-42.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526.
6. Romero DG, Yanes Cardozo LL. Clinical Practice Guideline for Management of Primary Aldosteronism: What is New in the 2016 Update?. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2016;2(3):10.16966/2380-548X.129. doi: 10.16966/2380-548X.129.
7. Umakoshi H, Sakamoto R, Matsuda Y, et al. Role of aldosterone and potassium levels in sparing confirmatory tests in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz148. doi: 10.1210/clinem/dgz148.
8. Vaidya A, Carey RB. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3771-3783. doi: 10.1210/clinem/dgaa606.
9. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.

81. BÖLÜM

OBEZİTE TANI VE TEDAVİSİ

Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Obezite, sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Erişkin beden kütlesinin kadınlarda %20-25'ini, erkeklerde %15-18'ini yağ dokusu oluşturur. Vücut yağ kütlesinin toplam beden kütlesine oranının kadınlarda %30, erkeklerde %25'in üzerine çıkması obezite olarak tanımlanmaktadır. Değişen beslenme alışkanlıkları, düzensiz yaşam biçimi, sedanter hayat, stres gibi nedenlerden giderek artan obezite, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir.

Obezite tanısı kilonun (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesi ile elde edilen beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m^2) kullanılarak yapılmaktadır.

BKİ oranına göre obezite şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- BKİ = <18.50 ise zayıf
 - BKİ = $18.50-24.99$ ise normal kilolu
 - BKİ = $25.00-29.99$ ise fazla kilolu
 - BKİ = ≥ 30.00 obez
- Obez grupta 4 alt kategoriye ayrılmaktadır:
- BKİ = $30.00-34.99$ hafif obez
 - BKİ = $35.00-39.99$ orta derecede obez
 - BKİ = $40.00-49.99$ morbid obez
 - BKİ = ≥ 50.00 süper obez

Obeziteyi değerlendirirken vücut yağ oranı kadar vücut yağ dağılımı da önemlidir. Santral obezitenin (erkek tipi obezite) femoral obeziteye (kadın tipi obezite) göre kardiyovasküler hastalıklar açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle BKİ $25-35 kg/m^2$ olanlarda bel çevresinin ölçümü BKİ'den bağımsız olarak ek bilgiler vermektedir. Bel çevresinin erkeklerde $102 cm$ ve üzeri, kadınlarda $88 cm$ ve üzerinde olması kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Ülkemizde kilo fazlalığı ve obezite tanısı için önerilen bel çevresi değerleri şöyle önerilmektedir;

- Kadınlar: fazla kilolu $>80 cm$, obez $>90 cm$
- Erkekler: fazla kilolu $>90 cm$, obez $>100 cm$

Vücut yağ dağılımı ayrıca bel çevresinin kalça çevresine oranı (BKO) ile de değerlendirilebilir. BKO'nun kadınlarda 0.9 'un, erkeklerde 1 'in üzerinde olması santral obeziteyi gösterir. Klinik pratikte bel çevresinin ölçümü, daha pratik olması ve abdominal obeziteyi gösterebilmesi nedeniyle daha sık olarak kullanılmaktadır.

Obezite ve fazla kiloluluk her geçen gün artmaktadır. Dünya genelinde 18 yaş ve üzeri erişkin nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3.2 ve kadınlarda %6.4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10.8 ve %14.8'e yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir. Sosyal, kültürel ve ekonomik duruma göre bu sıklık ülkeden ülkeye de değişmektedir. Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22.3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22.3'ten %31.2'ye yükseldiği görülmüştür.

Vücudumuzda enerji alımının artması veya enerji harcanmasının azalmasına bağlı enerji dengesinin bozulması sonucu obezite meydana gelmektedir. Obezite gelişiminde genetik, epigenetik, fizyolojik, sosyokültürel, çevresel birçok fizyopatolojik etmen rol oynamaktadır. Genetik, humoral ve çevresel faktörlerin bir arada bulunması, hastalığın ortaya çıkmasındaki patolojik mekanizmadır. Yeterli besinin olduğu durumda besin alımının kontrolü hipotalamus ve beyin bazı bölgeleri ile periferik bölgeler arasındaki etkileşim ile sağlanmaktadır. Adipoz dokudan birçok adipokin salgılanmaktadır. Obezite ile birlikte adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar. Obezite gelişimini belirleyen birçok gen bulunmaktadır. Çevresel toksinler, yanlış beslenme alışkanlıkları bu genlerde değişikliklere neden olarak besin alımını ve dolayısıyla yağ dokusunu artırır. Gastrointestinal sitemden salgılanan oreksijenik hormonların artışı ile anoreksijenik hormonların azalması sonucunda enerji alımı artarak kilo artışı ortaya çıkar. İntestinal mikrobiyatadaki değişikliklerin de obezite gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Hareketsiz yaşam tarzı, yanlış diyet alışkanlıkları, çeşitli psikososyal faktörler obeziteye neden olabilir. Cushing sendromu, hipotiroidizm, polikistik over sendromu ve büyüme hormonu eksikliği gibi hormonal bozukluklar obeziteye neden olabilir. Antipsikotik, antiepileptik, antidepresan, kortikosteroid ve antidiyabetik (özellikle sülfanilüre ve insülin) ilaç kullanımları obezite gelişimine neden olabilir. Bunun yanında uyku bozuklukları, düşük sosyoekonomik durum, sigaranın bırakılması da obeziteye gelişine neden olabilecek faktörlerdendir.

Obezitesi veya kilo fazlalığı olan kişilerde kardiyometabolik hastalık riski artmaktadır. Hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, diabetes mellitus, endotel disfonksiyonu, dislipidemi, hipertansiyon, vasküler inflamasyon, koroner kalp hastalığı, inme, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kolelithiasis gibi metabolik hastalıklar; uyku apnesi, artroz, kronik sırt ağrısı gibi fiziksel işlev bozuklukları; depresyon, kaygı, kendine güvende azalma gibi mental bozukluklar obezite komplikasyonu olarak görülebilir. Bu komplikasyonları gelişmesi hastalarda mobiditeyi arttırmakta, tedavi sürecinde de akşamlara neden olmaktadır.

METABOLİK SENDROM

Birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu başta diyabet olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir durum olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun görülme sıklığı kilo artışı ile doğru orantılıdır. Obezite dışında, ileri yaş, genetik faktörler, menopozal durum, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyi, yüksek kalorili gıda tüketimi, sedanter yaşam biçimi metabolik sendromun diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır. Metabolik sendrom tanımlamasında en sık NCEP-ATP III uzlaşma kriterleri kullanılmaktadır. Tablo 1’de görülen bu beş kriterden üç veya daha fazlasının olması metabolik sendrom tanısının konulmasını sağlar.

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP-ATP III uzlaşma kriterleri)

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm*
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması veya tansiyon ilacı kullanıyor olmak
Açlık kan glukozu	≥ 100 mg/dL olması veya diyabet ilacı kullanıyor olmak
Trigliserid	≥ 150 mg/dL olması veya dislipidemi ilacı kullanıyor olmak
HDL kolesterol	Erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL olması veya dislipidemi ilacı kullanıyor olmak

*Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2006 Metabolik sendrom kriterleri ile ilgili güncellemesinde, bel çevresi değerleri için etnik sınırlar tanımlanmıştır. Buna göre Avrupalı bireyler için bel çevresi sınırları erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm olarak verilmiştir. Türkiye için önerilen değerler yukarıda verilmiştir.

OBEZİTESİ OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Her hasta rutin sağlık kontrollerinde fazla kilo ve obezite açısından değerlendirilmesi ve en az yılda bir kez olacak şekilde BKİ ölçümleri yapılmalıdır. Bel çevresi, abdominal obezite tanısı konulmasında özellikle BKİ $25-34.9$ kg/m² olduğunda artmış kardiyovasküler riski göstermesi açısından ölçülmelidir. Obezite tanısı konulan bireylerde ilk olarak eşlik eden şikayetleri, obezite öyküsü, obezitenin başlama yaşı ve süresi, sosyo-kültürel durumu, mental sağlığı ve uyku düzenini kapsayan psikolojik durumu, fiziksel aktivite, alışkanlıkları, obeziteye yol açabilecek ilaç kullanımı, obezite ve ilişkili hastalıklar açısından aile öyküsü ve obeziteye bağlı gelişebilecek komplikasyonların ve hastalıkların sorgulanmasını içeren detaylı anamnez alınmalıdır. Ayrıca hastanın beslenme alışkanlıkları dahil beslenme anamnezi, yeme bozukluğu varlığı, daha önce kilo verme girişimleri ve başarılı olup-olmadığı, aşırı yemeyi teşvik eden zaman kısıtlılığı, stres faktörleri gibi davranış faktörleri de sorgulanmalıdır.

Obezitesi olan hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez alınmasını takiben fizik muayene yapılmalıdır. Sistemik fizik muayene yapılmalı, boy, kilo ve bel çevresi ölçülmeli ve BKİ hesaplanmalıdır. Hastaların kan basınçları ve dakikada nabız sayısı ölçülmelidir. Cilt muayenesinde insülin direnci bulgusu olarak akantozis nigrikans değerlendirilebilir. Sekonder obezite nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular (hipotiroidi, Cushing sendromu genetik sendromlar gibi) değerlendirilmelidir. Obezite ile ilişkili hastalıklar ve komorbid durumlara ait bulguların varlığı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar değerlendirilmesinde, açlık plazma glukozu, açlık serum lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, TSH ve EKG ölçümü yapılmalıdır. Gerekli durumlarda ise oral glukoz tolerans testi, Cushing sendromu şüphesi varsa 1 mg deksametazon süpresyon testi, oligomenore/amenore ve/veya hirsutizm varlığında gebelik testi ve polikistik

over sendromu açısından androjenler, hipogonadizm şüphesi varsa LH, FSH ve testosteron, büyüme hormonu eksikliği düşünülüyorsa IGF-1 düzeyi, uyku-apne sendromu şüphesi varsa uyku testleri, şüphe durumunda kanser, osteoartrit, gut ve yağlı karaciğer hastalığı gibi komplikasyonların varlığını araştırmak için diğer laboratuvar yöntemleri istenmelidir.

TEDAVİ

Obezite tedavisinde amaç, obezite ilişkili morbidite ve mortalite riskiniz azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik hastalıklar, diabetes mellitus, obstruktif uyku apne sendromu mortalite için yüksek risk kategorisini oluşturmaktadır. Obezite tedavisi ile vücut ağırlığının altı aylık dönemde %5-10 azalması obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlar. Tedavi ile başlangıç kilosuna göre %5-10'luk azalma anlamlı yanıt, %10-15'lik azalma çok iyi yanıt, %15'in üzerinde azalma mükemmel yanıt olarak kabul edilmektedir. Kilo verme hızı her kişide farklıdır; genetik faktörler, erkeklerde kilo kaybı daha hızlıdır, yaşlılarda kilo kaybı daha yavaştır. Aynı tedavi ile ayda 0.5 kg kaybedilirken 3-6 ay sonra enerji harcaması adaptasyonu nedeniyle kilo kaybı hızı yavaşlayacaktır. Ayrıca kilo kaybı sonrası periferik hormon etkileri, gastrointestinal peptidlerin adaptasyonu nedeniyle kilo kontrolü kolay olamamaktadır. Obezite tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri (YTD), farmakolojik ve cerrahi tedaviler olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Obezite kontrolünde uygun ve kalori kısıtlı diyet, egzersiz programı ve davranış terapilerinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri en önemli basamaktır. Obezitesi olan bireylerde diyet, bireyin yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivite durumuna, yaşam biçimine ve fizyolojik durumuna uygun yeterli ve dengeli bir şekilde düzenlenmelidir. Verilecek kalori miktarı bireyin boy, ağırlık, aktivite düzeyine göre belirlendikten sonra ihtiyacı olan kaloriden 500-1,000 kcal daha az olacak şekilde ayarlanabilir. Günlük olarak belirlenen enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan, %12-15'i proteinlerden sağlanmalıdır. Şeker gibi basit karbonhidratların tüketimi azaltılmalı, yerine kuru baklagil, tam tahıl ürünleri, bulgur gibi kompleks karbonhidrat içeren besinlerin tüketimi arttırılmalıdır. Bireyin günlük enerji alımı haftada 0.5-1 kg ağırlık kaybını sağlayacak şekilde azaltılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi ile bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırılmalıdır. Hatalı zayıflama programları bireyin sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle en uygun beslenme programının diyetisyen tarafından düzenlenip, uygulanması önemlidir. Bilimsel olmayan popüler ve tek tip besin tüketimine dayalı diyetler çeşitli sağlık sorunları oluşturduğundan kullanılmamalıdır. Mevcut kilonun sürdürülmesi için sağlıklı beslenme üzerinde odaklanılmalıdır. Düzenli egzersizin kilo verdirici etkisinin yanı sıra, bu etkisinden bağımsız olarak obezite ile ilgili komorbid hastalıklar üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Egzersiz sadece kilo kaybı sağlamaz, aynı zamanda bel-kalça çevresinde azalma, vücut yağ oranında azalma, kas gücünde artışta sağlar.

Obezitesi olan hastalara haftada 5-7 gün, en az 30 dak olacak şekilde düzenli, orta yoğunlukta egzersiz önerilmelidir. Genç-normal kilolu erkeklerde (ortalama 25 yaş) 150 dak/hafta orta derece fiziksel aktivite kilo alımını engeller. Obezite tedavisinde kalıcı başarı için yaşam tarzının değiştirilmesi gerekmektedir. Tedavi hastanın yavaşça kilo vermesi ve bu arada alışkanlıklarının değişmesine yardım etmeye yönelik olarak tasarlanmalıdır. Bunun yanı sıra

hastayı fazla kalori alımına iten davranışlar belirlenmeli ve bunlardan kaçınılması sağlanmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmasına rağmen kilo kontrolü sağlanamayan hastalarda BKİ ≥ 30 kg/m² olanlar ile BKİ ≥ 27 kg/m² olup tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi gibi bir obezite ilişkili bir hastalığın eşlik ettiği bireylerde medikal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavide kullanılan onaylı ilaçlar; orlistat, liraglutid, lorcaserin, fentermin/topiramet, naltrekson/bupropiondur. Ülkemizde bu ilaçlardan orlistat ve liraglutid bulunmaktadır.

• Orlistat

Güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Bu sayede intestinal yağ sindirimini azaltır. Yemekle birlikte alınması önerilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda iki yılda plaseboya oranla anlamlı ve daha fazla kilo kaybı sağladığı görülmüştür. Yan etkileri aşırı gaz çıkarma, fekal sıkıştırma, fekal inkontinans, yağlı lekelenme, artmış defekasyon gibi gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Yağda eriyen vitamin düzeylerinde düşme görülebilir. Kronik malabsorbsiyon veya kolestatik hastalıklarda kullanımı önerilmemektedir.

• Lorcaserin

Selektif olarak serotonin reseptör 2C agonistik etki ile iştahta azalma, kilo kaybı sağlamaktadır. Selektif reseptör agonistik etkisi nedeniyle kardiyak yan etki görülmemektedir. Etkinliği orlistata benzerdir, 1 yıllık kullanımda %3-3.5'lük kilo kaybı sağlamaktadır. Baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgular, baş dönmesi, uyku hali, bulantı gibi yan etkiler görülebilir. İlimli renal ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez ancak GFR < 30 mL/dak/1.73 m² olduğunda kullanılmamalıdır. Öfori etkisinden dolayı fiziksel bağımlılık açısından dikkat edilmelidir.

• Fentermin

Uzun süreli etkinik ve emniyet verilerinin eksik olması nedeniyle 12 haftalık kullanımı onaylıdır. Santral sinir sisteminde norepinefrin salgılatarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analogudur. Uykusuzluk, sinirlilik, çarpıntı, hipertansiyon, baş ağrısı gibi yan etkiler sık görülür. Pulmoner hipertansiyon, kapak hastalıkları, kontrol altında olmayan hipertansiyon, hipertiroidi, alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

• **Bupropion/naltrekson:** Dopamin ve norepinefrinin seçici olmayan geri alım inhibitörü olan bupropion ile opioid antagonist olan naltrekson kombinasyonudur. Bupropion depresyon tedavisinde onaylıdır. Bu kombinasyonun özellikle obez kişilerde sigara bırakılması esnasında kullanımı önerilmektedir. Başlangıca göre 1 yılda yaklaşık %4-5 kilo kaybı sağlar. Bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, kusma, uykusuzluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kan basıncı ve hızında artış. Genç erişkinlerde, psikiyatrik hastalığı olanlarda suicid riski açısından dikkatli olunmalıdır.

• **Topiramet/fentermin:** Antikonvülzan olarak kullanılan topiramet ile norepinefrin salınımını artıran santral etkili sempatomimetik bir ajan olan fentermin kombinasyonudur. Bir yıllık tedavi ile başlangıca göre ortalama %8-10 kilo kaybı sağlamaktadır. En sık yan etkiler ağız kuruluğu,

konstipasyon, parestezi, doz ilişkili psikiyatrik ve kognitif yan etkiler, hipertansiyondur. Kötüye kullanım riski açısından dikkat edilmelidir.

• Liraglutid

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör analogudur. Liraglutide, 1.8 mg dozunda tip 2 diabetes mellitus tedavisi için kullanılmakta olup, günlük 3.0 mg'lık subkutan uygulanan dozda obezite tedavisi için onay almıştır. Liraglutide hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki GLP-1 reseptörlerini uyararak iştahı azaltır. Ayrıca mide boşalmasını geciktirir ve glukagon sekresyonunu inhibe eder. Bir yıllık kullanımda başlangıca göre ortalama %5-8 kilo kaybı sağlamaktadır. Eğer 16 hafta sonunda bazale göre en az %5 kilo kaybı sağlanamamışsa tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir. Yan etki olarak en sık genelde birkaç hafta içinde düzelen bulantı ve kusma görülmektedir. Ayrıca karın ağrısı, dispepsi, diyare veya kabızlık, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, kolelithiasis ve nadiren akut pankreatit görülebilir.

• Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar

Diyabet tedavisinde kullanılan metformin, pramlintid, ekzenatid, liraglutid, SGLT2 inhibitörlerinin hafif kilo kaybı sağladıkları gösterilmiştir, ancak şu an için obezite tedavisinde onaylı değildir. Obezitesi olan diyabetik hastalarda hasta ve ilaç özellikleri göz önüne alınarak diyabet tedavisi için kullanılabilirler. Metformin diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Kullanımı ile ilk 6 ayda 2-4 kg gibi ılımlı kilo kaybı sağlayabilir. Pramlintid diyabet tedavisinde kullanılan bir amilin analogudur. Gastrik boşalmayı yavaşlatır. İlimli kilo kaybı sağlar (2-3 kg). Hipoglisemi, baş ağrısı, bulantı-kusma sık görülen yan etkileridir. SGLT2 inhibitörleri üriner glukoz atılımını artırarak etkilerini gösterir. Plasebo ile karşılaştırıldığında bazale göre ortalama. 2-2.5 kg kilo kaybı sağlarlar. Diyabetik olmayan bireylerde kullanım onayı yoktur.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve maksimum dozda medikal tedavi ile 3-6 ayda başlangıç vücut ağırlığının %5'i kadar kilo kaybı sağlanamamışsa, risk-yarar oranı değerlendirilmeli ve ilaç kesilmesi düşünülmelidir. Obezite kronik bir hastalıktır bu nedenle gerekli durumlarda intermittan tedavide düşünülebilir.

Reçetesiz satılan, kilo verdirici olduğu iddia edilen birçok zayıflatıcı ek besin maddesi ve ticari ürün bulunmaktadır. Ancak şu an için kanıta dayalı şekilde önerilebilecek bir ürün bulunmamaktadır. Piyasada yaygın olarak bulunan bu ürünlerin etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Bu ürünlerin en yaygınları arasında efedra, yeşil çay, krom, chitosan, guar gum sayılabilir. Obezite tedavisinde akupunkturun obezite ilişkili santral peptidleri düzenleyerek, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı etkileyerek etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu kısa sürelidir ve standardizasyon hataları mevcuttur. Tedavinin sürdürülebilir yararı olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Obezite tedavisinde üzerinde çalışmalar devam eden çok sayıda molekül bulunmaktadır. Araştırılmakta olan bu ilaçlar arasında cetilistat, amalin analogları (pramlintid, davalintid), leptin analogları, methionin aminopeptidaz inhibitörleri, resvevatrol, velneperit, melanokortin-4 reseptör (MC4R) agonistleri, oxyntomodulin analogları, kannabinoid tip 1 reseptör blokerleri sayılabilir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile istenilen kilo hedefine ulaşamadığında veya daha fazla kilo kaybı istenmesi durumunda cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Obeziteyi tedavi

etmek için kullanılan cerrahi yöntemler genel olarak bariyatrik cerrahi (BC) olarak bilinmektedir. BKİ ≥ 40 kg/m² olması veya BKİ ≥ 35 kg/m² olup obezite ile ilişkili tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu gibi en az bir komorbiditenin eşlik ettiği durumlarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi tedavi kararı öncesinde hastanın en az 6 ay yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile izlenmiş olması hastanın önerilere, vizitelere, tedaviye uyumunu değerlendirmede çok önemlidir. Bu süre içerisinde cerrahi endikasyon ve kontrendikasyonlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Bariyatrik cerrahi tedavi açısından kontrendikasyonlar şöyle sıralanabilir:

- Obeziteye neden olabilecek reversibl endokrin ya da endokrin dışı hastalık varlığı
- İlaç ya da alkol bağımlılığı
- Kontrol altına alınamayan ciddi psikiyatrik hastalık
- Cerrahi sonrası uyum sağlayamayacak hasta
- Çeşitli sindirim sistemi bozuklukları (örneğin; kronik pankreatit, şiddetli reflü, Crohn hastalığı vb.)
- Şiddetli koagülopati
- Dekompanse kalp ve akciğer hastalığı
- Aktif kanser
- Gebelik
- Portal hipertansiyonun eşlik ettiği ileri karaciğer hastalığı

Obezite cerrahi tedavisinde roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), sleeve gastrektomi (SG), laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB) ve duodenal switch + biliyopankreatik diversiyon (DS+BPD) en sık tercih edilen yöntemlerdir. SG ve LAGB restriktif, RYGB malabsorbtif, DS+BPD ise mikst tip prosedürlerdir. Cerrahi ile elde edilen ortalama kilo kaybı başlangıç kilosunun %20-40'ı arasında olmaktadır. Cerrahi uygulanan kişilerin ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonlar ve kilo kontrolünün devamı yönünden yakın izlemi gereklidir. Cerrahi uygulanan bireyler ayrıca uzun dönemde vitamin ve mineral eksiklikleri açısından takip edilmeli ve uygun şekilde replasman tedavileri düzenlenmelidir.

Obezitesi olan bir hasta ilk değerlendirilmesinden itibaren başta metabolik sendromun komponentleri olmak üzere, obeziteye neden olabilecek endokrin hastalıkların varlığı açısından da sorgulanmalıdır. Hipotalamik obezitede ventromedial veya paraventriküler bölgelerdeki hasarlanma sonucu hiperfaji ve kilo artışı olmaktadır. Bu bölgelerdeki hasarlanma travma, tümör, inflamatuvar hastalıklar, cerrahi gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Hipotalamik bölgede tümörü olan 42 hastanın incelendiği bir çalışmada; ortalama 5 yıllık izlemlerinde hastaların %52'sinde obezite geliştiği saptanmıştır. Cushing sendromunda progresif santral obezite sıklıkla görülen bir bulgudur. Diğer Cushing bulgularının da eşlik ettiği obezitesi olan hastalarda akla gelmelidir. Hipotiroidi, polikistik over sendromu, büyüme hormon eksikliği olan kişilerde de obezite görülebilir. Primer hastalıklarının tedavisi obezite kontrolü açısından çok önemlidir.

Obezite tedavisi başlanması sonrası hastalar belli aralıklarla takip edilmeli, ilk 6ayda vücut ağırlığının %5-10'u arasında kilo kaybı hedeflenmelidir. Hedefe ulaşılması sonrasında bu kilonun korunması amaçlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda kaybedilen kiloların yarıya yakını ilk yıl içerisinde, geri kalanı 5 yıl içerisinde geri alınmaktadır. Bu nedenle hastaların uzun soluklu takibi önemlidir. Obezite başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla

ilişkilidir ve prognozu bu hastalıkların varlığı ve şiddeti belirlemektedir. Bu nedenle morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilecek komplikasyonlarla mücadele edilirken kilo verilmesinin sağlanması prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Dulloo AG, Montani JP. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: an overview. *Obes Rev.* 2015;16Suppl1:1-6.
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 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;63:2985-3023.
3. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, et al. The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord.* 2017;10:17(1):50.
4. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):246-52.
5. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013;19:337-72.
6. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 9 June 2021[erişim 1 Ekim 2021]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
7. Perreault, L. Obesity in adults: etiology and risk factors [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-etiologicals-and-risk-factors>.
8. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177-89.
9. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2017;38:267-96.
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 8. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:11-104.

GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) insülinin göreceli eksikliği, insülinin etkilediği dokulardaki defektler ya da her ikisi nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri yeterince kullanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada ve ülkemizde diyabet giderek daha sık görülmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra sağlıksız beslenme, sedanter yaşam tarzı, obezite gibi çevresel faktörlerin etkisi ile diyabet prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. T2DM, birden fazla organ ve dokuyu etkileyerek işlev bozukluklarına sebep olmaktadır. Bu nedenle, T2DM'li hastalar hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Türkiye'de yapılan Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-2) sonuçlarına göre Türkiye'de diabetes mellitus prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır. Olguların %45'inde ise tanı konulmamıştır. Tanı konulan hastaların yaklaşık %85'i tedavi almaktadır. Ülkemizde diyabetik hastaların sadece üçte birlik kısmında hemogloblin A1c (A1c) düzeyi %7'nin altındadır. Ülkemizde kronik komplikasyon oranları değerlendirildiğinde, diyabetik retinopati %50.6, diyabetik nöropati %43.5, diyabetik nefropati %58, koroner kalp hastalıkları %23.1, serebrovasküler hastalıklar %4.6, diyabetik ayak %9.8 oranlarında görülmektedir.

T2DM'nin toplumlarda en yaygın görülen hastalıklardan biridir ve aynı zamanda neden olduğu komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman mevcuttur. Glisemik kontrolün yetersizliği komplikasyon gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında A1c düzeyinin özellikle %7'nin üzerine çıkmasıyla birlikte mikrovasküler komplikasyon riski artmakta, A1c'nin her %1'lik artışında mikrovasküler komplikasyon riskindeki artış belirgin hale gelmektedir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışması sonuçlarına göre T2DM'de glisemik kontrolün sağlanması, komplikasyon riskini azaltmaktadır.

Hiperglisemiye bağlı vasküler komplikasyonların gelişmesinde birçok patojenetik mekanizma rol oynamaktadır. Hiperglisemiye bağlı aldoz-redüktaz aktivitesinde artış sorbitol birikimine, nöral miyoinositol tüketimi sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinde değişime neden olarak kronik komplikasyon gelişimine neden olur. Diaçil gliserol ve beta 2 protein kinaz aktivitesinde artış; vasküler kas hücrelerinde kontraktiletiyi, hormon yanıtını değiştirerek ve endotelial hücrelerde permeabilityi değiştirerek kronik komplikasyon gelişimine katkı sağlar. Nonenzimatik glikolizasyon artışına bağlı endotel ve makrofajlarda aktivasyon, membran ve matriks proteinlerinde değişiklikler kronik komplikasyonların gelişiminde sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır.

Diyabetik bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebral arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve renal arter hastalığıdır. Diyabet mortaliteye neden olabilen hastalık olması yanında önemli morbiditelere de neden olmaktadır.

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

• Diyabetik retinopati

Erişkin yaştaki bireylerde nontravmatik körlüğün en sık nedenidir. Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hastalarında retinopati taraması tanıdan 5 yıl sonra, T2DM hastalarında ise tanı anında yapılmalıdır. Diyabetik retinopati gelişiminde birçok faktör söz konusudur; kronik hiperglisemi, retinal mikrotrombüsler, büyüme faktörleri, proinflamatuvar genler, genetik ve etnik faktörler. Diyabetik retinopatide permeabilitede anormallik ve vasküler oklüzyonlar iskemiye ve yeni damar oluşumuna neden olmaktadır. Göz dibi değerlendirilmesi dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilmesini kapsar. Diyabetik retinopati klinik olarak; nonproliferatif retinopati (mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar), preproliferatif retinopati (eksüdalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler), proliferatif retinopati (retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.) ve maküla ödemi (proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.) evrelerini kapsar. Diyabetik retinopatiyi hızlandıran faktörler şöyle sıralanabilir:

- Diyabetin süresi: Hem tip 1 hem tip 2 diyabetik hastalarda diyabet süresi arttıkça diyabetik retinopati prevalansı artmaktadır.
- Metabolik kontrol: Diyabetik retinopati gelişimini ve progresyonu azaltmak için glisemik kontrol sağlanmalıdır. Maküla ödemi olan hastalarda glitazon kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hipertansiyon: Kan basıncının kontrolü diyabetik retinopati insidansını, diyabetik retinopati progresyon hızını ve vitreus hemoraji riskini azaltmaktadır.
- Böbrek hastalığı
- Gebelik
- Diğer (obezite, hiperlipidemi, sigara kullanımı, nöropati varlığı)

Diyabetik retinopati açısından T1DM’de ilk değerlendirme tanıdan 5 yıl sonra yapılmalı, diyabetik retinopati varlığında yılda bir veya oftalmoloğun önerdiği daha sık aralıklarla, diyabetik retinopati yoksa 2 yılda bir yapılmalıdır. T2DM’de diyabetik retinopati açısından ilk değerlendirme tanı anında, diyabetik retinopati varlığında yılda bir veya oftalmoloğun önerdiği daha sık aralıklarla, diyabetik retinopati yoksa 2 yılda bir yapılmalıdır. Gebelik öncesi diyabeti olan gebelerde diyabetik retinopati açısından ilk değerlendirme konsepsiyon öncesi ve ilk trimesterde, gebelik süresince yakın izlem (her trimesterde, gerektiğinde daha sık) ve postpartum ilk yılda yakın izlem yapılmalıdır.

• **Diyabetik nefropati (diyabetik böbrek hastalığı)**

Erişkin yaştaki diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanabilen diyabetik nefropatidir. Hemodiyalize giren hastaların %40-50'sini diyabetik bireyler oluşturmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı gelişen diyabetik hastalarda mortalite yüksektir. Diyabetin böbrek üzerine etkilerine dikkat çekilmesi amacıyla 'diyabetik böbrek hastalığı' teriminin kullanılması önerilmektedir.

Diyabetik nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek hastalığıdır. Diyabetik hastalarda böbrek yetersizliği diyabetik olmayan bireylerdeki gibi değerlendirilir ve glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre evrelendirilir:

Evre 1: eGFR ≥ 90 mL/dak/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 2: eGFR 60-89 mL/dak/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 3: eGFR 30-59 mL/dak/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 4: eGFR 15-29 mL/dak/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 5: eGFR < 15 mL/dak/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek hastalığı vardır.

Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO) çalışma grubunun 2012 yılında yayınladığı kılavuzda GFR ve albüminüri düzeylerine göre belirlenen kronik böbrek hastalığı (KBH) prognozu Şekil 1'de görülmektedir. Bu evreler sessiz nefropati, mikroalbüminüri, aşikar proteinüri ve son dönem böbrek hastalığı olarak özetlenebilir.

				Persistan albüminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (mL/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥ 90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (başka nedeni böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Şekil 1. GFR ve albüminüri kategorilerine göre böbrek hastalığının prognozu.

Diyabetik nefropatide, patolojik olarak bazal membran kalınlaşması, mezangiyal hipertrofi, renal hipertrofi, nodüler glomerüloskleroz, difüz glomerüloskleroz, aferent-eferent arteriyoleskleroz, renal arter stenozu ve renal atrofi bulguları saptanabilir. Diyabetik nefropatide GFR yıllar içerisinde azalmaktadır. Üremi aşamasına kadar hastalarda hiçbir klinik

bulgu görülmeyebilir. Üremi gelişme olasılığı yüksek olanların erken tespit edilmesi ve bu hastalarda nefropati ilerlemesinin yavaşlatılması en önemli tedavi yaklaşımıdır. Diyabetik her hastada diyabetik nefropati gelişmeyebilir ancak diyabetik her hastada diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Erişkin T1DM’de diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, T2DM’de ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Özellikle T1DM’de hipertansiyon diyabetik nefropatinin ilk bulgusu olabilir. Retinopatisi olan diyabetik hastalarda nefropati gelişme riski daha fazladır. Diyabetik nefropatinin erken dönemde tanınmasında öncelikle spesifik olarak albümin atılımı arttığı için mikroalbüminüri ölçümü ile birlikte GFR’nin hesaplanması gerekir. Mikroalbüminüri taraması için sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı bakılması gerekir. İdrarda albümin/kreatinin oranının <30 mg/g olması normal, ≥ 30 mg/g olması yüksek idrar albümin atılımı olarak tanımlanır. Ayrıca, serum kreatinin düzeyi ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan üç idrar örneğinin en az 2’sinde albümin/kreatinin oranının anormal olması albüminüri tanısı koydurur. Diyabetik nefropati tanısı için biyopsi gerekli değildir. Eğer eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük ise veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, dirençli hipertansiyon varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer kollojen doku hastalığı gibi sistemik bir hastalığı düşündürüyorsa diyabetik nefropati dışı nedenler araştırılmalıdır. Diyabetik nefropati gelişiminde genetik faktörler dışında ileri diyabet yaşı, kötü glisemik kontrol, kontrolsüz sistemik hipertansiyon, intraglomerüler basınç artışı, yüksek proteinli diyet, eşlik eden insülin direnci, hiperlipidemi gibi faktörlerde sorumlu tutulmaktadır.

Diyabetik hastalarda nefropati gelişimini ve progresyonu önlemek için glisemik kontrolün çok iyi bir şekilde sağlanması gerekir. Antidiyabetik ilaçların bazılarının son yıllarda hiperglisemi kontrolü yanında renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin nefropati gelişimini veya kötüleşmesini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Liraglutid ve semaglutid gibi bazı glukagon like peptid-1 (GLP-1) agonistlerinin de nefropati progresyonunu anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik bir hastada nefropati olması durumunda glisemik kontrolü sağlamada bu ilaçların kullanımlarında bir engel yoksa tercih edilebilir. Kan basıncı kontrolünün sağlanması, hasta tolere ediyorsa kan basıncının <130/80 mmHg hedeflenmesi önerilmektedir. Mikroalbüminüri saptanan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisi hipertansiyon varlığından bağımsız olarak başlanmalıdır. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8 g/kg/gün). Diyetle sodyum alımının kısıtlanması kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler riski azaltmak için önerilmektedir. Ayrıca hastalarda kilo kontrolünün sağlanması, diyet ve egzersiz düzenlemelerinin yapılması nefropati progresyonunu geciktirebilir. Diyabetik böbrek hastalığı olanlarda nefrotoksik ajanların (analjezikler, antibiyotikler, radyokontrast maddeler gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.

• Diyabetik nöropati

Diyabetik hastalarda çeşitli nöropatiler görülebilir. Distal simetrik sensori-motor polinöropatiler, fokal nöropatiler ve otonom nöropatiler görülebilir. Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları gibi T1DM’de tanıdan 5 yıl sonra, T2DM’de tanı anından

itibaren her yıl, gereklilik halinde daha sık aralıklarla nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taramasında fizik muayenede nörolojik sistem muayenesi yanında, 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerde kullanılabilir. Distal simetrik polinöropati en sık karşılaşılan diyabetik nöropatidir. Uzun sinirler öncelikle etkilenir. Eldiven çorap tarzında hipoestezi, kolda dirseğin, bacakta dizin üzerine çıkmayacak şekilde görülür. Vibrasyon, dokunma, iki nokta ayırımı, derin duyu gibi duyu fonksiyon kaybı, ayak kas gücü değişikliği gibi motor fonksiyon kaybı görülebilir. Diyabetik nöropatinin en önemli sonuçlarından biri diyabetik ayak gelişimidir. Distal simetrik nöropati; duyu kaybı, ayakta ağırlık dengesinin değişmesi, ayak yapısında değişikliklere neden olarak diyabetik ayak gelişimine neden olur. Ayrıca periferik dolaşım bozukluğu, cilt kuruluğu, enfeksiyonlara yatkınlık diyabetik ayak gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdendir. Diyabetik ayak ülserleri diyabetik hastalarda çok önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Travmatik olmayan amputasyonların %60-70'inden sorumludur. Diyabetik ayak ülseri geliştikten sonra sistemik ve lokal tedaviler hemen başlanmalı, diyabetik ayak yarasının hızlı ilerleme riski nedeniyle tedavide dinamik olunmalıdır. Diyabetik hastalarda diyabetik ayak yaralarının gelişiminin önlenmesi ve bunun için alınacak önlemler son derece önemlidir. Diyabetik ayak gelişiminin önlenmesi için alınabilecek bazı önlemler; iyi glisemik kontrol sağlanması, kan basıncı kontrolü, dislipideminin düzeltilmesi, nöropati muayenesi ve nöropati tedavisi, ayak kanlanmasının kontrolü ve tedavisi, sigaranın bırakılması, hastanın diyabet ve diyabetik ayak konusunda eğitimi, her vizitte ayak muayenesinin yapılması olarak özetlenebilir.

Fokal nöropatilerde sinir tutulumları simetrik değildir. Klinik seyir simetrik polinöropatiden farklıdır. Aniden haftalar içerisinde gelişir, motor semptomlar da belirgindir, şiddetli ağrılıdır ve birkaç hafta ve ay içinde spontan düzelir. Ulnar, peroneal, siyatik sinirler, kranial sinirler (III, IV, VI) tutulabileceği gibi, sinir pleksusları (diyabetik amyotrofi) veya sinir kökleri (radikülopati) tutulumları görülebilir. Fokal nöropati gelişimi glisemi kontrolü ve süresi ile bağlantılı değildir. Nedeni tam olarak bilinmese de sinir infarktı ile geliştiği düşünülmektedir. Özgün tedavisi yoktur, semptomatik tedavi verilir. Rekürrens görülebilir.

Otonom nöropati ile ilişkili semptom ve bulgular diyabetik hastalarda sorgulanmalıdır. Otonom nöropati hipoglisemiyi farkedememe, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinin azalması, ani kardiyak ölüm, diyare, konstipasyon erektil disfonksiyon, nörojenik mesane bulguları ile karşımıza çıkabilir.

– **Kardiyak otonom nöropati;** kardiyovasküler refleksleri etkiler. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir.

- İstirahat taşikardisi
- Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca, kalp hızında değişiklik olmaksızın, kan basıncı (sistolik 20 mmHg, diyastolik 10 mmHg) düşer.
- Egzersiz toleransında azalma
- Sessiz (ağrısız) miyokard enfarktüsü
- Ani ölüm görülebilir.

– **Gastrointestinal nöropati;** gastrointestinal sistemin bir veya birden fazla bölgesi tutulabilir.

- Gastroparezi (mide boşalmasında gecikme)
- Özofagus dismotilitesi (yutma güçlüğü)
- Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (gastroparezinin de katkısı ile tekrarlayan hipoglisemi ve hiperglisemiler nedeniyle glisemi regülasyonu bozulur.).

- Konstipasyon (kolon atonisi)
- Fekal inkontinans
- Diyabetik diyare
- Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
- **Genitoüriner nöropati;**
- Mesane disfonksiyonu (nörojenik mesane, inkontinans, enfeksiyon)
- Erektile disfonksiyon
- Retrograd ejakülasyon
- **Hipogliseminin farkına varamama;** hipoglisemiye kontrregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtının körelmesi sonucu gelişir.
- **Otonom sudomotor disfonksiyon;** ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması ile ilişkilidir.
- Anhidroz, ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
- Gustator terleme (santral hiperhidroz), özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)
- Sıcağa tahammülsüzlük
- Cilt kuruluğu
- **Pupiller disfonksiyon;** pupillomotor fonksiyonun bozulması nedeniyle karanlıkta pupilla çapı genişleyemez. Bazen de pupilla ışığa yanıt vermezken mesafeye yanıtının korunduğu görülür (Argyll Robertson belirtisi).

Otonom nöropati bulguları açısından hastalar sorgulanmalıdır. Otonom nöropatinin kesin bir tedavisi olmamakla birlikte semptomatik tedavisi hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için çok önemlidir.

Diyabetik nöropatiler açısından hastalar en az yılda bir kez sorgulanmalıdır. Nöropati semptomları varsa, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Diyabetin mikrovasküler diğer komplikasyonlarında olduğu gibi diyabetik nöropatide de iyi glisemik kontrol, kan basıncı ve dislipidemi kontrolü sağlanmalıdır. Tedaviye trisiklik antidepressanlar ile düşük dozda başlanması, semptomların kontrolüne göre dozun yavaş yavaş titre edilmesi önerilmektedir. Ağrı kontrolü yeterli olmadığında duloksetin, gabapentin veya pregabalin başlanmalı, ağrı kontrolü sağlanana kadar tolere edilebilen en yüksek doza çıkılmalıdır. Ağrı kontrolü sağlanamamışsa opioid grubu analjezikler denenebileceği gibi hasta ağrı tedavisi konusunda deneyimli uzmanlara yönlendirilebilir.

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Kardiyovasküler hastalık (KVH), özellikle koroner arter hastalığı diyabetik hastalarda halen en önemli mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı dışında beyin damar hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, enfeksiyonlar, akut komplikasyonlar ve neoplaziler de diyabetik hastalarda mortalite nedenleri olarak sıralanabilir. Koroner arter hastalığı gelişme riski diyabetik bireylerde olmayanlara göre yaklaşık olarak 2-4 kat yüksektir. Diyabetik hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda görülebilir, kadınlarda da sık görülür, daha yaygın ve çoklu damar tutulumu gösterir, diyabet yaşı ve kan glukozu kontrolsüzlüğü ile artar. Ateroskleroz koroner dolaşımı etkilediğinde, anjina, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği;

serebral dolaşımı etkilediğinde, inme, iskemik atak, demans; periferik dolaşımı etkilediğinde gangren, ülser; böbrek dolaşımını etkilediğinde böbrek yetmezliği, sistemik dolaşımı etkilediğinde hipertansiyon görülür.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların önlenmesi için alınacak tedbirler şöyle özetlenebilir:

- Yaşam biçimi değişiklikleri
 - Diyet, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü, sigara ve alkol bırakılması, kafein tüketiminin azaltılması
- Kan glukozu kontrolü
 - Hipoglisemiye neden olmadan, optimal glisemik kontrol (hemoglobin A1c <7%) sağlanması
 - KVH olan T2DM hastalarında uygun ise ve kullanımları ile ilgili bir kontrendikasyon yok ise SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 analogları grubundan kardiyovasküler güvenliği kanıtlanmış antihiperglisemik ilaçlar tercih edilmelidir.
- Hipertansiyonun tedavisi
 - Kan basıncı < 140/90 mmHg (KVH riski yüksekse <130/80 mmHg olmalı)
 - Hipertansiyon tedavisinde ACEi veya ARB tercih edilmelidir.
- Hiperlipidemi tedavisi
 - Hastanın KVH risk durumu değerlendirilerek lipid hedefleri belirlenmeli, bu hedeflere ulaşılması için tedavi yoğunlaştırılmalıdır.
- Salisilik asit tedavisi (kardiyovasküler riski düşük -10 yıllık kardiyovasküler olay riski <5% olan- kişilerde aspirin önerilmez.)
- Mikroalbuminüri saptananlarda, klinik makrovasküler hastalığı olanlarda, KVH riski yüksek veya hedef organ hasarı olan diyabetik hastalarda ACEi veya ARB tedavisi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
2. Diyabetin kronik komplikasyonları. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:163-86.
3. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.

6. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, Çömlekçi A, Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)- Turkey's 5th Wave Results. *Turk J Endocrinol Metab.* 2016;20:88-96. doi: 10.4274/tjem.3120.
7. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int Suppl.* 2013;3 1-150.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.

83. BÖLÜM

HİPERGLİSEMİK KRİZLER: DİYABETİK KETOASİDOZ VE HİPERGLİSEMİK HİPEROSMOLAR DURUM

Dr. Soner Cander

GİRİŞ

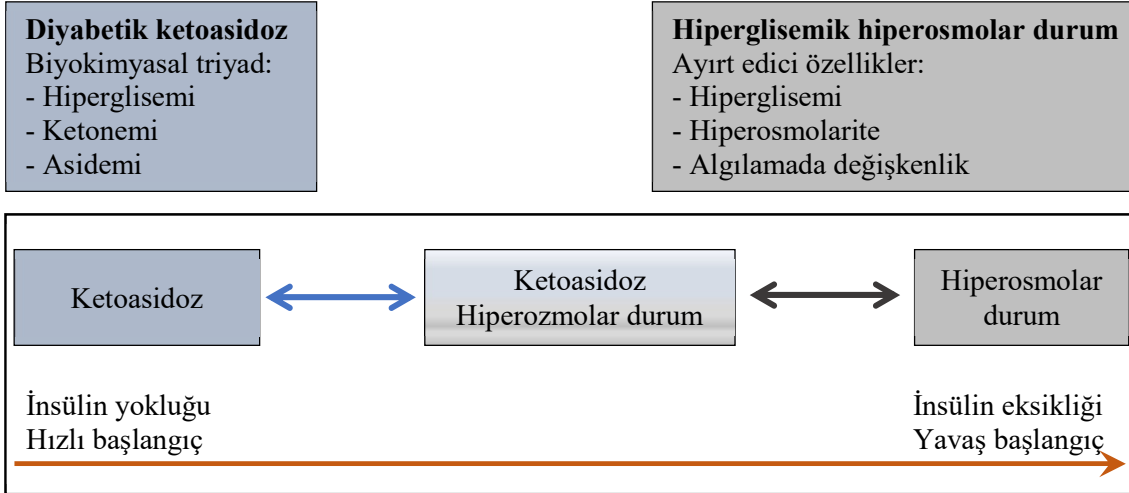
Diyabet tüm dünyada sıklığı giderek artarak global bir halk sağlığı sorunu haline gelen, adeta yüzyılın pandemisi şeklinde nitelendirilebilecek ve iyi tedavi edilmediği sürece gerek akut gerekse kronik komplikasyonlara yol açarak yaşam süresi ve konforunu oldukça ciddi olumsuz etkileyebilen sinsi bir hastalıktır. Diyabette tedavide ana hedeflerden biri ve başlıca olanı, normoglisemiye sağlayarak diyabetin yol açtığı akut ve kronik komplikasyonların önlenmesidir. Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir.

Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)
3. Laktik asidoz (LA)
4. Hipoglisemi

Bunlardan ilk ikisi hiperglisemik krizler olarak adlandırılır ve klinik, patofizyolojik özellikleri açısından bazı kesişen noktaları olduğu için birlikte anlatılması uygun bulunmuştur. DKA ve HHD, etkisi artan insülin eksikliği veya yokluğunun ağır hiperglisemi ile birlikte ortaya çıkardığı sıvı ve elektrolit bozuklukları ile komplike olan tedavileri büyük ölçüde benzeşen, iki önemli akut metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun; DKA'da insülin eksikliği (mutlak yokluğu), HHD'de ise insülin eksikliği ile birlikte dehidratasyondur.

Her ikisinde de net bir şekilde ayırıcı özellikler mevcut olup DKA hiperglisemi, ketonemi ve asidoz ile karakterize iken HHD'de hiperglisemiye eşlik eden hiperosmolarite ve şuur durumundaki anormallikler tanı konmasını sağlayan bulgular dikkati çekmektedir. DKA'da mutlak insülin eksikliği ve hızlı progresyon, HHD'de ise rölatif artmış olan insülin eksikliği etkisinin DKA'ya göre daha yavaş gelişen patofizyolojik değişiklikler klinik tablodaki farklılıkları oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Hiperglisemik krizlerin özellikleri.

HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZ

Diyabet tedavisindeki gelişmelere rağmen hiperglisemik krizler acil başvurularda önemini korumaktadır. Genel olarak DKA sıklığı son 20 yılda %30'a yakın artış göstermiştir. Hastane yatışlarında son yıllarda artış olmuştur ve bu başvurular önemli bir maddi yüke de neden olmaktadır. Diyabet nedeniyle hastane yatışlarında %5 civarında bir paya sahiptir. HHD'nin sıklığı DKA'ya göre daha düşüktür ve nadir görülmesi nedeniyle sıklığı tam olarak belirlenmemektedir. Diyabet nedeniyle hastaneye kabul edilen hastaların %1'inde HHD olduğu bildirilmiştir.

Hiperglisemik kriz oranları toplumun sosyoekonomik yapısı, hasta ve çevresinin hastalık yönetimine ilgisine bağlı olarak değişmektedir. Tıbbi bakıma sınırlı erişime sahip toplumlarda oranlar yükselmektedir. HHD genelde tip 2 diyabette ve yaşlılarda görülürken DKA ise daha çok genç tip 1 diyabetlilerde görülmektedir. Çocuk veya genç HHD tanısı alan hastalar genellikle obez hastalardır.

Hiperglisemik krizlerde mortalite oranı bakım koşullarının iyileşmesine bağlı olarak önceki yıllara göre azalmıştır ancak halen özellikle sosyoekonomik koşulları zayıf olan bölgelerde ve komorbid durumları olan hastalarda yüksektir. HHD'de mortalite DKA'ya göre daha yüksektir ve %10-20 arasında hastalar kaybedilmektedir. HHD'de yaş ve komorbid hastalıkların varlığı dışında patofizyolojinin yavaş progresyon göstermesi nedeniyle hastaların daha ağır dehidrate tablolarla başvurması mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Özellikle HHD'nin daha fazla görüldüğü yaşlı popülasyonda mortalite riski artmaktadır. DKA da ise insülin keşfinden önce %90'ın üzerinde olan mortalite oranları modern tedaviler ve izlem olanakları ile %2'nin altına gerilemiştir. Buna karşın tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda ise diyabet ile ilişkili ölümlerin %50'sinden sorumludur ve bu yaş grubunda önemini daha fazla olarak korumaktadır. Her iki durumda insülin eksikliği veya yokluğunun rölatif artan etkisi söz konusudur. Hazırlayıcı sebepler her iki durumda da insülin eksikliğinin etkilerinin belirginleşmesine yol açmaktadır.

Tablo 1. Hiperglisemik krizlerde hazırlayıcı sebepler

Diyabetik ketoasidoz	Hiperosmolar hiperglisemik durum
<ul style="list-style-type: none">- Enfeksiyonlar- Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 vakada)- İnsülin tedavisindeki hatalar- Diyet sırasında yapılan hatalar- Serebrovasküler olaylar- Alkol- Pankreatit- Miyokard enfarktüsü- Travma, yanık- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar: kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler- Yeme bozuklukları- Hipertiroidi, feokromositoma, akromegali	<ul style="list-style-type: none">- Enfeksiyonlar- Miyokard enfarktüsü- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay)- Gastrointestinal sorunlar- Böbrek yetersizliği- Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb.)- Karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

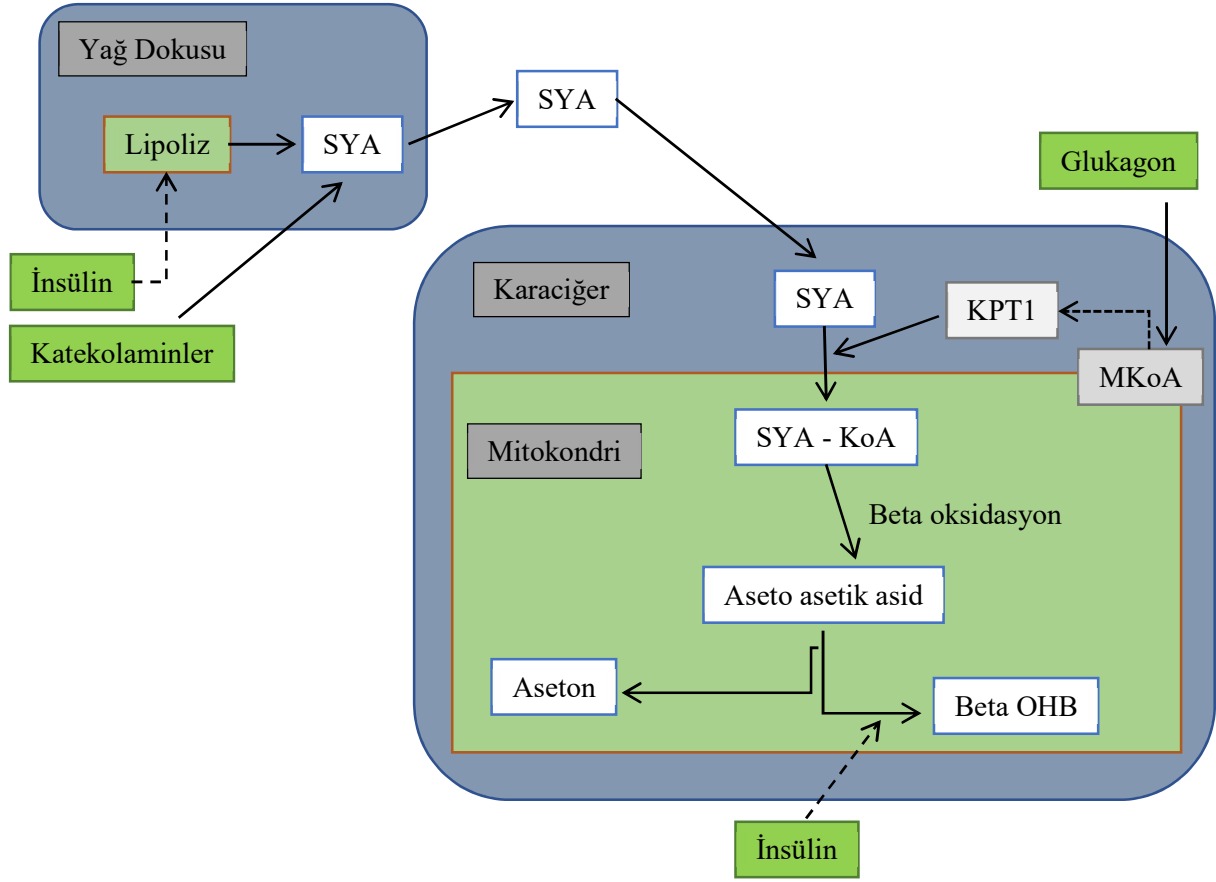
PATOFİZYOLOJİ

Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. Uzun süren hiperglisemiye bağlı osmotik diürez ve dehidratasyon ön plandadır.

Kontrolsüz diyabet hastalarında hiperglisemi ve ketoasidoz oluşumunda rol oynayan hormonal anormallikler:

1. İnsülin eksikliği ve/veya direnci
2. Glukagon artışı
3. Katekolaminler
4. Kortizol

DKA ve HHD oluşum mekanizmasında çoğunlukla hazırlayıcı nedenler etkilidir. Hazırlayıcı nedenlerle oluşan strese bağlı olarak glukagon, katekolamin ve kortizol salgılanımı artar, akut hastalıklarda insülin doz ayarlamasının gerektiği şekilde yapılmaması sonucunda insülin eksikliği artar, gastroenteritlerde sıvı eksiğinin yerine konmaması hiperglisemik kriz oluşumuna zemin hazırlar. Hazırlayıcı sebepler bağlı olarak vücutta artan stres nedeniyle yükselen insülin karşıtı hormonlar hipergliseminin şiddetlenmesine neden olur. Bu da osmotik diürez nedeniyle sıvı ve elektrolit kaybına, dehidratasyona yol açar. DKA'da ketoasidlerin artması nedeniyle oluşan metabolik asidoza bağlı bulgular hastanın daha erken bir şekilde hastaneye müracaat etmesine neden olur. HHD'de ise giderek artan dehidratasyon daha ciddi hemodinamik değişikliklerin oluşmasına neden olur (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. İnsülin yokluğunda değişen lipid metabolizması.



Şekil 3. Hiperglisemik krizlerde patofizyolojik mekanizmalar (TEMĐ Diyabet kılavuzundan alınmıştır). *HHD'de 3. yol yok, SYA: serbest yağ asiti.

KLİNİK BULGULAR

Epidemiyolojik özellikler dışında klinik bulgular açısından da her iki durumda ortak ve farklı bulgular mevcuttur. Hiperglisemi ve dehidratasyon HHD'de daha belirgin olmak üzere her iki hiperglisemik krizde görülür. DKA'da asidozla ilişkili bulgular ayırt edici iken HHD'de hiperosmolariteye bağlı nörolojik bulgular ayırt edicidir.

DKA da klinik semptomlar ve bulgular:

- Halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma
- Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri
- Karın ağrısı, kas krampları
- Asidotik solunum (Kussmaul solunumu), taşipne
- Aseton kokusu
- Taşikardi
- Dehidratasyona bağlı cilt mukoza bulguları, turgor-tonusta azalma
- Batında hassasiyet
- Letarji, koma (ağır durumlarda)

Karın ağrısı DKA hastalarının %30-50'sinde bildirilir, nedeni asidoz ve hipopotasemiye bağlı mide boşalmasında gecikme ve parolitik ileus tablosudur. Asidozun şiddeti ile ilişkilidir ve bikarbonat düzeyi çok düşük hastalarda %86'ya kadar artan sıklıkta görülür. Asidoz düzeldiği halde karın ağrısı geçmiyorsa sebep olan başka patolojileri aramak gerekir.

DKA'da laboratuvar bulguları:

- Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dL (gebelikte >250 mg/dL)
- Ketonemi ≥ 3 mmol/L, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/L

Serum osmolaritesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/L)

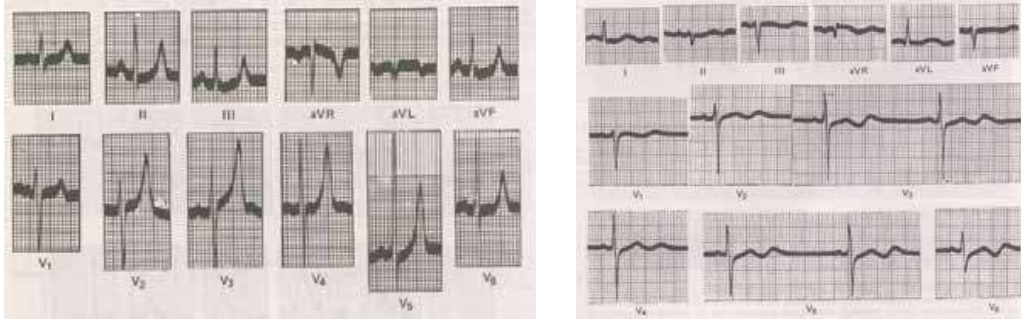
- Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
- DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden enfeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

Hiperglisemi nedeniyle sodyum hücre dışına çıkar buna karşın sıvı kaybı nedeniyle serum değeri yükselir. Bu nedenle totaldeki kayba rağmen ölçülen serum sodyum düzeyi normal bulunabilir. Hiperglisemide kan glukoz düzeyindeki her 62 mg/dL artış için Na değerine 1 meq eklenerek düzeltilmiş sodyumu bulmak gerekir. Glukoz düzeyi 400 mg/dL'nin üzerine çıktığında hücre geçişi hızlanır ve her 40 mg için 1 meq eklenmesi gerekir.

$$\text{Düzeltilmiş sodyum} = \text{Sodyum} + (\text{Ölçülen glukoz} - 100)/62 \text{ (400 mg/dL üzerinde ise /40)}$$

Potasyumda osmotik diürez, ketoasid atılımı, gastrointestinal kayıplar, metabolizmadaki değişiklikler nedeniyle kaybedilirken hiperosmolarite, insülin eksikliği ve asidoz nedeniyle hücre geçişine bağlı olarak serum seviyesi yükselebilir.

EKG intraselüler düzeyi daha iyi yansıtır. Hiperpotasemide T dalgası yükselir ve sivrileşir, R dalgası genliği azalır, QRS kompleksi genişler, P dalgası giderek küçülür ve sonunda görülmez hale gelir. Hipopotasemide U dalgası belirginleşir, T dalgası önce yassılaşıp sonra tersleşir, ST bölümü çöker ve PR aralığı uzar (Şekil 4).



Şekil 4. EKG’de potasyum değişiklikleri (A: hiperpotasemi, B: hipopotasemi).

HHD’de insülin rezervinin olması, lipolizi baskılamak için yeterlidir. Yaşlanma ve demans durumuna bağlı susama hissinin ve böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, dehidratasyonun daha belirgin olmasına yol açar. Ketozun tetiklediği kusmanın olmaması, hastanın sıvı kaybı açısından uyarılmasını engeller. Nörolojik bulgular (letarji, fokal bulgular, nöbetler, dikkat eksikliği, uyku hali, koma) ön plandadır. Kan basıncı düşüktür ya da daha önceden hipertansiyonu olduğu bilinen bir vakada normal rakamlara düşmüş olabilir.

HHD’de su ve elektrolit kayıpları çok daha ön plandadır. Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir. Kan glukoz düzeyi 1.000 mg/dL ve osmolarite 360 mOsm/kg’a dayanmıştır. Serum Na⁺ >140 mEq/L olmasına rağmen, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle düşük ölçülebilir (psödohiponatremi). Prerenal azotemi (ileri yaş, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı), lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir. Hepatosteatoz nedeniyle, transaminazlarda artış, pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir.

HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE TANI

Klinik ve laboratuvar bulguları varlığında hiperglisemik krizlerde tanı için kriterler çok net bir şekilde belirlenmiştir (Tablo 2). Buna karşın hiperglisemiye veya asidoz neden olan diğer durumlarla ayırıcı tanı yapılması için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle şuur değişiklikleri ile başvuran hastalarda öykü alınmasının zorluğu dikkatli bir fizik muayene incelemesini ve laboratuvar değerlerinin dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir.

Tablo 2. Hiperglisemik krizlerde tanı kriterleri (TEMD diyabet kılavuzundan alınmıştır.)

Değişken	Diyabetik ketoasidoz			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/L)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma

HHD: hiperosmolar hiperglisemik durum.

• Formüller

Anyon gap = $Na - (Cl + HCO_3)$. (normal: 7-9 [iyon-spesifik elektrotlar], 8-12 [absorpsiyon spektroskopisi])
Serum osmolaritesi = $2(Na) + glukoz/18 + BUN/2.8$ (normal 290 ± 5 mOsm)
Düzeltilmiş sodyum = $\{[(Glukoz-100)/100] \times 1.6 \text{ veya } 2.4(\text{kan glukozu } >400 \text{ mg/dL olduğunda})\} + Na$

Ayırıcı tanıda hiperglisemi, asidoz ve ketona neden olan diğer durumları değerlendirmek gerekir. Laboratuvar bulguları incelenerek tanı kriterlerinin ışığında bu ayırıcı tanı rahatlıkla yapılabilir.

Tablo 3. Hiperglisemik krizlerde ayırıcı tanı

	pH	Plazma glukoz	Glukozüri	Plazma keton	Anyon gap	Serum osmolalite
Açlık/yüksek yağ alımı	N	N	-	↑	↑	N
Laktik asidoz		N	-	N	↑	N
Üremik asidoz	↓	N	-	N	↑	↑
Alkolik ketoz	↓↑	↓/N	-	↑	↑	N
ASA intoksikasyonu	↓/↑	N/↓	-	N	↑	N
Metanol/etilen glikol	↓	N	-	N	↑	↑↑
Hipoglisemi koması	N	↓↓	-	N/↑	N/↑	N
Rabdomiyoliz	↓/↓↓	N	-	N	↑↑	N/↑

HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE TEDAVİ

DKA/HHD'de tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolaritesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır.

DKA ve HSD tedavi prensipleri;

- Sıvı ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi
- İnsülin verilmesi
- Yakın takip
- Hazırlayıcı nedenlere yönelik tedaviler

Enfeksiyon düşündürülen bulgu varlığında hastalardan kültür alınmalıdır (ateş olmaksızın enfeksiyon olabileceği akıldan çıkarılmamalı).

Tablo 4. Hiperglisemik krizlerde sıvı elektrolit kayıpları

Defisit değeri	DKA	HHD
Toplam su (L)	6	9
Su (mL/kg)	100	100-200
Sodyum (meq/kg)	7-10	5-13
Klor (meq/kg)	3-5	5-15
Potasyum (meq/kg)	3-5	4-6
Fosfat (mmol/kg)	5-7	3-7
Magnezyum (meq/kg)	1-2	1-2
Kalsiyum (meq/kg)	1-2	1-2

• Sıvı-elektrolit tedavisi

Hiperglisemik durumlarda erişkinde sıvı tedavisi ile intra- ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. DKA'da 1. saatte kardiyak sorun yoksa %0.9 NaCl 1.000-1.500 mL (veya 15-20 mL/kg/sa.) 2-4. saatte, hidrasyon ve idrar durumuna göre %0.9 NaCl veya %0.45'lik NaCl ile devam edilir. Genel olarak ilk 4 saatte ortalama 500 mL/sa. hızında verilir ve toplam sıvı açığının 24-36 saatte verilmesi hedeflenir.

Sıvı replasmanı ile hiperosmolar durumun düzeltilmesi düşük doz insüline daha iyi yanıt oluşmasını sağlar. Çok hızlı replasman sonucu oluşabilen serebral ödeme dikkat edilmelidir. İlk 4 saat boyunca 50 mL/kg'dan fazla verilmemelidir. Standart kalorimetrik ölçümlerde DKA hastalarında serum seviyesi yükselen asetoasetat serum kreatinin değerini yalancı olarak yükseltir.

Yeterli diürez varlığında (50 mL/sa.) infüzyona K⁺ eklenmelidir. Replasman için genellikle 10 mEq K⁺ içeren %7.5 KCl tercih edilir. Serum K⁺ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gerekli ise EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Her 1.000 mL sıvıya serum K⁺ düzeyi normal ise 20-30 mEq/L, düşük ise 40 mEq/L KCl eklenir. K⁺ düzeyi yüksek ise replasman sıvılarına KCl eklenmemeli veya ara verilmelidir. K⁺ desteği, hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe, hücre içine geçiş nedeni ile K⁺ düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır.

Bikarbonat tedavisi genellikle önerilmemektedir. pH 6.9 ile 7.14 arasında olan hastalarda surviye etkisi gösterilmemiştir. Fazla alkali kullanımı sonucu pCO₂ yükselir, bu da serebral pH'yı arttırabilir. Alkali tedavisi ketozisin düzelmesini geciktirir ve alkali alımı, tedavi sonrası metabolik alkoloz gelişimine sebep olabilir. pH <6.9 ise 100 mmol NaHCO₃ 2 sa. içinde 400 mL sıvı ile birlikte infüze edilebilir.

• İnsülin tedavisi

Hafif vakalar dışında sürekli İV insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Ağır vakalarda, K⁺ >3.5 mEq/L ise, başlangıçta 0.10-0.15 IU/kg İV bolus ve sonrasında 0.10 IU/kg/sa. (veya 5-7 IU/sa.) şeklinde infüzyona devam edilir. Kan glukoz düzeyi saatte 50 mg hızla düşürülmeli ve infüzyon hızı buna göre ayarlanmalıdır. Kan glukozu 250 mg/dL'nin altına indiğinde infüzyon hızı azaltılarak %5 dekstroz infüzyonuna başlanır. Asidoz düzeline kadar hedef glisemi düzeyi 150-

200 mg/dL olmalıdır. Glukozu düşürmek için gereken insülin miktarı, keton yapımını baskılamak için gerekenden daha fazladır.

Şokta olmayan hastalarda SC ve İM insülin tedavisi İV tedavi kadar etkin olabilir. Komplike olmayan vakalarda, kısa etkili analog insülinlerin SC kullanımının maliyet-etkin olduğu görülmüştür. Bu tedavi modalitesi sadece hafif formdaki vakalarda, düzenli kan glukozu takibi yapabilecek güvenilir bir personel ve doğru kalibre edilmiş glukometre varlığı durumunda önerilir. İV infüzyon tedavisinde ise analog insülinler insan insülinleri ile karşılaştırıldığında, ortalama tedavi süresi, verilen insülin miktarı, DKA düzelmesine kadar geçen insülin infüzyon süresi arasında fark saptanmamıştır.

SC tedaviye geçiş kriterleri;

- Serum glukozu DKA’da <200 mg/dL, HHD’de <250-300 mg/dL
- Serum anyon gap <12 meq/L
- Serum bikarbonat \geq 18 meq/L
- Venöz pH >7.30

1-2 saat kadar daha insülin infüzyonuna devam edilir. (insülin seviyesindeki ani düşüş ketoasidosiz ve hiperosmolariteyi tetikleyebilir). Daha önce insülin kullandığı bilinen hastalarda aynı dozda insülin SC olarak başlanabilir. İnsülin kullanmayan hastalarda, bazal-bolus şeklinde ve günlük doz 0.5-0.8 Ü/kg olacak şekilde tedavi başlanır.

• Tedavide izlem

Serum glukozunun saatte bir (düzeylerde stabilite sağlanana kadar), serum elektrolit, BUN, kreatinin düzeyi, osmolarite ve venöz pH’nın 2-4 saatte bir (hastalığın şiddetine ve tedaviye cevaba göre) takibi gerekmektedir. Komplikasyonların önlenmesi ve etkin tedavi için hastanın yakın ve dinamik takibi çok önemlidir. Yaşlı ve kardiyak fonksiyonları kritik hastalarda hemodinamik kateterizasyon takibi önerilmektedir.

DKA takibinde arteriyel kan gazı takibi yerine hastanın canını daha az yakan venöz pH (sadece 0.03 daha düşüktür) kullanılabilir, serum bikarbonat takibi diğer bir alternatif yöntemdir. Ketonemi takibi için serumda betahidroksi bütirik asid (β OHBA) ölçümü tercih edilebilir. Tedaviye cevapta nitroprussid ile idrar ve serum keton takibi yanıltıcı olabilir. İnsülin tedavisi ile β OHBA, asetik aside dönüşür, nitroprussid reaksiyonu ile yanlış olarak ketozisin kötüleştiği izlenimi verebilir. Serum anyon gap ölçümü takibe imkan sağlayan alternatif bir takip yöntemidir.

• HHD tedavisinde özellikler

Hiperosmolar hiperglisemik durumda tedavi prensipleri ana hatları ile DKA’daki gibidir. Sıvı kaybının daha fazla olduğu unutulmamalıdır. Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekir. Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa düşük doz heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir. Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç (SVP) izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.

HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE KOMPLİKASYONLAR

Hiperglisemik krizlerde daha sık görülen komplikasyonlar tedaviye bağlı hafif şiddette olanlardır (Tablo 5). Buna karşın daha az görülen üriner enfeksiyonlar, tromboemboli ve pankreatit ise hiperglisemiye bağlı orta şiddetteki komplikasyonlardır. Beyin ödemi özellikle hızlı sıvı replasmanı sonucu görülebilen ciddi bir durumdur. Mukormukoz ise asidik ortamda patojenitesi artan mikroorganizmalarla oluşan mortalite oranı yüksek bir fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Tablo 5. Hiperglisemik krizlerde görülen komplikasyonlar

Sık görülen komplikasyonlar	Nadir görülen komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi- İnsülin tedavisine ve asidozda HCO₃ verilmesine bağlı hipopotasemi- SC insüline başlanmadan İV insülin infüzyonunun kesilmesine bağlı hiperglisemi- Özellikle DKA tablosu düzelirken bir diğer komplikasyon, izotonik NaCl'nin aşırı miktarda verilmesine bağlı gelişen hiperkloremi ve gecici hiperkloremik asidoz	<ul style="list-style-type: none">- Üriner enfeksiyon- Tromboemboli- Pankreatit- Beyin ödemi- Mukormukozis- DKA'da hipoksemi ve pulmoner ödem- HHD'de ARDS ve DIC (seyrek olarak görülebilir)

Nadir ve ölümcül bir komplikasyon olan beyin ödemi, baş ağrısı, tekrarlayan kusmalar, bradikardi, hipotansiyon, solunum düzensizliği, nörolojik bulgularla kendini gösterir. Beyin ödemi ile karşılaşmamak için sıvı tedavisinin çok dikkatli yapılması gerekir. Neden olan mekanizma hiperosmolar duruma adapte olan beyin hücrelerinde hızla düzelen osmolarite sonucunda sıvının yer değiştirmesidir. Saptandığında hastanın mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi ve detsekleyici ve antiödem tedavilerin uygulanması gereklidir. Ancak mortalite %40'a kadar çıkmaktadır.

HİPERGLİSEMİK KRİZLERİN ÖNLENMESİ

Bu kadar olumsuz sonuçları olan ve ekonomik olarak ta ciddi yüke neden olan diyabetin bu akut komplikasyonlarının önlenmesi diyabet tedavisindeki önemli hedeflerden biridir. Bunun için hastaların ve yakınlarının çok iyi eğitilmesi, gerektiğinde sağlık merkezine erken başvurularının sağlanması gerekmektedir. Akut hastalıklar sırasında insülinin öneminin ve insülin tedavisinin asla sağlık ekibi bilgisi dışında kesilmemesinin vurgulanması ve hiperglisemik durumlarda ek insülinlerin yapılması konusunda hasta ve yakınlarının eğitilmesi, hazırlayıcı sebeplerin erken ve etkin tedavi edilmesi hiperglisemik krizlerin önlenmesi açısından son derece önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S7-S14. doi:10.2337/dc21-S001.
2. Aydemir E. Diyabetik aciller. İç: Ersoy CÖ, ed. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:525-41.

3. Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, Gregg EW, Albright AL, Imperatore G. Trends in emergency department visits and inpatient admissions for hyperglycemic crises in adults with diabetes in the U.S., 2006-2015. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1057-64. doi:10.2337/dc19-2449.
4. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-297.
5. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 9, 2021.
6. Kaya A. Diyabetiklerde hiperglisemik aciller. İç: Cander B, ed. *Cander Acil Tıp - Temel Başvuru Kitabı (1-3 Cilt)*. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2020.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S109-S117. doi:10.2337/diacare.26.2007.s109.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43. doi:10.2337/dc09-9032.
9. Masharani U, German MS. Pankreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. China: McGraw Hill; 2018:98-104.
10. McCoy RG, Galindo RJ, Swarna KS, et al. Sociodemographic, clinical, and treatment-related factors associated with hyperglycemic crises among adults with type 1 or type 2 diabetes in the US from 2014 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2123471. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.23471.
11. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: A retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-57. doi:10.2337/dc19-1168.

84. BÖLÜM

İNSÜLİN DIŞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olan hastalarda iyi glisemik kontrol sağlanması ile semptomların kontrolü, diyabet ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve böylece yaşam kalitesi ve süresinde artış sağlanabilmektedir. Diyabetli bireylerde glisemik kontrol hedefleri bireyselleştirilmelidir. Diyabete eşlik eden komorbiditeleri olan, beklenen yaşam süresi kısa, diyabet yaşı ileri, eşlik eden mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan ve tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları olan bireylerde daha esnek glisemik hedefler belirlenebilir. Bu durumların varlığında hemoglobın A1c (A1c) hedefi $\leq 8.5\%$ olarak belirlenebilir. Diyabetli bireylerde glisemik hedefler bireyselleştirilmeli ise de halen geniş olarak kabul gören glisemik hedefler Tablo 1’de görölmektedir.

Tablo 1. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte
A1c	$\leq 7\%$	6-6.5%
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	<math>< 95</math> mg/dL
1. saat PPG	-	<math>< 140</math> mg/dL
2. saat PPG	<math>< 160</math> mg/dL	<math>< 120</math> mg/dL

A1c: hemoglobın A1c, APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, PPG: postprandiyal plazma glukozu.

Diyabetik hastalarda, tıbbi beslenme tedavisi (TBT), düzenli fiziksel aktivite tedavinin en önemli ve ana basamağını oluşturmaktadır. TBT’yi bireysel gereksinimlere, beslenme alışkanlıklarına, tercihlerine, sağlıklı besine ulaşma durumuna, yaşam tarzına, gerekli değişiklikleri yapabilme yeteneğine ve değişime istekli olmasına uygun olarak bireysel olarak düzenlenmelidir. Diyabet tedavisinde diğer önemli parça fiziksel aktivite ve egzersizdir. Fiziksel aktivite ve egzersizin hastanın özelliklerine ve eşlik eden komorbiditelere göre bireysel olarak planlanması gerekir. Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz diyabetli bireylerde glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra kan basıncı, kilo kontrolü, lipid düzeylerinin kontrolünün sağlanmasına da katkı sağlar. Düzenli yapılan fiziksel aktivite ve egzersiz ile kullanılan ilaç veya insülin dozlarında azalma sağlanabildiği bilinmektedir. Diyabetli bireylerde diyabet eğitimi tedavinin olmazsa olmaz parçalarından biridir. Diyabetli bireylerde tanı konulması sonrası diyabet eğitimi verilmeli, hasta özelliklerine göre tekrarlanmalıdır.

T2DM hastalarında yaşam tarzı değişiklikleriyle (sağlıklı beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve egzersiz, kilo kontrolü) birlikte hiperglisemiyi kontrol altına almak için tedavide antidiyabetik ilaçlar (oral veya subkutan), insülin tedavisi veya her ikisi birlikte kullanılabilir. T2DM’de ilk olarak insülin etkisine direnç gelişir, yıllar içinde beta hücresinde gelişen fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak postprandiyal plazma glukozunda (PPG) artış, daha sonra

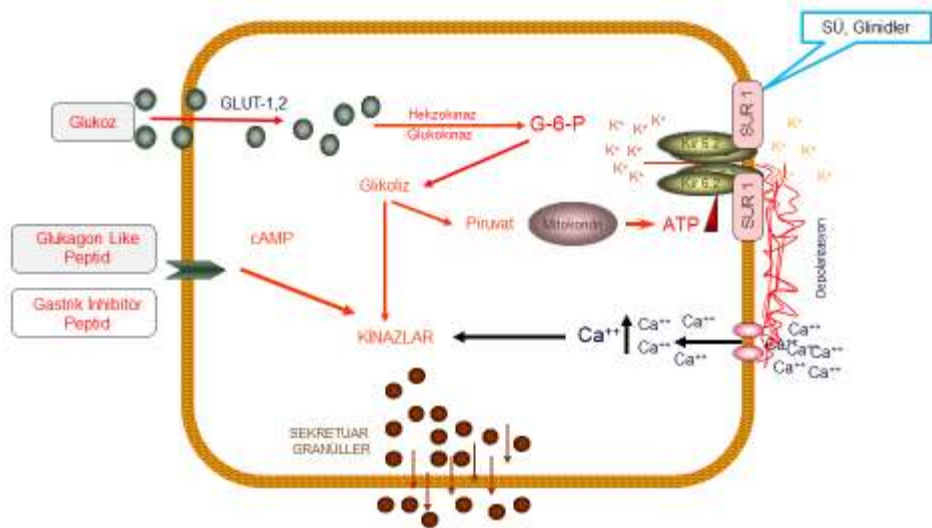
da açlık plazma glukozunda (APG) yükselme görülür. İnsülin direnci veya insülin salgılanmasında azalma sonucunda karaciğerde glikojenoliz/glukoneojenez yoluyla oluşan glukoz üretimi artar ve açlık hiperglisemisi gelişir. T2DM tedavisinde kullanılan ilaçlar diyabette bozulmuş olan patofizyolojik faktörleri düzeltmeye yöneliktir.

Kullanılmakta olan insülin harici antidiyabetik ilaçlar; sülfonilüreler, glinidler, biguanidler, tiazolidindionlar, dipeptidilpeptidaz-4 (DPP4) inhibitörleri, glukagon like peptid 1 reseptör (GLP1) agonistleri, alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleridir. Amilin analogu olan pramlintid, safra asidi sekestranı olan kolesevelam ve dopamin agonisti olan bromokriptin glukoz düzeyini düşüren ilaçlardan olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir.

ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

• Sülfonilüreler ve glinidler

Sülfonilüreler (SÜ), pankreasın beta hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekreyonunu uyarırlar. Glinidlerde (nateglinid, repaglinid) aynı reseptörün farklı bir yerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Daha hızlı ve kısa etkileri ile postprandiyal hiperglisemiyi kontrol ederler. Kısa etkili olmaları nedeniyle günde üç kez, ana öğünlerden önce alınmaları gerekir. Reseptöre bağlanmaları sonrası ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatmakta ve glukozdan bağımsız olarak insülin sekresyonunu arttırmaktadırlar (Şekil 1). Klorpropamid, tolbutamid, tolazomid, asetohekzamid gibi birinci kuşak sülfonilüreler günümüzde kullanılmamaktadır. Gliburid, glipizid, gliklazid, glimepid, glibornurid gibi ikinci uşak sülfonilüreler günümüzde kullanılmaktadır.



Şekil 1: Sülfonilürelerin beta hücrelerinden insülin sekresyonu sağlayıcı etkileri.

Sülfonilüreler, hipoglisemi riski veya hipoglisemiye yatkınlığı olmayan, diyabet süresi 7-10 yılın altında olan ve endojen insülin üretimi olan, yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanamamış T2DM hastalarında tercih edilebilir. SÜ'lerle tedaviye düşük dozda başlanmalı, kan glukozu takiplerine göre doz artırılmalıdır. Önerilen maksimum dozdan daha yüksek dozlarda kullanımlarının faydası yoktur. İnsülin sekresyonunu düzenleyen bu ilaçların en yan etkileri; hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüleri,

hepatotoksisite, hematolojik toksisite (agranülositoz, pansitopeni) olarak sayılabilir. Hipoglisemi ve kilo artışı glinidlerde daha az görülmektedir. Hipoglisemi riskinin arttığı ileri yaş (>65yaş), yetersiz beslenme, kronik böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, kontr-insülinler hormon yetersizliği durumlarında kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Hipoglisemi riski daha yüksek olan (klorpropamid, glibenklamid gibi) ajanlar özellikle hipoglisemi riski olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ilaçlarla birlikte, aspirin, warfarin, MAO inhibitörleri gibi ilaçlar kullanıldığında veya alkol alındığında hipoglisemi riski artmaktadır. İnsülin sekresyonunu düzenleyen ilaçların kullanılmaması gerek durumlar şöyle sıralanabilir:

- Tip 1 diabetes mellitus (T1DM)
- Pankreatektomi veya pankreasın yıkımına bağlı diyabet
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Hipoglisemiye yatkınlık
- Gebelik, emzirme dönemi
- İlaçlara karşı alerji olması
- Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek hastalığı
- Akut metabolik dekompensasyon
- Ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz

• Biguanidler (metformin)

Biguanid ilaç grubunda guanidin ilaç türevi olan metformin yer almaktadır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da başlıca etkisinin diyabetik hastalarda artmış olan glukoneogenezin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I'de geçici inhibisyon yaparak lipid biyosentezi üzerine baskılayıcı ve barsaktan glukoz emilimini azaltıcı etkileri vardır. İştahsızlığa neden olarak ılımlı kilo kaybını sağlarlar. Kas dokusundan glukoz alımını bir miktar arttırdığı ve böylece insülin direncine azaltıcı etkileri tartışmalıdır. Düzelen glisemiden bağımsız olarak serbest yağ asitlerinin salınımında azalma, dolaşan trigliserid düzeylerinde orta dereceli azalma, trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma da sağlar. Metforminin uzun süredir kullanılıyor olması, ucuz olması, ılımlı kilo kaybı sağlaması, uzun soluklu kullanılıyor olması nedeniyle yeterli güvenlik verilerinin olması ayrıca kardiyovasküler olay riskini azaltması gibi nedenlerle kontrendikasyonu olmayan tüm T2DM hastalarında ilk tercih edilecek ilaç olarak önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için düşük dozlarda başlanıp, bir iki haftalık aralarla doz artışı yapılabilir. Günde 1-3 defa aç karnına, yemekte veya tok karnına kullanılabilir. Metformin kullanımına bağlı görülen en sık yan etkiler ağızda metalik tat, bulantı, kusma, diyare, şişkinlik, abdominal rahatsızlık gibi gastrointestinal sistem ilişkili yan etkilerdir. Laktik asidoz nadir görülen, mortalitesi yüksek olan ancak uygun hasta seçimi ile önlenmesi mümkün olan bir yan etkisidir. Metformin kullanan hastaların %10-16'sında vitamin B12 eksikliği görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle vitamin B12 ölçümünün yapılması, düşük saptandığında vitamin B12 replasmanı yapılması gerekir. Metformin kullanımının kontrendike olduğu durumlar şöyle sıralanabilir:

- İleri düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu varsa (eGFR <30 mL/dak/1.73 m² ise) metformin kontrendikedir. eGFR 30-45 mL/dak/1.73 m² ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (örneğin, yarı yarıya) azaltılmalıdır.

- Karaciğer yetmezliği
- Tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezliği
- Ağır hipoksi, dehidratasyon
- Laktik asidoz öyküsü
- Kardiyovasküler kolaps, akut miyokard enfarktüsü
- Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Major cerrahi girişim, sepsis
- Alkolizm
- Gebelik ve emzirme dönemi
- 80 yaş üzeri (tercihan kullanılmamalı)

• Tiazolidinedionlar (glitazonlar)

Glitazonlar, nükleer reseptör grubunun subtipi olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) agonistidirler. PPAR- γ 'nın aktivasyonu spesifik genlerin ekspresyonunu değiştirir, periferik dokularda (kas, karaciğer, yağ dokusunda) insülin direncini azaltır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırırlar. Ülkemizde bu gruptan sadece pioglitazon kullanılmaktadır. HDL-kolesterolü yükseltirken trigliserid düzeylerini azaltması, hipoglisemi yapmaması bu ilaçların avantajlarıdır. Plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde metabolize edilirler. Glitazon kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler görülebilir; sıvı retansiyonu, ödem, konjestif kalp yetmezliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında), anemi, kilo artışı, transaminazlarda yükselme, LDL-kolesterol yüksekliği (özellikle rosiglitazon ile), Graves orbitopatisi olan hastalarda oftalmopati alevlenmesi, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde kırık riskinde artış, kemik kitlesinde azalma. Kronik hematüri veya mesane kanseri öyküsü bulunan hastalarda kullanımları önerilmemektedir. Glitazonların kontrendike olduğu durumlar şöyle özetlenebilir:

- Transaminazlarda >2.5 kat artış
- Kalp yetmezliği
- Kronik ileri böbrek yetersizliğinde kontrendike değildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanseasyon
- T1DM
- Gebelik ve laktasyon
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler

• Alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz)

İnce barsağın fırçamsı kenarındaki α -glukozidazları kompetitif olarak inhibe ederek polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak glukoz emilimini geciktirerek etkisini gösterir. Bu gruptan ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır. Hipoglisemi yapmazlar ve kilo üzerine nötr etkilidirler. Özellikle PPG düşürürler, açlık kan glukozu düşürücü etkileri daha zayıftır. Sistemik etkileri bulunmamakla birlikte glisemi kontrolünde orta düzeyde etkilidir. Gastrointestinal sistem yan etkilerini azaltmak için düşük dozda başlanarak kademeli olarak doz arttırılmalıdır. Gastrointestinal sistem yan etkileri (gaz, şişkinlik, karın ağrısı, hazımsızlık,

diyare gibi) sık görülmektedir. Ayrıca daha nadir olarak karaciğer enzimlerinde reversibl artış, demir eksikliği anemisine neden olabilir. Akarbozun kullanılmaması gereken durumlar:

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik ülserasyon, malabsorbsiyon
- Barsak obstrüksiyonu öyküsü ya da riski olanlar
- Gebelik, laktasyon
- Kronik böbrek yetersizliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Akut metabolik dekompensasyon (ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz)

• İnkretin bazlı tedaviler (glukagon-benzeri peptid-1 agonistleri, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri)

T2DM’de önemli defektlerden biri inkretin hormonların düzeyi veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanır ve intestinal inkretin etkiden sorumlu olan başlıca inkretin hormonlardır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) ise fizyolojik şartlar altında GLP-1 ve GIP’yi dakikalar içerisinde inaktive eder. GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) inkretin hormonlar gibi davranarak insülin sekresyonunu artırırken, DPP4 inhibitörleri (DPP4-İ) inkretinlerin yıkımını inhibe eder. GLP-1A’lar GLP-1 reseptörlerine bağlanıp pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu inhibe eder, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyumluk hissini artırır. DPP4-İ’ler endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını azaltırlar, endojen GLP-1/GİP düzeylerini yükseltirler. Bu etkisine ek olarak insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak arttırırlar ve glukagon sekresyonunu inhibe ederler. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı arttırdıkları için hipoglisemi riskleri düşüktür.

GLP-1A’lar kilo kaybı, kan basıncında ılımlı azalma sağlarlar. Ayrıca kardiyovasküler ve renal sonuçları üzerine olumlu etkileri vardır. GLP-1A’lar kilo kaybı sağladıkları için obezitesi olan T2DM’de tercih edilebilecek ajanlardır. Kardiyovasküler sonuçları üzerine olumlu etkileri kanıtlanmış olan GLP-1A’lar özellikle kardiyovasküler hastalığı olan veya riski yüksek olan hastalarda tercih edilebilir. GLP-1A’ların yan etkileri, bulantı, kusma, diyare, daha az sıklıkta konstipasyon, karın ağrısı, kolelitiazis, pankreatit, semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme olarak özetlenebilir. GLP-1A’ların kontrendike olduğu durumlar;

- Gastrointestinal sistem hastalığı (gastroparezi, yakın zamanda safra taşı ya da safra yolları hastalığı veya ileri derecede gastroözofagiyal reflü hastalığı vb.)
- Böbrek yetmezliği (eksenatid ve liksisenatid için eGFR <30 mL/dak/1.73 m², liraglutid, dulaglutid ve albiglutid için eGFR <15 mL/dak/1.73 m²)
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Akut metabolik dekompensasyon (ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz)
- Akut pankreatit öyküsü
- Ailede pankreas kanseri, tiroid medüller kanseri veya MEN 2 öyküsü
- Gebelik, laktasyon

DPP4-İ’lerin vücut ağırlığı üzerine etkileri nötraldir. DPP4-İ’ler (sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin) oral olarak kullanılabilirler ve hipoglisemi yapmazlar.

Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) öğünlerden bağımsız (sitagliptin kahvaltıda) olarak kullanılırlar. Başlıca yan etkileri arasında, baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, eklem ağrıları, baş ağrısı, alerjik reaksiyon, anjiyoödem, nadir olarak büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, saksagliptin ve alogliptin ile konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarında artış, nadir olarak pankreatit sayılabilir. DPP4-İ'lerin kontrendike olduğu durumlar:

- Karaciğer yetmezliği
- Ağır böbrek yetmezliği (sitagliptin için eGFR <30 mL/dak/1.73 m², diğerleri için eGFR <15 mL/dak/1.73 m². Linagliptin diyalize girenler dahil tüm evrelerde kullanılabilir.)
- Gebelik, laktasyon
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Akut metabolik dekompanasyon (ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz)
- Kalp yetersizliği (özellikle saksagliptin ve alogliptin için)
- Pankeatit öyküsü olan hastalarda tercihen kullanılmamalıdır.

• Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler, gliflozinler)

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna neden olarak glukoz geri emilimini azaltırlar ve idrarla glukoz atılımını arttırlar. Böylece insülin bağımsız olarak glisemi kontrolünü sağlarlar ve T2DM'nin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları bir miktar kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, kan basıncını (2-4 mmHg) düşürmesi, serum ürik asit düzeyini düşürmesi, albüminüriyi azaltmalarıdır. Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan veya riski yüksek olan diyabetik hastalarda ve diyabetik böbrek hastalığı olanlarda kontrendikasyon yoksa kullanılmaları önerilmektedir. SGLT2-İ glukoz atılımını arttırdıkları için osmotik diürez, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyona neden olabilirler. Sıvı kaybına bağlı öglisemik ketoasidoza neden olabilirler. Diüretik kullanan özellikle yaşlı hastalarda dehidratasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalarda idrarla glukoz atılımı arttığı için genitoüriner enfeksiyon riski artmıştır. Fournier gangreni gelişen olgu bildirimleri mevcuttur. Canagliflozin kullanan hastaların bazılarında kırık ve alt ekstremitte amputasyonu bildirilmiştir. Başlıca kontrendikasyonları:

- Böbrek yetmezliği [GFR <45 mL/dak/1.73 m² (ülkemizde GFR <60 mL/dak/1.73 m²)]
- Gebelik, laktasyon
- T1DM
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis
- Akut metabolik dekompanasyon (ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz)

T2DM'si olan hastalarda hasta özellikleri, glisemik hedefler, eşlik eden komorbiditelerin yanında etkinlikleri, kilo üzerine etkileri, hipoglisemi ve diğer yan etkileri de değerlendirilerek tedavi planı oluşturulmalıdır. Glisemik hedeflere ulaşıncaya kadar tedavi yoğunlaştırılmalı, etki mekanizması olarak birbirini tamamlayan ve hastaya uygun oral antidiyabetiklerle kombinasyon tedavisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S73-84.
2. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S200-10.
3. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065-79.
4. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint Position Statement Executive Summary. *Diabetes Care*. 2010; 33:2692-96.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm– 2018 executive summary. *Endocr Pract*. 2018;24:91-120.
6. IDF Atlas 9th edition and other resources. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
7. İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçların kullanım ilkeleri. *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:81-94.

85. BÖLÜM

İNSÜLİN TEDAVİSİ

Dr. Özen Öz Gül

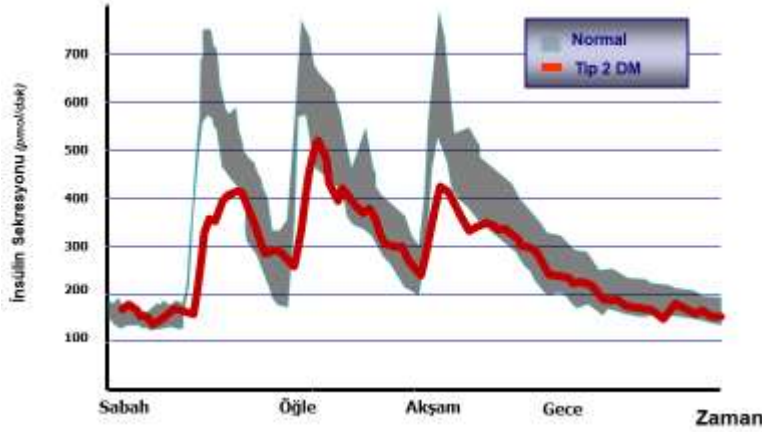
GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olan hastalarda iyi glisemik kontrol sağlanması ile semptomların kontrolü, diyabet ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve böylece yaşam kalitesi ve süresinde artış sağlanabilmektedir. Diyabetli bireylerde glisemik kontrol hedefleri bireyselleştirilmelidir. Tedavide sağlıklı beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve davranış tedavilerinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri en önemli basamağı oluşturmaktadır. T2DM tedavisinde bazen tanı anında çoğu zamanda oral antidiyabetik ilaçlara yanıt alınmadığında insülin tedavisi kullanılır. Tip 1 diabetes mellitusta (T1DM) ise tanı anından itibaren insülin tedavisi kullanılır. İnsülinin 1921 yılında keşfedilmesi diyabet tedavisinde çığır açmış, özellikle T1DM hastaları olmak üzere tüm diyabetli hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresi artmıştır. Yıllar içerisinde farklı insülin tipleri keşfedilmiş, bu da yeni insülin tedavi yöntemlerinin gelişmesini ve fizyolojik insülin sekresyon dinamiğine daha fazla yaklaşılmasını sağlamıştır. Diyabetli bireylerde insülin tedavi endikasyonları şunlardır:

1. T1DM
2. Oral antidiyabetik ilaçlara yanıtızsızlık
3. Oral antidiyabetik ilaçlara karşı alerji ya da yan etki görülmesi
4. Gebelik ve laktasyon
5. Akut metabolik dekompanseasyon (diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar sendrom, laktik asidoz)
6. Özel durumlar (enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, travma, cerrahi girişim, karaciğer ve böbrek yetmezliği)
7. İnsülin eksikliği düşündürülen bulgular (aşırı kilo kaybı, aşırı hipertrigliseridemi, ketozis)
8. Pankreasın hasar gördüğü durumlar (pankreatektomi, pankreatit)
9. Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
10. Şiddetli hiperglisemi (açlık plazma glukozu [APG] ≥ 250 mg/dL, rastgele ölçülen kan glukozu ≥ 300 mg/dL, hemogloblin A1c [A1c], $\geq 10\%$, ketonüri, ağır hiperglisemik semptomlar)
11. Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid kullanımı

İnsülin tedavisi T1DM'de veya insülin rezervi tükenmiş T2DM'de replasman amaçlı kullanılır. Birçok T2DM hastasında insülin rezervi tükenmiş olmadığından insülin desteği yeterli olabilir. T2DM'li hastalarda bozulmuş insülin sekresyon paterni Şekil 1'de görülmektedir. Bu amaçla bazal insülin tedavisi ile başlanır, gerektiğinde tedavi yoğunlaştırılır. Kısmi veya mutlak insülin yetersizliği olan hastalarda insülin tedavisi ile hem glisemik kontrol sağlanır, hem de insülin eksikliğinin neden olduğu trigliserid yüksekliği, ketozis gibi metabolik etkilerde tedavi edilmiş olur. İnsülin tedavisi, glukozun hücre içine girişini sağlar, glukojen depolanmasını artırır,

hepatik glukoz çıkışı baskılar, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırır, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.



Şekil 1. Sağlıklı ve tip 2 diyabetik bireylerde insülin sekresyonu.

T2DM'te insülin dışı antidiyabetik ilaçlarla glisemik hedeflere ulaşamadığında insülin tedavisi planlanmalıdır. Diyabetli bireylerde glisemik hedefler bireyselleştirilmeli ise de halen geniş olarak kabul gören glisemik hedefler Tablo 1'de görülmektedir. T2DM'de insülin tedavisine geçiş gerekiyorsa geciktirilmemelidir. İnsülinler farmakolojik yapılarına göre; insan insülinleri (regüler insülin, nötral protamin hagedorn [NPH]) ve analog insülinler (insülin lispro, insülin aspart, insülin glulisin, insülin glarjin, insülin detemir, insülin degludec) olarak incelenebilir. Etki profillerine göre; kısa, hızlı, orta, uzun olarak sınıflandırılabilir. Kısa, hızlı insülinler prandiyal, orta, uzun etkili insülinler ise bazal insülin ihtiyacını karşılamaya yönelik olarak kullanılır. T2DM'de birçok hastada insülin tedavisi başlanırken bazal insülin yeterli olmaktadır. Bazal insülin olarak; uzun etkili analog insülin 0.1-0.2 IU/kg (obezlerde 0.3-0.4 IU/kg) dozunda gece, akşam ya da sabah başlanabilir. Bazal insüline ulaşım kısıtlı ise gece tek doz NPH insülin 0.1-0.2 IU/kg verilebilir. NPH insülini verirken hipoglisemiyi daha fazla yapabileceği akılda tutulmalıdır. Bazal insülin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanamayan ancak bazal-bolus insülin tedavisinin uygulanmasının zor olduğu hastalarda kısa/hızlı etkili insülinler ile orta/uzun etkili insülinlerin çeşitli kombinasyonları geliştirilmiştir. Yoğun insülin tedavisi bazal-bolus insülin tedavisi olarak planlanabileceği gibi özellikle T1DM'li hastalarda subkutan sürekli insülin infüzyonu (SCII) olarak da planlanabilir. Ülkemizde kullanımda olan insülinler ve etki süreleri Tablo 2'de görülmektedir. Son yıllarda patent süresi biten analog insülinlerin biyobenzerleri üretilmiştir. Biyobenzer analog insülinler, orijinal insüline benzer etki profiline sahiptir. Konvasnsiyonel insülin tedavisi, günde tek veya iki doz insülin uygulaması, yoğun insülin tedavisi günde ≥ 3 doz insülin uygulaması olarak tanımlanabilir.

Tablo 1. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte
A1c	≤ 7	$\%6-6.5$
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	<95 mg/dL
1. saat PPG	-	<140 mg/dL
2. saat PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL

A1c: hemoglobın A1c, APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, PPG: postprandiyal plazma glukozu.

Tablo 2. Ülkemizde kullanımda olan insülinler ve etki süreleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
Hızlı etkili				
Lispro	<15 dak.	30-90 dak.	3-5 sa.	Berrak
Glulisin	15-30 dak.	30-60 dak.	4 sa.	Berrak
Aspart	<15 dak.	1-3 sa.	3-5 sa.	Berrak
Kısa etkili				
Regüler insülin	30-60 dak.	2-4 sa.	5-8 sa.	Berrak
Orta etkili				
Regüler	30 dak.	2-4 sa.	<24 sa.	Berrak
NPH	1-2 sa.	4-10 sa.	>14 sa.	Bulanık
Uzun etkili				
Detemir	3-4 sa.	6-8 sa. (piksiz)	20-24 sa.	Berrak
Glargin U100	90 dak.	Piksiz	24 sa.	Berrak
Biyobenzer Glargin U100	90 dak.	Piksiz	24 sa.	Berrak
Glargin U300	90 dak.	Piksiz	<36 sa.	Berrak
Karışım				
NPH/Reg 70/30	30 dak.	2-4 sa.	14-24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6-12 dak.	1-4 sa.	18-24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15-30 dak.	30-150 dak.	14-24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 50/50	15-30 dak.	30-180 dak.	14-24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 50/50	15-30 dak.	30-180 dak.	14-24 sa.	Bulanık
Deg/Asp 70/30	14-72 dak.	2-3 sa.	>24 sa.	Berrak

NPH: nötral protamin Hagedorn, Reg: regüler, NPA: nötral protamin aspart, Asp: aspart, NPL: nötral protamin lispro, Lis: lispro, Deg: degludec.

Yoğun insülin tedavisi pankreastan insülin salgılanmasını en iyi taklit eden, ideale en uygun uygulamadır. Bu uygulama ile daha iyi glisemik kontrol sağlanması hedeflenir. Yoğun insülin tedavisi ile enjeksiyon sayısı artmakta, daha yakın glukoz monitorizasyonu gerekli olmaktadır. Konvansiyonel tedavide enjeksiyon sayısı daha az, glukoz monitorizasyonu daha az sıklıkta yapılabilir ancak glisemik kontrolü sağlamada yetersiz kalabilir. Bazal insülin tedavisinin yeterli olmadığı T2DM'li hastalarda bazal-bolus insülin tedavisine kademeli olarak da geçilebilir. Bu durumda günde bir kez (en büyük öğün öncesinde) bolus insülin dozu eklenmesi ile başlanarak (bazal+plus) bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, 2. ve 3. bolus insülin dozları (bazal + 2 plus, bazal + 3 plus) eklenebilir.

Günlük insülin gereksinimi, başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına hesaplanır. Diyabetik bir hastada insülin dozları belirlenirken hastanın beslenmesi, egzersiz düzeyi, entelektüel düzeyi, eşlik eden komorbiditeleri, insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalıdır. Yani tedavi bireyselleştirilmelidir. İnsülin tedavisi başlanırken insülin dozları; T1DM'de 0.5-1.0 IU/kg/gün, T2DM'de 0.3-1.2 IU/kg/gün, obezitesi olanlarda doz 2 IU/kg/gün, bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. Daha önce insülin kullanmamış hastalarda, bazal insülin desteği 0.1-0.2 IU/kg/gün veya 8-10 IU/gün dozunda başlanabilir. Günde tek doz insülin uygulamalarında tüm gün bazal insülin ihtiyacını karşılamaya yönelik olarak uzun etkili analoglar oral antidiyabetik ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir. İnsülinlerin uygulama zamanları etki başlangıç hızlarına göre belirlenir. Hızlı etkili insülinler öğünlerden 5-15 dak. önce, kısa etkili insülinler 30 dak. önce, uzun etkili insülinler sabah veya akşam uygulanabilirler. Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve cerrahi gibi akut

durumlarda bazal bolus insülin tedavisi verilmelidir. Bu durumlar dışında bazal insülin ihtiyacı yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus, bifazik insülin tedavisi ya da ciddi hiperglisemi semptomu olan hastalarda bazal-bolus insülin tedavisine geçilmesi tercih edilmelidir.

İnsülin tedavisinde karşılaşılabilecek komplikasyonlar:

– **Hipoglisemi;** insülin tedavisinin en sık görülen ve en önemli komplikasyonudur. Kullanılan insülin özellikleri, uzun diyabet süresi, uygun olmayan insülin dozu, insülinin yanlış uygulanması, sıkı glisemik kontrol hedefleri insülin tedavisi ile ilişkili hipogliseminin en önemli nedenleridir. Yoğun insülin tedavisi alanlarda daha sık görülür. Gıda alımının azalması, fiziksel aktivite de artış hipoglisemiye neden olabilir. Kontregulatuvar hormonlarda yetersizlik, insülin ihtiyacının azaldığı durumlarda (insülin direnci oluşturan nedenlerin ortadan kalkması, balayı dönemi, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği gibi) hipoglisemi gelişebilir. Hipoglisemi saptandığında şuuru açık olan hastalarda basit şeker içeren uygun besinlerin alımı sağlanmalı, şuuru kapalı hastalarda parenteral glukoz desteği sağlanmalıdır. Hipoglisemi oluşturabilecek tüm faktörler değerlendirilmeli, önlenebilir faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Hipogliseminin tekrarlamaması için hasta eğitimi son derece önemlidir.

– **Kilo artışı;** insüline bağlı kilo artımının tedaviye başlanan ve A1c'yi normalize etmek için hızlı doz artımının yapıldığı ilk 1 ay içinde görüldüğü bilinmektedir. Ortalama kilo artışı %3-6 kadardır. Kilo artışının 2/3'ü yağ dokusu, 1/3'ü yağsız vücut kitlesi artımı ile karakterizedir. İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması, glukozürinin sonlanması, iştah artışı, hipoglisemik ataklar ve dengesiz beslenme kilo artışına neden olan faktörlerdir. İnsülin kullanan hastalarda kilo alımının önlenmesi için, uygun olan minimal insülin dozunun kullanılması, hipogliseminin engellenmesi ve oluştuğunda uygun kaloringin alınması konusunda eğitim, diyet ve egzersiz eğitimleri önerilmektedir.

– **Ödem;** osmotik diürezin azalması ve sodyum tutulumuna bağlı olarak başlangıçta ödem görülebilir.

– **Lipohipertrofi-atrofi;** insülin uygulamasının sürekli aynı bölgeye yapılması ve rotasyon yönteminin uygulanmaması nedeniyle lipohipertrofi görülebilir. Bu bölgeden uygulanan insülinin emilimi düzensiz ve ön görülebilir değildir. Lipohipertrofinin gelişiminin önlenmesi için enjeksiyon bölgeleri değiştirilmeli, insülin iğne uçları tek sefer kullanılmalıdır.

– **Kanama, sızma, ağrı;** insülinin kapiller damarlanmanın fazla olduğu bir alana yapılması cilt altı kanamalarına neden olabilir. İnsülin enjeksiyonu tamamlandıktan sonra iğnenin çıkarılmadan 5-10 sn. bekletilmesi sızmaları önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S107.
2. Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Am J Ther. 2020;27(1):e79-90.
3. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(8):638-52.

4. Cucinotta D, Russo GT. Biphasic insulin aspart in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(17):2905-11.
5. İnsülin tedavisi ilkeleri. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:95-108.
- 6 Kumar A, Awata T, Bain SC, et al. Clinical use of the co-formulation of insülin degludec and insülin aspart. *Int J Clin Pract*. 2016;70(8):657-67.

86. BÖLÜM

GEBELİK VE DİYABET

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Gebelik boyunca birçok fizyolojik ve metabolik değişiklik gerçekleşir. Bu değişiklikler gebelik süresince gebe ve fetüsün ihtiyaçlarını karşılamaya yöneliktir. Konsepsiyonla başlayan ve gebelik boyunca devam eden bu değişiklikler doğumla birlikte gebelik öncesi duruma döner.

GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI

Sağlıklı gebelikte plasentadan salgılanan bazı hormonlar karbonhidrat ve glukoz metabolizmasını etkiler. Bu plasental hormonlar progesteron, östrojen, human koryonik gonadotropin, plasental büyüme hormonu, prolaktin, kortikotropin salgılatıcı hormon ve kortizoldür. Bu hormonlar içerisinde diyabete eğilim oluşturma potansiyeli en yüksek olan 26. haftada pik yapan kortizoldür. Kortizol, insülin reseptör fosforilasyonunu ve insülin reseptör substratı-1'i azaltarak insülin direncini artırır.

Diyabete eğilim oluşturma potansiyeli yüksek olan hormonların salgılanması özellikle 2. trimesterden itibaren insülin direncini artırarak beta hücre hiperplazisine neden olurlar. İnsülin direncindeki artış 3. trimesterde daha belirgin hale gelir, lipoliz ve ketoza eğilim artar. Gebede fizyolojik olarak hipoglisemi veya hiperglisemi görülebilir. Hiperglisemi, insülin direnci ve öğünlerden sonra glukoz artışı ile ortaya çıkar. Hipoglisemi ise karaciğerde glukoz yapımının azalması, dokularda glikojen depolarının ve periferde glukoz kullanımının artması ve fetüsün glukozu kullanması ile ilişkilidir (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte görülebilen glukoz metabolizmasını ilgilendiren fizyolojik değişiklikler

- Preprandiyal plazma glukoz düzeyi azalır
- Postprandiyal plazma glukoz düzeyi artar
- Preprandiyal ve postprandiyal plazma insülin düzeyleri artar
- İnsülin duyarlılığı azalır
- Lipoliz ve ketoza eğilim artar

Gebelikte gerçekleşen fizyolojik ve metabolik değişiklikler gebede glukoz metabolizmasında bozukluğa ya da var olan diyabetin kontrolünün güçleşmesine neden olabilir. Gebedeki hipergliseminin erken doğum, omuz distozisi, makrozomi, yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacında artış ve maternal preeklampsi gibi riskleri arttırdığı bilinmektedir. Hiperglisemi sonucu görülen oksidatif stres apoptoz, anormal hücre proliferasyonu veya diferansiyasyonu sonucu fetüste konjenital malformasyonlara neden olabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Gebelikte hiperglisemi ve diyabetin gebede ve fetüste oluşturabileceği riskler

Gebede olası riskler	Fetüste olası riskler
<ul style="list-style-type: none">• Gebeliğe bağlı hipertansiyon• Diyabetik ketoasidoz• Piyelonefrit• Hidramnios• Erken doğum• Mortalite artışı- Diyabetik komplikasyon varlığında oran yükselir- Diyabetiklerde %0.1-0.5, nondiyabetiklerde %0.01	<ul style="list-style-type: none">• Konjenital malformasyonlar• Makrozomi/ Omuz distozisi• Büyümede gecikme• Neonatal hipoglisemisi• Respiratuvar distress sendromu• Hiperbilirubinemi/polisitemi

GEBELİK VE DİYABET

Tüm gebeliklerin %5 kadarında diyabet görülür. Tüm gebelik diyabetlerinin %12'si daha önceden tanı almış olan (Pregestasyonel diabetes mellitus) tip 1 ya da tip 2 diyabetiklerdir. Geri kalan %88 kadarı ise gestasyonel diyabet tanısı alanlardır.

Gestasyonel diyabet daha önce diyabet tanısı bulunmayan gebelerde, özellikle insülin direncinin arttığı gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkan kan glukozu yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı konabilmesi için gebelik sona erdiğinde glukoz metabolizması ve kan değerleri normale dönmelidir.

Gestasyonel diyabet riskini artıran çeşitli durumlar vardır. Bunlardan başlıcaları birinci derece akrabalarda diyabet varlığı, gebede obezite varlığı, gebenin yaşının 40 yıldan büyük olması, özgeçmişte polikistik over sendromu, gestasyonel diabetes mellitus, prediyabet tanılarının olması, makrozomik bebek doğurma, kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanma öyküsü bulunması ve glukozüri saptanmasıdır. Gestasyonel diyabet için önerilen tarama dönemi plasental hormonların insülin duyarlılığını azalttığı gebeliğin 24. ila 28. haftaları arasındadır. Ancak şüpheli bir durum varsa daha erken haftalarda da tarama yapılabilir.

• Gestasyonel diyabet tanısı

Gestasyonel diyabette tanıda oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılır. OGTT gestasyonel diyabetin erken tanısı için önemli ve gereklidir. Gebede OGTT iki ya da tek aşamalı olarak yapılabilir. İki aşamalı testte tarama testi için 50 g glukoz, tanı testi için 100 g glukoz kullanılır (Tablo 3).

Tablo 3. Gestasyonel diyabet tanısında tarama ve tanı testlerinden oluşan iki aşamalı oral glukoz tolerans testi.*

Venöz glisemi	Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
Tarama testi (50 g, 24-28 hafta)		≥140 mg/dL		
Tanı testi (100 g)	95 mg/dL	180 mg/dL	155 mg/dL	140 mg/dL
Tarama testinde 1. saat glukoz ≥140 mg/dL çıkarsa 2. aşamaya geçilip tanı testi yapılmalıdır. Tarama testinde 1. saat glukoz ≥180 mg/dL çıkarsa doğrudan tanı konur, tanı testine gerek kalmaz. Tanı testinde herhangi 2. saatte ölçülen değer tablodaki değerlerden yüksekse tanı konulur.				

* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2020.

Dünya Sağlık Örgütü gebelere 50 g glukoz ile tarama yapılmaksızın 75 g glukoz ile OGTT yapılmasını önermektedir. Bu şekilde testin tek aşamalı olmasının uygulama kolaylığı sağladığı

düşünülmektedir. Tek aşamalı OGTT’de 75 g glukozun oral verilmesi öncesinde ve verildiği andan itibaren 1. ve 2. saatte plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi gerekir (Tablo 4). Bu testte açlık (0. sa.), 1. sa. ya da 2. sa. plazma glukozu kesim noktalarından birinin aşılması gestasyonel diyabet tanısı koydurur.

Tablo 4. Gestasyonel diyabet tanısında tek aşamalı oral glukoz tolerans testi

Ölçüm zamanı	Plazma glukozu
Açlık	≥92 mg/dL
1. saat	≥180 mg/dL
2. saat	≥153 mg/dL

• Diyabetli gebede glisemik hedefler ve izlem

Diyabetli gebede yeterli glisemik kontrol sağlanması hem gestasyonel diyabet tanısı konan hem de daha önceden diyabeti bilinen kişilerde önemlidir. Tedavinin başlıca hedefleri anne ve fetus sağlığının korunmasıdır. Bunun için normogliseminin sağlanması, ketozun önlenmesi, gebenin yeterli kilo artışının ve haftası ile uyumlu fetus gelişiminin sağlanması başlıca hedefler olmalıdır. Daha önceden diyabet biliniyorsa gebelikten önce glisemik kontrolün sağlanması gebe ve fetüste ortaya çıkabilecek olası riskleri en aza indirir. Kronik hiperglisemik ortamda fetüste konjenital malformasyon ve anomalilerin çoğu gebeliğin 7. haftasından önce oluşmaktadır. Bu nedenle pregestasyonel diyabeti bilinen gebelerde, gebelik planlanmadan önce, glisemik ve metabolik kontrol sağlanmalıdır. Pregestasyonel ya da gestasyonel dönemde tanı almış tüm diyabetik gebelerde önerilen glisemik kontrol hedefleri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Diyabetli gebede glisemik regülasyon hedefleri

Açlık veya preprandiyal plazma glukozu	<95 mg/dL
Postprandiyal plazma glukozu	1. saat: <140 mg/dL
	2. saat: <120 mg/dL
Hemoglobin A1c	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)

Glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için haftada en az 3 gün ve günde 4-7 kez öğün öncesi, postprandiyal ve gece kan glukoz monitorizasyonu yapılmalıdır. Gebelikte postprandiyal glukoz takibinde 1. sa. postprandiyal glukoz (PPG) ölçümü tercih edilmelidir. Uygun hastalarda sürekli glukoz monitorizasyon sistemleri ile yakın kan glukoz takibi yapılarak daha iyi glisemik regülasyon sağlanabilir. Sürekli glukoz monitorizasyon sistemleri gün içerisinde belli aralıklarla çok sayıda glisemi ölçümü yaparak gebenin kan glukoz düzeyinin hedef aralıkta kalma süresini gösteren önemli takip sistemleridir. Diyabetik gebeler gebelik boyunca tüm trimesterlerde yakın takip edilmelidir. Tüm trimesterlerde glisemik kontrol sağlanmalı, beslenme ve egzersiz programı düzenlenmeli, insülin tedavi ihtiyacı değerlendirilmeli, komplikasyonlar araştırılmalı, sigara ve alkol kesinlikle kullanılmamalı, obstetrik inceleme, ultrasonografi ve fetal monitorizasyon yapılmalıdır. Diyabetik gebelerin ve doğacak bebeklerin tedavi ve izleminde imkan varsa endokrinoloji, kadın hastalıkları doğum ve çocuk hastalıkları uzmanı hekimler, diyabet eğitim hemşireleri ve tıbbi beslenme uzmanları birlikte görev almalıdır.

• Diyabetli gebede tedavi

Gebelikte diyabet tedavisinde temel yaklaşım tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliği ve insülin tedavisidir.

– Yaşam tarzı değişikliği

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile gestasyonel diyabetli olguların %75-80'inde normoglisemi sağlamak mümkündür. Tıbbi beslenme tedavisinin kalori miktarı ve içeriği gebenin ihtiyacına göre düzenlenmelidir. Kalorinin içeriği %50 kadar kompleks karbohidratlardan, %20 kadar proteinlerden, %30 kadar yağlardan oluşturulur.

Egzersiz periferik insülin direncini azaltır, kaslara glukoz girişini sağlayarak periferde glukoz kullanımını artırır, preprandiyal ve postprandiyal gliseminin düzenlenmesine katkı sağlar. Ayrıca kardiyovasküler riski azaltır, fiziksel enerjiyi, gücü ve yaşam kalitesini artırır, psikolojik olarak iyilik hali sağlar. Uygun gebelerde haftada en az 3 kez, günde 15-30 dak. olmak üzere tempolu yürüyüş veya yüzme gibi aerobik egzersizler önerilebilir. Gebelikte egzersiz için bazı kontrendikasyonlar bulunmaktadır. Bunlar aktif miyokard hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, romatizmal kalp hastalığı, restriktif akciğer hastalığı, servikal yetmezlik, çoğul gebelik, abrubsiyo plasenta, plasenta previa, erken doğum riski ve preeklampsidir. Gebelikte egzersizin rölatif kontrendikasyonları ise kontrolsüz diyabet, hipertansiyon ve tiroid hastalığı, morbid obezite, aşırı zayıflık, ciddi anemi, aritmi, bronşit ve intrauterin gelişme geriliğidir.

– İnsülin tedavisi

Gestasyonel diyabet olup tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda, tip 1 diyabet tanısı olup halen insülin kullananlarda ve tip 2 diyabet tanısı olanlarda glisemik kontrol sağlamak için insülin tedavisi uygulanmalıdır. Gebelikte insülin tedavisinde insan insülinleri (regüler insülin ve nötral protamin Hagedorn (NPH) insülin) ve bazı analog insülinlerin kullanımı uygundur. Gebelikte, Amerikan gıda ve ilaç dairesine göre (Food and Drug Administration: FDA) kategorisi B olan ve kullanılması uygun bulunan analog insülinler lispro, aspart ve detemir insülinidir.

Gebelik planı olan ya da gebelik gelişen tip 2 diyabetli kadınlarda insülin dışı antidiyabetik ilaçlar kesilerek ihtiyaca göre insülin tedavisine geçilmelidir. İnsülin dışı ilaç tedavilerinde olası yan etkiler gebe için hipoglisemi, bulantı, kusma, malabsorbsiyon, laktik asidoz ve preeklampsi, fetüs için teratojenite, erken doğum, perinatal mortalite, makrozomi, intrauterin gelişme geriliği, polihidramnios, laktik asidoz, hipoglisemi ve sarılık olarak bildirilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde literatürde gebelikte sülfonilüre ve metformin kullanılan hastalara ait çalışmaların sonuçları mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda insülin tedavisinden farklı sonuçlar bildirilmemiş olsa da, uzun süreli deneyimler ve yeterli veri mevcut olmadığı için, insülin dışındaki tedavilerin gebelikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Gestasyonel diyabette ya da yaşam tarzı değişikliği ile izlenmekte olan tip 2 diyabetiklerde iki haftalık tıbbi beslenme tedavisine rağmen açlık plazma glukozu >105 mg/dL veya tokluk 1. sa. plazma glukozu >140 mg/dL ise insülin başlanmalıdır. Yoğun insülin uygulamaları (günde 3 ya da daha fazla doz sayısı ya da insülin pompaları) daha iyi glisemik kontrol sağladığı ve fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit ettiği için gebelikte tercih edilir. Gebelik süresi terme doğru yaklaştıkça insülin ihtiyacı artar, insülin dozları ayarlanırken gebelik haftası dikkate alınmalı ve kişinin ihtiyacına göre insülin tedavisi bireyselleştirilmelidir. Doğum gerçekleşikten sonra insülin ihtiyacı tekrar azalır. Gebelik öncesi insülin kullananlarda bu dozlara inilmeli, hasta hipoglisemiden korunmalıdır.

• Diyabetli gebede metabolik hedefler

Gebelikte glisemi dışındaki metabolik hedefler de önemlidir. Diyabetli gebede kilo ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Fazla kiloların insülin direncini arttırdığı, glisemik kontrolü ve kan basıncı regülasyonunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Gebelik boyunca en fazla 10-12 kg kilo alınması önerilir. Gebe zaten fazla kilolu ise gebelik boyunca sağlanması istenen kilo durumu bireysel olarak belirlenir ve beslenmesinde kalori ihtiyacı buna göre düzenlenir. Beden kitle indeksi $<22 \text{ kg/m}^2$ olan zayıf bir gebede tartı kilosuna başına önerilen günlük kalori 40 kcal/kg iken, $22-24.9 \text{ kg/m}^2$ olan normal kilolu bir gebede 30 kcal/kg, $25-29.9 \text{ kg/m}^2$ olan kilolu bir gebede 24 kcal/kg, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan obez bir gebede ise 12-15 kcal/kg kadardır.

Gebelikte optimal hedef kan basıncı sistolik için 110-140 mmHg, diyastolik için 80-85 mmHg'dır. Hipotansiyon gelişmesi fetüsün büyümesini olumsuz etkiler. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri fetüste intrauterin gelişme geriliği, renal displazi ve oligohidramnios neden olabileceği için gebelikte kullanımı kontrendikedir. Bu gibi ilaçlar doğurganlık çağındaki kadınlara verilecekse gebelik planlandığında kesilmesi ve güvenli antihipertansiflere geçilmesi sağlanmalıdır. Kronik diüretik kullanımı, gebede plazma volümünü azaltarak, uteroplasental perfüzyonun azalmasına neden olup fetüs sağlığını olumsuz etkileyebilir. Gebede ya da gebelik planlanan kadınlarda antihipertansif tedavi gerekiyorsa metildopa, nifedipin ve labetalol gibi daha güvenli ilaçlar tercih edilmelidir.

SONUÇ

Gebelikte diyabet takibi çok önemlidir. Pregestasyonel diyabet tanısı olanlarda gebelik gerçekleşmeden en az 3 ay önce glisemik regülasyonun ideal hale getirilmesi ve sonra gebe kalınması önerilmelidir. Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetlilerin tümünde gebelik boyunca sıkı glisemik ve metabolik regülasyon sağlanması anne ve fetüs sağlığı açısından çok önemlidir. Gestasyonel diyabeti olanların tüm hayatları boyunca diyabet gelişimi için yüksek riskli oldukları unutulmamalıdır. Gestasyonel diyabetlilerde kalıcı diyabet varlığı için doğumdan 4 ila 12 hafta sonra OGTT yapılmalı, normal bulunsa bile ihtiyaca göre 1-3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baz B, Rivelin JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:R43-51. doi:10.1530/EJE-15-0378.
2. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(5):781-806. doi: 10.3390/ijerph16050781.
3. Chong HP, Alazzani H, Boelaert K. Endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2019;29(11):301-5. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2019.08.005>.
4. Ersoy C. Sağlıklı gebelikte glukoz metabolizması. *Türk Diyabet Yıllığı 2017-2018.* 2018:79-82.

5. Ersoy CÖ. Gebelik ve Endokrin Hastalıklar. İç: Ersoy CÖ, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Kitabı. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd. Şti.; 2021:619-38.
6. Gibson H, Nelson-Piercy C. Endocrine disorders in pregnancy. *Medicine*. 2018;46(12):738-42. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.09.005>.
7. Taylor RN, Lebovic DI. The endocrinology of pregnancy. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. The McGraw Hill Companies, 2011;553-71.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020. 14. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-297.

87. BÖLÜM

HİPOGLİSEMİLER

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Hipoglisemi, özellikle diyabetiklerde sık karşılaşılan endokrin acillerden biri olsa da diyabetik olmayan kişilerde de hipoglisemi görülebilir. Hipoglisemi, çeşitli nedenlere bağlı olarak kan glukozunun düşmesi ile karakterize klinik bir tablodur.

HİPOGLİSEMİ

Hipogliseminin tanısı Whipple triadı'nda belirtilen üç bulgu ile konulmaktadır. Bunlar;

1. Kan glukozunun 55 mg/dL'den daha düşük olması,
2. Hipoglisemi semptomlarının varlığı,
3. Semptomların glukoz verilince ortadan kalkmasıdır.

• Hipoglisemide hormonal ve adrenerjik sistem yanıtları

Hipoglisemideki semptom ve bulgular nöroglukopeni ve adrenerjik deşarjın sonucudur ve hipogliseminin şiddetine, hastanın yaşına ve kan glukozunun düşüş hızına göre semptom ve bulgular farklılıklar gösterebilir. Hipoglisemi ortaya çıktığında organizmayı düşük kan glukozunun etkilerinden korumak için bazı hormonal değişiklikler oluşmaktadır. Bunlar insülin düzeylerinin baskılanması ve kontrinsülinler sistem hormonları olan glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonunun (BH) artmasıdır (Şekil 1). Bu hormonal değişikliklerin sonucunda hepatik glikojenoliz ve glukoneojenez, lipoliz ve protein katabolizması artar ve kasların glukoz alımı azalır. Böylece kan glukoz düzeyi artırılarak normale getirilmeye çalışılır.



Şekil 1. Hipoglisemide hormonal ve otonomik süreçlerin glisemik değerlerle ilişkisi.

Hipoglisemiye otonom sinir sistemi yanıtı da önemlidir. α -adrenerjik uyarı insülin sekresyonunun baskılanmasını ve serebral kan akımının arttırılmasını sağlarken, β -adrenerjik uyarı karaciğer ve kasta glikojenolizi, kasta glukoz alımının engellenmesini, yağ dokusunda lipolizi ve pankreastan glukagon salınımının uyarılmasını sağlayarak kanda glukoz miktarını artırır. Asetilkolin aracılı kolinerjik etkiler ise mide motilitesinin arttırılmasını, açlık hissi ve terleme ile organizmanın hipoglisemi yönünden uyarılmasını sağlar. Otonom sinir sistemi yanıtları semptomlar oluşturarak hipogliseminin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya ve normoglisemiye sağlamaya yönelik olarak gerçekleştirilir.

• Hipoglisemide semptom ve bulgular

Hipoglisemi ile ilişkili başlıca adrenerjik semptomlar halsizlik, terleme, açlık hissi, çarpıntı, bulantı, kusma, tremor ve ateş basmasıdır. Hipoglisemi ile ilişkili başlıca nöroglükopenik semptomlar ise baş ağrısı, anormal davranışlar, konsantrasyon güçlüğü, irritabilite, konfüzyon, amnezi, görme bulanıklığı, kişilik değişikliği, letarji, konvülsiyon ve komadır. Hipoglisemi semptomlarının şiddetinin hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmesi mümkündür. Hafif derecede hipoglisemide terleme, çarpıntı, titreme, açlık hissi, dikkat dağınıklığı, baş dönmesi, uyku hali, uykuda kabus görme, orta derecede hipoglisemide konsantrasyon güçlüğü, görme ve şuur bulanıklığı, ağır hipoglisemide ise oryantasyon bozukluğu, uykudan uyanamamak, koma ve hatta ölüm görülebilir (Tablo1).

Tablo 1. Hipoglisemi semptomlarının şiddeti ve ilişkili klinik tablolar

Semptom şiddeti	Semptomlar	Klinik tablo
Hafif	- Terleme - Çarpıntı - Titreme - Dikkat dağınıklığı - Baş dönmesi - Bulanık görme - Uyku hali - Uykuda kabus görme	- Hasta kendi kendini tedavi edebilir
Orta	- Konsantrasyon güçlüğü - Bulanık görme - Şuur bulanıklığı	- Hasta kendi kendini tedavi edebilir ancak hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerinin belirgin şekilde etkilenmesidir
Ağır	- Oryantasyon bozukluğu - Uykudan uyanamamak - Şuur kaybı - Koma - Nöbet geçirme	- Hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedavi gerektirir

• Hipoglisemi etiyolojisi

Erişkinde hipoglisemi nedenleri çeşitlidir. Hasta görünümde veya başka bir komorbid durum nedeniyle tedavi altında olanlarda öncelikle ilaçlar ve alkol kullanımı akla getirilmelidir. En sık insülin veya insülin sekretagoları ile ilişkili hipoglisemiler görülse de pek çok ilaç hipoglisemiden sorumlu olabilir. Hipoglisemiye yol açtığı bilinen kanıt düzeyi yüksek ilaçlara diğer örnekler; indometazin, pentamidin, kinin, sülfonamidler ve lityumdur. Hepatik, renal veya kardiyak yetmezlik, sepsis gibi kritik hastalığı olanlar, hormon eksiklikleri (kortizol, glukagon, epinefrin) veya nonislet hücre tümörleri saptananlarda da hipoglisemiye genel durum bozukluğu eşlik eder.

Genel durumu iyi olup hipoglisemiyle başvuran olgularda endojen hiperinsülinizm nedeni olabilecek insülinoma, fonksiyonel beta hücre bozuklukları (nesidioblastosis) [noninsülinoma pankreatogenous hipoglisemi (NIPHS) veya postgastrik bypass hipoglisemi] ve otoimmün hipoglisemi (insüline karşı antikor ya da insülin reseptörüne karşı antikor) akla getirilmelidir. Bu grupta yer alan insülin salgılayan pankreas β hücre tümörleri olan insülinomalar nadir görülürler (insidansı yılda 1/250.000'dir). Hastalar sıklıkla açlıkta meydana gelen nöroglikopeni atağı öyküsü ile başvururlar. Bununla birlikte, semptomların sadece postprandiyal dönemde ortaya çıktığı hastalar da olabilir. Her yaşta ve kadın cinsiyette biraz daha fazla görülmektedir. Genellikle benign tümörler olup %10'undan az olguda malign veya multipl endokrin neoplazi (MEN-1) sendromunun bir komponenti olarak insülinoma görülebilmektedir.

• Tanısal değerlendirme

Whipple triadı ile hipoglisemi tanısı doğrulanan kişilerde ileri değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın öyküsü semptomları, atakların zamanı, gıda alımı ile ilişkisi, eşlik eden komorbid durumlar ve ilaçlar detaylı olarak sorgulanmalıdır. Kişinin öyküsünde hipogliseminin öğünlerden önce açlıkta mı, yoksa gıda alımını takiben mi görüldüğünün saptanması yol gösterici olabilir.

Açlık hipoglisemisi eğer hiperinsülinizm ile birlikte ise akla insülin veya insülin sekretagog (sülfonilüre, meglitinid) kullanımı, otoimmün hipoglisemi, pentamidin ilişkili hipoglisemi veya insülinoma gelir.

Uygun insülin düzeyi ile birlikte açlık hipoglisemisi saptanmışsa hepatik disfonksiyon, kronik renal yetmezlik, hipokortizolizm, nonpankreatik tümörler, glikojen depo hastalıkları ve etanol kullanımı düşünülmelidir.

Gıda alımını takiben postprandiyal hipoglisemi tanımlanıyorsa alimenter hipoglisemi, fonksiyonel hipoglisemi ve latent prediyabetik durum düşünülmelidir. Erişkinde postprandiyal hipoglisemi gıda alımını takiben ilk 180 dak içinde ortaya çıkıyorsa erken, 240-300 dak civarında görülüyorsa geç dönem hipoglisemiden bahsedilir. Latent prediyabetik durumda hipoglisemi geç postprandiyal dönemde görülürken, diğer postprandiyal hipoglisemi etiyojileri erken dönemde hipoglisemiye yol açar.

Laboratuvar testleri mümkünse semptomatik olunan dönemde yapılmalıdır. Spontan atak sırasında uygun testler yapılamamışsa, hipoglisemiye yol açması olası olan koşulların ve hipogliseminin yeniden oluşturulması gerekir. Eş zamanlı plazma glukoz, insülin, C-peptid, proinsülin, beta-hidroksibutirat ve imkan varsa oral ajanlar için (sülfonilüre ve meglitinid) kanda ilaç düzeyi ve insülin otoantikör ölçümü yapılmalıdır. Bu değerlerle tanıya ulaşmak mümkün olabilir. Ölçülen kan glukozu <55 mg/dL iken, insülin ve C-peptidin baskılanmış olması normal bir kişide beklenen yanıttır. Kan glukoz düzeyi <55 mg/dL olduğunda eş zamanlı ölçülen

- İnsülin >3 μ U/mL
- C-peptid >0.6 ng/mL
- Proinsülin >5.0 pmol/L

saptanırsa endojen hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı konur.

Eğer spontan hipoglisemi anında testler yapılamamışsa ya da uyumsuz değerler söz konusu ise 72 sa. uzun açlık veya karışık öğün testi esnasında ölçümler yapılarak hasta değerlendirilir. Uzun açlık testi açlıkta tanımlanan hipoglisemi, karışık öğün testi gıda alımını takiben tanımlanan hipoglisemi için öncelikle yapılırsa da açlık ve tokluk ilişkisi ayırımı net yapılamayan hipoglisemilerde her iki test de kullanılabilir. Hipoglisemi sırasında insülin ve C-peptidin olması gerekenden yüksek ölçülmesi farklı etiyojileri akla getirmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. Hipoglisemide laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi

Tanı	Semptom bulgu	Glukoz (mg/dL/ mmol/L)	İnsülin (µU/mL/ pmol/L)	C-peptid (nmol/L/ ng/mL)	Proinsulin (pmol/L)	Beta-OH butirat (mmol/L)	Glukagon sonrası glukoz↑ (mg/dL/ mmol/L)	Serumda OAD ilaç (+)	İnsülin karşı antikor
Normal	Yok	<55/3	<3/20.8	<0.2/0.6	<5	>2.7	<25/1.4	Yok	Neg
Eksojen insülin	Var	<55	>>3	<0.2	<5	≤2.7	>25	Yok	Neg (pos)
İnsülinoma NIPHS	Var	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yok	Neg
Oral antidiyabetik ajan	Var	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Var	Neg
İnsülin otoimmünitesi	Var	<55	>3	>0.2	>>5	≤2.7	>25	Yok	Pos
IGF	Var	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	Yok	Neg
İnsülin ile ilişkisiz	Var	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	Yok	Neg

NIPHS: noninsülinoma pankreatogenous hipoglisemi, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü.

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemi varlığında oral antidiyabetik ajanlar ve insülin antikorları için pozitif sonuç veren hastalar dışlandıktan sonra lokalizasyon için ihtiyaca göre bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi noninvazif görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İleri araştırma gerekenlerde kullanılan invaziv tetkikler endoskopik ultrasonografi (EUS), somatostatin reseptör sintigrafisi, transhepatik portal venöz örnekleme, selektif anjiyografi ve selektif pankreas arteriyel kalsiyum stimülasyon testi gibi yöntemlerdir.

• Diyabetiklerde hipoglisemi

Diyabet tanısı olanlarda kan glukozunun <70 mg/dL olması hipoglisemi olarak kabul edilir. Diyabetiklerde hipoglisemiye kontrinsüliner sistem hormon yanıtları bozulmuştur. Olası nedenler ilerlemiş diyabet yaşı, otonomik nöropatiye bağlı nöral hasar veya sık hipoglisemiye bağlı nöral disfonksiyon olarak düşünülmektedir. Tip 1 diyabetiklerde hipoglisemiye glukagon yanıtı genellikle bozulmuştur. Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde hipoglisemiye adrenerjik yanıt küntleşmiş ya da kaybolmuş olabilir. Tüm bu değişiklikler diyabetikleri hipoglisemiye yatkın hale getirebilir.

Diyabetiklerde hipogliseminin başlıca nedenleri yüksek dozda insülin veya oral antidiyabetik kullanımı, beslenmenin yetersiz olması ve/ veya gecikmesi, ağır veya uzamış egzersiz yapılmasıdır. Her iki diyabet tipinde de yoğun insülin tedavisi hipoglisemiye yatkınlığı artırabilir. Hipogliseminin saptandığı olgularda eşlik edebilecek karaciğer, böbrek, hipofiz ve adrenal yetmezlikler, sepsis, primer hipotiroidi, insülinoma ve otoimmünite gibi endojen nedenler ve ilaç veya toksinlere maruz kalma gibi ekzojen nedenler ekarte edilmelidir.

• Hipoglisemide tedavi

Nondiyabetik ve diyabetik tüm olgularda hipoglisemi tedavi edilirken semptomların düzeltilmesi, bilincin yerine getirilmesi, beyin hasarının önlenmesi, hipoglisemi ataklarının önlenmesi ve altta yatan nedenlerin belirlenip ortadan kaldırılması amaçlanır.

Hipoglisemi, tanı ve tedavisi gecikirse, kalıcı beyin hasarı veya ölümlü sonuçlanabilen önemli bir endokrin acildir. Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar çeşitli organlarda morbiditelere neden olabilir. Kognitif fonksiyon bozukluğu, davranış veya kişilik bozuklukları, koma, konvulziyon, ataksi, aritmi, miyokard enfarktüsü, vitrea kanaması, proliferatif retinopatide ağrılaşma ve hipotermi gibi çeşitli tablolar görülebilir.

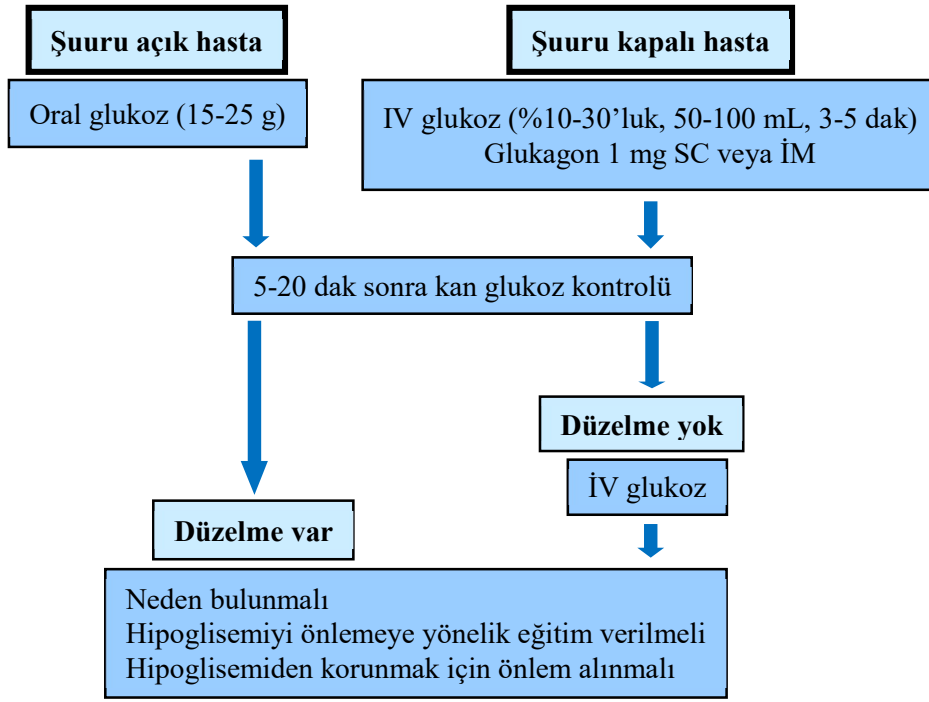
Hipoglisemi tedavisinin amacı, vücuda oral veya parenteral yolla glukoz alınmasını sağlayarak veya şiddetli hipoglisemi vakalarında glukagon verip endojen glukoz üretimini uyararak plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmektir. Özellikle tip 1 diyabetli hastaların glukagon kiti bulundurması, bunların düzenli olarak kontrol edilmesi ve son kullanma tarihi geçtiğinde değiştirilmesi sağlanmalıdır.

Hipoglisemik hastanın şuuru açıksa oral, kapalı ise intravenöz glukoz tedavileri verilerek hipoglisemi düzeltilmeye çalışılır (Şekil 2). Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa, 15-20 g glukoz oral yolla verilir. Bu amaçla, 4-5 adet kesme şeker veya 150-200 mL (yaklaşık 1 su bardağı) kadar meyve suyu kullanılabilir. Çikolata veya dondurma gibi yağ içeren gıdalar emilimleri yavaş olacağından ve glukoz yerine aspartam gibi tatlandırıcılar ile hazırlanmış ürünler kan glukozunu yükseltmeyeceğinden kullanılmamalıdır. 15 g glukoz verildikten 15-20 dak sonra kan glukozu ölçülür, eğer kan glukozu 70 mg/dL'nin altındaysa tekrar 15 g glukoz verilir ve 15-20 dak. sonra glukozu bakılır. Bu döngü 15-20 dakikada bir, kan glukozu 70 mg/dL'nin üzerine çıkıncaya kadar tekrarlanır.

Hastanın bilinci kapalı veya yutma fonksiyonları bozursa, intravenöz girişim için damar yolu açılmalıdır. Hipoglisemi tedavisi için intravenöz 50-100 mL %10 ila %30 dekstroz bolus olarak verilebilir. Yaklaşık 10 dak. sonra hipoglisemi semptomları düzelir. Nörolojik düzelme tam olmazsa 15-20 dak. sonra tekrarlanabilir ya da sürekli infüzyona geçilebilir.

İntravenöz glukoz ve glukagona glisemik yanıt geçicidir. Bu nedenle, hipogliseminin etkili başlangıç tedavisini oral alım iyi ise gıda alımı, değilse ihtiyaca göre sürekli glukoz infüzyonu takip etmelidir. Glukagonun neden olduğu mide bulantısı oral alımı bir süre kısıtlayabilir. Daha ileri tedaviler, semptomların ciddiyetine ve altta yatan nedene göre farklılık gösterebilir. Hipoglisemiye neden olan altta yatan etiyolojik faktör kesinlikle bulunmalı ve tedavi edilmelidir. Sülfonilürelerin neden olduğu hipoglisemiler, ilacın etki süresine bağlı olarak insülin sekresyonunun uyarılması uzun süre devam edebileceğinden, uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilir. Uzun etkili insülinlerle de benzer şekilde uzun süreli hipoglisemi görülebilir.

Akut hipoglisemi ile başvuran hastalarda hipoglisemi nedeni belirlenemediğinde, oral antidiyabetiğe veya uzun etkili insülin kullanımına bağlı hipoglisemi veya nörolojik defisit varlığında hastaneye yatırılarak izlem yapılmalıdır.



Şekil 2. Hipoglisemide tedavi yaklaşımı (İV: intravenöz, SC: subkutan, İM: intramusküler).

İnsülinoma veya bir başka tümöre sekonder görülebilen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) aracılı paraneoplastik hipoglisemilerde tümörün eksizyonu gereklidir. Noninsülinoma pankreatogenous hipoglisemide hastanın tedavisi için cerrahi gerekli olmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan, lezyon lokalize edilememiş ya da cerrahiye rağmen semptomları devam eden olgularda diazoksit, verapamil veya oktrotid ile medikal tedaviler uygulanabilir.

SONUÇ

Hipoglisemi semptomları olan kişilerde hipoglisemi tanısını koymak, altta yatan etiyolojik faktörü bulmak ve tedavisini yapmak önemlidir. Etiyolojik nedeni bulabilmek zaman alabileceğinden hastaların bu dönemde glisemi takibinin yakın izlenmesi ve gerekirse sık beslenme ve parenteral glukoz desteğiyle normogliseminin devam ettirilmesi önem taşır. Ciddi ve tekrarlayan hipoglisemiler tanı konup tedavi edilemezse morbidite ve mortalitesi yüksek acil durumlara neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Atmaca H, Bayram F. Diyabetik hastalarda hipoglisemi. İç: İmamoğlu Ş, ed. Diabetes Mellitus 2006. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2006:517-22.
2. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Canada, Saunders- Elsevier; 2008:1503-33.
3. Kaya A. Diyabette hipoglisemi. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:323-30.

4. Masharani U, Gitelman SE. Hypoglycemic disorders. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2011:657-74.
5. Peynirci H. Hipoglisemiler. İ: Ersoy CÖ, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Kitabı. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd. Şti.; 2021:540-58.

88. BÖLÜM

HİPOFİZ ADENOMLARI

Dr. Erdinç Ertürk

GENEL BİLGİLER

Hipofiz adenomları ön hipofiz bezi hücrelerinden köken alan hemen her zaman benign tümörlerdir. Genellikle köken aldığı hücre tipine göre hormon hipersekresyonu yaparlar. Laktotrof hücrelerden prolaktin, somatotrof hücrelerden büyüme hormonu, kortikotrof hücrelerden ACTH, tirotrof hücrelerden TSH, gonadotrof hücrelerden FSH/LH hipersekresyonu görülür. Genellikle fazla salgılanan hormona bağlı klinik tablo oluşur. Prolaktin salgınmasına bağlı prolaktinoma, büyüme hormonu salgılanmasına bağlı akromegali, ACTH salgılanmasına bağlı Cushing sendromu kliniği oluşur. Glukoprotein yapısında olan TSH, FSH ve LH hormonlarının alt ünitelerinin tam olduğu hormon sekresyonu nadirdir. Genellikle sadece hormonların alt ünitelerinden birinin hipersekresyonuna neden olduğu için sıklıkla işlevsiz (nonfonksiyone) adenom şeklinde görülürler.

Hipofiz adenomları toplumda %0.1 oranında görülür. Genellikle ya hiç büyümeyen ya da yıllar içerisinde çok yavaş büyürler. Benign lezyon olsa da büyüme potansiyel olan, çevre dokulara invazyon yapan, agresif özellik gösteren tipleri görülebilir. Birkaç mm olabildikleri gibi 5-10 cm boyuta ulaşabilirler. Hormon hipersekresyonuna bağlı semptomlar dışında adenomun kitle etkisi ile çevresindeki dokulara yaptığı baskı sonucu farklı semptomlara yol açabilirler.

KLİNİK BULGULAR

Kitle etkisine bağlı semptomlar tüm adenomlarda benzerdir (Tablo 1). Adenom sella tursika içinde büyüdüğünde hipofizin normal parankimini kemik yapının bir köşesinde sıkıştırabilir. Bu durumda hipofiz bezi fonksiyon kaybına uğrar. Oluşan klinik tablonun adı hipopitüitarizmdir. İzole olarak tek bir hormonu ilgilendirebileceği gibi, birkaç hormon eksikliği ile mikst formda veya tüm ön hipofiz hormonlarının eksikliği anlamında panhipopitüitarizm şeklinde görülebilir. En sık gonadotropin ve büyüme hormonu eksikliği, daha nadir olarak sekonder hipotiroidi, sekonder adrenal yetmezlik görülür. Arka hipofiz hormonu olan ADH'nın sentez yeri hipotalamus olduğu için hipofiz adenomlarında ADH sentezinde eksiklik genellikle oluşmaz. Diabetes insipidus nadirdir.

Kitle etkisine bağlı olarak en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Tipik bir baş ağrısı tanımlanamaz. Dönemler halinde veya sürekli, başın ön tarafında veya tamamında olabilir. Küçük adenomlarda rahatsız edici baş ağrısı olabileceği gibi çok büyük adenomlarda baş ağrısı görülmeyebilir. Çok büyük adenomlarda bulantı kusma, şuur buzukluğu, konvülsiyon, gibi kranial semptomlar görülebilir. Hipofiz adenomları için daha spesifik sayılabilecek semptom görme alanı daralmasıdır. Optik sinirin çaprazlaştığı liflerin adı olan optik kiazma pitüiter bezin hemen üzerindedir. Suprasellar yayılım gösteren hipofiz adenomları optik kiazmada baskıya yol açabilir. Bu lifler her iki gözün periferik görmesini sağlayan liflerdir. Sonuç olarak sağ

gözde sağ dış tarafın görme kaybı, sol gözde ise sol dış tarafın görme kaybı oluşur. Santral ve iç kısımda görme normaldir. Bu nedenle her iki göz açık iken hasta görme alanı daralmasını fark edemeyebilir. Görme alanı muayenesi sırasında tek göz kapatıldığında periferdeki görme kaybı belirgin hale gelebilir.

Tablo 1. Hipofiz adenomlarında kitle etkisine bağlı semptomlar

- Baş ağrısı
- Görme alanı defekti
- Hipopitüitarizm
- Diabetes insipidus
- Kraniyal semptomlar: konvülsiyon, şuur bulanıklıkları, kişilik değişiklikleri, kafa içi basınç artışı semptomları

SINIFLANDIRMA

Hipofiz adenomlarında klinik tablo var olan hormon hipersekresyonuna göre oluşur (Tablo 2). Prolaktin hipersekresyonu varsa prolaktinoma, büyüme hormonu salgılayanlarda akromegali, ACTH salgılayanlarda Cushing hastalığı, TSH salgılayanlarda sekonder hipertiroidi, FSH/LH hipersekresyonu durumunda ise gonadotropin salan adenom tanıları konur. Eğer hiçbir hormon hipersekresyonu saptanmayan hipofiz adenomları işlevsiz hipofiz adenomu olarak adlandırılır. Hipofiz adenomları hormon hipersekresyonuna göre sınıflandığı gibi sıklıkla adenom boyutuna göre de sınıflandırılmaktadır. Adenom boyutu 1 cm'den küçük olanlara mikroadenom, büyük olanlara ise makroadenom adı verilir. Mikroadenomlarda büyüme olasılığı çok düşüktür. Makroadenomlarda ise yıllar içerisinde yavaş da olsa büyüme olasılığı vardır.

Tablo 2. Hipofiz adenomlarının oluşturdukları klinik tablolar ve görülme oranları

Adenom	Klinik tablo	Sıklığı
Prolaktin	Prolaktinoma	%40-60
Büyüme hormonu	Akromegali	%10-15
ACTH	Cushing hastalığı	%5-10
FSH-LH	Gonadotropin salan adenom	<%1
TSH	Sekonder hipertiroidi	<%1
Null	İşlevsiz hipofiz adenomu	%30-35

PROLAKTİNOMA

• Genel bilgiler

Prolaktinomalar laktotrof hücrelerinde köken alan hipofiz adenomlarıdır. Hipofiz adenomları içerisinde en sık (%40-60) görülen adenomlardır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7-8 kat daha sık görülür. Hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadal semptomlar ile karşımıza çıkar (Tablo 3). Kadınlarda tipik olarak adet düzensizliği ve galaktore görülür. Hipogonadizme bağlı kadınlarda adet düzensizliği yanında ateş basması, aşırı terleme, vajinal kuruluk gibi semptomlar vardır. Erkeklerde hipogonadal semptomlar daha belirsizdir. Libido kaybı, halsizlik, kas gücünde azalma, kıl dağılımında azalma görülebilir. Prolaktinomada adenom boyutu kadınlarda genellikle mikroadenom düzeyinde erkeklerde ise makroadenom şeklinde hatta dev adenomlar şeklindedir. Kadınlarda tanı sıklıkla hipogonadal semptomlar ile konulurken, erkeklerde kitle etkisine bağlı semptomlar daha ön plandadır.

Tablo 3. Prolaktinomada görülebilen semptomlar

- Hipogonadizme bağlı semptomlar
Kadınlarda
• Galaktore
• Oligomenore/amenore
• İnfertilite
• Ateş basması
• Vajinal kuruluk, ağrılı koitus
• Libido azalması
• Osteoporoz
Erkeklerde
• Libido azalması
• Erektile disfonksiyon
• İnfertilite
• Kas kuvvetinin azalması/yağlanma
• Halsizlik/gerginlik
• Osteoporoz
- Kitle etkisine bağlı semptomlar

• Prolaktinomada tanı

Hiperprolaktinemin saptanması ve görüntülemeye sellar kitlenin gösterilmesi ile prolaktinoma tanısı konur. Ancak prolaktinoma tanısı konurken önce diğer olasılıklar mutlaka dışlanmalıdır. Çünkü prolaktinoma dışında çok sayıda sebep hiperprolaktinemiye yol açabilir. Ayrıca genel popülasyonda çok sayıda kişide pitüiter insidentaloma (rastlantısal adenom) ile karşılaşılabilir. Başka nedenle hiperprolaktinemisi olan bir kişinin sellar görüntülemesinde adenomun gösterilmesi ile yanlış olarak prolaktinoma tanısı konmuş olabilir. Hiperprolaktinemi saptanan kişilerde öncelikle hiperprolaktinemi yapan durumların dışlanması gerekir.

Hiperprolaktinemi yapan durumlar fizyolojik, farmakolojik ve patolojik olmak üzere 3 başlıkta toplanabilir (Tablo 4). Yeni doğun dönemi, gebelik veya emzirme dönemi, yoğun stres gibi çok sayıda fizyolojik durum hiperprolaktinemiye yol açabilir. Farmakolojik olarak özellikle antipsikotikler, metpamid, bazı antihipertansifler olmak üzere pek çok ilaç hiperprolaktinemiye yol açabilir. Patolojik nedenler olarak primer hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği çok sık karşılaşılan ve hiperprolaktinemiye yol açabilen hastalıklardır.

Tablo 4. Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar

• Fizyolojik	- Hamilelik, lohusalık, göğüs ucunun uyarılması, egzersiz, uyku, hipoglisemi, yeni doğan dönemi
• Farmakolojik	- Östrojen, fenothiazinler, risperidone, metoklopropamide, reserpine, metildopa, MAO inhibitörleri, simetidine, verapamil
• Patolojik	- Prolaktinomalar, pitüiter sap basısı, hipotiroidi, kronik böbrek hastalığı, göğüs duvarı lezyonları

• Prolaktinomada tedavi

Prolaktinoma tedavisinde çok etkili medikal ajanlar vardır (Tablo 5). Bu hastalarda cerrahi tedavi veya radyoterapi nadiren gerekli olur. Dopamin agonistleri prolaktinomalı hastalarda etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ajanlardır. Bu ilaçlar prolaktinomalı hastalarda galaktoreyi ortadan kaldırırlar, hipogonadizm bulgularını ortadan kaldırırlar, fertilitiyeyi büyük oranda sağlarlar. Hormonal olumlu etkileri yanında kitle boyutu üzerine de olumlu etkileri yüksek oranda görülür. Kitle boyutunda yaptıkları küçülme ile hipogonadizm bulgularında iyileşme,

görme alanında açılma, baş ağrısı gibi semptomlarda düzelme sağlarlar. Prolaktinoma tanısı konulan ilaç tedavisi öncelikle tercih edilmelidir. Dopamin agonistleri içerisinde etkinliğinin daha fazla olması, yan etki olasılığının daha az olması nedeni ile kabergolin ve bromokriptin daha fazla tercih edilen ajandır.

Tablo 5. Prolaktinoma hastalarında tedavi seçeneklerinin özellikleri

Dopamin agonistlerinin avantajları ve dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Galaktoreyi ortadan kaldırırlar• Hipogonadizmi düzeltirler• Fertilite sağlarlar• Tümör boyutunu küçültürler• Bası bulgularının ortadan kalkmasını sağlarlar• Genellikle kür değil remisyon sağlarlar• Yıllarca kullanılması gerekir
Cerrahi tedavinin kullanıldığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Dopamin agonisti intoleransı• Dopamin agonisti direnci• Pitüiter apopleksi (acil durum, çok nadir)• Hamilelik beklentisi olan makroadenomlu hastalar• Hasta isteği
Radyoterapinin kullanıldığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Diğer tedavi yöntemlerine rağmen büyümeye devam eden agresif adenomlar

• Dopamin agonistlerinin yan etkileri

Dopamin agonistlerinin olumlu yönleri yanında kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı durumlar da vardır (Tablo 6). En sık karşılaşılan yan etkileri olan gastrointestinal sistem ve vazovagal yan etkileri nadir değildir. Bazı serilerde bu yan etkilerin %30 oranında hastada görüldüğü bildirilmiştir. Ancak tolerabl yan etkilerdir. Başlangıçta düşük doz kullanıldığında ve hastaya göre titre edilerek doz artırıldığında nadiren görülür. Bu nedenle çok düşük dozlarda başlanmalı, hasta klinik olarak yakın izlenerek toleransına ve hastanın ihtiyacına göre doz artışı yapılmalıdır. Dikkatli olarak verildiğinde dopamin agonisti intoleransının %3'ler civarında olduğu gösterilmiştir. Yakın izlem yapılmadan yüksek doz verildiğinde görülen yan etki durumunda ilaç intoleransı kararı ile hasta için operasyon seçeneği düşünülebilir.

Prolaktinoma tedavisinde dopamin agonistlerinin diğer önemli eksiği dopamin agonisti direnci adı verilen durum ile karşılaşılabilmektedir. Yapılan araştırmalar bazı laktotrof adenom hücre membranlarında yeterli dopamin reseptörü olmadığını göstermiştir. Yeterli dopamin reseptörü olmayan adenomlarda dopamin agonistlerinin etkinliği düşüktür. Dopamin agonistinin maksimum doza çıkarılmasına rağmen serum prolaktin seviyesinin kontrol altına alınamaması ve/veya adenom boyutunda küçülme sağlanamaması durumu dopamin agonisti direnci olarak adlandırılır. Kabergolin kullanımı ile dopamin agonisti direnci prolaktinomalı olgularda %10 kadardır.

Tablo 6. Dopamin agonistleri kullanımında görülebilen sorunlar

Yan etkiler
<ul style="list-style-type: none">• Bulantı/kusma,• Karın ağrısı/şişlik hissi• Baş dönmesi• Ortostatik hipotansiyon• Senkop
İlaç intoleransı
<ul style="list-style-type: none">• Kabergolin ile daha az (<%5)
İlaç rezistansı
<ul style="list-style-type: none">• Maksimum doza yanıtızsızlık- Kabergoline 3 mg/hafta, bromokriptine 15 mg/gün• Kabergolin ile olasılık daha az (<%10)

• **Prolaktinomada cerrahi tedavi**

Dopamin agonisti tedavisi ile istenilen sonuç alınmayan durumlarda cerrahi tedavi önerilir. Adenomun total rezeksiyonu ile küratif bir sonuç elde edilmesi amaçlanır. Cerrahi küratif sonuç elde edilebilen bir tedavi olmakla birlikte bazı sorunları olan bir tedavi yöntemidir (Tablo 7). Öncelikle küratif sonuç elde etme olasılığı mutlak değildir. Küratif sonuç adenomun büyüklüğüne ve operasyonu yapan cerrahın tecrübesine bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Tecrübeli merkezlerde mikroadenomlarda küratif sonuç olasılığı %90 civarında iken makroadenomlarda aynı merkezlerde %40'ın altına iner. Ayrıca küratif sonuç elde edilen hastaların yaklaşık %25'inde 5 yıl içerisinde relaps geliştiği saptanmıştır. Cerrahi tedavinin diğer riski cerrahi komplikasyon olasılığıdır. Trans-sfenoidal girişim olması nedeni ile nadir görülse de %0.05-0.1 oranında mortalite bildirilmektedir. Hipopitüitarizm, serebrospinal sıvı kaçağı, menenjit, konvülsiyon, görme kaybı rastlanılabilecek cerrahi komplikasyonlardır. Bu nedenlerle cerrahi genellikle medikal tedavi sonrasında istenilen sonuç alınmayan hastalarda önerilen ikinci basamak tedavidir. Çok düşük doz başlanmasına rağmen hasta tolere edemiyorsa, maksimum dozda kullanılmasına rağmen yeterli sonuç alınmıyorsa cerrahi tedavi düşünülebilir. Bunların dışında gebelik döneminde prolaktinomalarda büyüme gözlenebilir. Görme sinirine yakın gebelik planı olan makroadenomlu kadınlarda öncesinde cerrahi planlanabilir.

Tablo 7. Prolaktinomada cerrahi tedavinin sorunları

Kür olasılığı çok yüksek değil
<ul style="list-style-type: none">• Mikroadenomlarda başarı: %70-90• Makroadenomlarda başarı çok düşük: <%40• Relaps 5 yılda: %25
Cerrahi komplikasyon olasılığı var
<ul style="list-style-type: none">• Mortalite çok düşük (~%1)• Hipopitüitarizm• Serebrospinal sıvı kaçağı• Menenjit• Konvülsiyon• Görme kaybı

BÜYÜME HORMONU SALGILAYAN ADENOMLAR

Büyüme hormonu sekresyonu yapan hipofiz adenomları akromegali adı verilen klinik tabloyu oluştururlar (Tablo 8). Büyüme hormonu hipersekresyonu epifizler kapanmadan önce çocukluk döneminde başlar ise boy uzaması çok artar devlik (jigantizm) oluşur. Büyüme hormonu sekresyonu yapan hipofiz adenomu genellikle 40-60 yaşları arasında görülür. Bu nedenle büyüme ekstremitelerde uzama şeklinde değil akral büyüme şeklinde olur. Ayakkabı numarası büyür, el kemikleri irileşir, çene ileri doğru büyür (prognatizm), alın öne doğru genişler. Yumuşak doku hipertrofisine bağlı eller ve ayaklarda kabalaşma, yüz hatlarında kabalaşma, yüz oluklarının derinleştiği görülür. Hastalar aşırı terlemeden yakınır. Genel görünümdeki bu değişiklikler yıllar içerisinde belirginleşir. Eklemlerde artroza bağlı yakınmalar çok sıktır. Bu hastalarda kan basıncı yüksekliği, kardiyomegali, diabetes mellitus gibi metabolik komplikasyonlar daha sık görülür.

Tablo 8. Akromegali hastalarında görülen semptom ve komplikasyonlar

- Akral büyüme
- Ayakkabı numarasının büyümesi
- Yumuşak doku hipertrofisi
- Prognatizm
- Burunda büyüme
- Yüzde cilt oluklarının belirginleşmesi
- Hiperhidroz
- Akne, sebace kistler
- Osteoartrit
- Hipertansiyon
- Kardiyomegali
- Glukoz intoleransı-diabetes mellitus
- Menstrüel düzensizlikler
- Libido kaybı
- Karpal tünel sendromu
- Guatr
- Kolon polipleri/kolon kanseri

Akromegali tanısı büyüme hormonunun kontrolsüz, aşırı salgılandığının gösterilmesi ile konur. Serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyinin yüksek olması ve oral glukoz yükleme sonucunda serum büyüme hormonu seviyesinin baskılanamaması ile akromegali tanısı konur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile sellar bölgede adenomun görüntülenmesi acromegali tanısı için yeterlidir. Akromegali hastalarında tanı genellikle semptomlar başladıktan yıllar sonra konduğu için hipofiz adenomu genellikle makroadenom şeklindedir. Akromegalili hastalarda öncelikle tercih edilen tedavi yaklaşımı cerrahi olarak adenomun rezeksiyonudur. Büyüme hormonu hipersekresyonunun kontrol altına alınması, baskı bulgularının ortadan kaldırılması hedeflenir. Ancak sıklıkla adenom boyutları büyük ve kavernoöz sinüslere invaze olduğu için küratif sonuç elde etme olasılığı düşüktür. Operasyon ile küratif sonuç alınamayan hastalarda somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanır. Somatostatin analogları büyüme hormonu hipersekresyonu baskırlar. Böylelikle akromegalide gördüğümüz uzun dönem komplikasyonlar engellenmeye çalışılır. Yapılan araştırmalar somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavi ile %70-80 oranında hastada

remisyon elde edildiğini göstermiştir. Medikal tedavi ile yeterli sonuç alınmayan hastalarda diğer bir seçenek konvansiyonel veya odaklanmış radyoterapidir.

ACTH SALAN ADENOMLAR

ACTH hipersekresyonu yapan hipofiz adenomları adrenal bezlerin sürekli uyararak hiperkortizolizme yol açarlar. Hiperkortizolizm durumunda oluşan klinik tablonun adı Cushing sendromudur. Cushing sendromu hipofiz adenomlarına bağlı olabildiği gibi adrenal adenomlara bağlı, ektopik ACTH sekresyonu yapan neoplazilere bağlı veya dışardan yüksek dozda glukokortikoid ilaç kullanılmasına bağlı gelişebilir. Harvey Cushing adlı araştırmacının klinik tabloyu ilk olarak hipofizdeki adenoma bağlı olduğunu göstermesi nedeni ile hipofiz adenomlarına bağlı Cushing sendromu durumları Cushing hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Hiperkortizolizm çeşitli klinik bulgular oluşturması yanında ciddi metabolik komplikasyonlara yol açan bir durumdur (Tablo 9). Klinik olarak sentr-pedal obezite, ciltte kolay morarma, akne, hirsutizm gibi zengin bir klinik tabloya yol açar. Yol açtığı kan basıncı yüksekliği, kan glukozu yüksekliği, kan yağlarında yükseklik ilaç tedavileri ile kontrol edilmesi güç olabilir. Oluşturduğu metabolik komplikasyonlar erken yaşta kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir.

Tablo 9. Cushing sendromunda görülebilen klinik bulgular

- Sentr-pedal (turunkal) obezite
- Aydede yüzü
- Plethora
- Supraklaviküler yağ yastıkçıkları
- Karın cildinde pembe mor çatlaklar (stria)
- Kolay morarma
- Kas güçsüzlüğü
- Hirsutizm
- Akne
- Oligo/amenore
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Osteoporoz
- Yüzeyel mantar enfeksiyonları
- Psikiyatrik problemler
- Femurun avasküler nekrozu

Hiperkortizolizm tanısı esas olarak egzojen verilen sentetik glukokortikoid dexametazonun endojen salgılanan kortizolü baskılayamamasının gösterilmesi ile konur. Farklı dozlarda ve sürelerde uygulanan dexametazon baskılama testleri vardır. Farklı dexametazon testlerinin olmasının sebebi bu testlerin tanı koymadaki hassasiyetlerinin çok yüksek olmamasından kaynaklanmaktadır. En sık kullanılanı 1 mg overnight deksametazon testidir. Deksametazon baskılama testleri dışında günlük kortizol diürenal ritminin tayini, 24 saatlik idrarda kortizol atılımının tayini, tükrükte kortizol seviyesinin tayini gibi yöntemler Cushing sendromu tanısında kullanılabilir. Sellar MRG ile adenom tespit edildiğinde cerrahi olarak rezeksiyonu hedeflenir. Cushing hastalığında saptanan hipofiz adenomları genellikle mikroadenom olduğu için cerrahi ile total rezeksiyon başarısı daha yüksektir. Buna karşın

Cushing hastalığında cerrahi ile küratif sonuç alınamayan hastalarda medikal tedavi seçeneklerinin etkinlikleri çok yüksek değildir.

KAYNAKLAR

1. Hipofiz adenomları. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-54.

89. BÖLÜM

HİRSUTİZM-VİRİLİZM

Dr. Soner Cander

GİRİŞ

Kadınlarda androjenlere hassas bölgelerde vellöz kılların terminal kıllara dönüşmesi hirsutizm olarak tanımlanır. Androjen bölgeler dışında (androjen bağımsız) tüylenme artışı ve vellöz kıllarda yaygınlaşma bu tanımlamanın dışındadır, hipertrikoz olarak adlandırılır, ailesel olabilir veya sistemik hastalıklar, ilaçların etkisi ile oluşabilir. Hirsutizm hiperandrojeneminin bir yansıması olduğundan bu durumdan farklı olarak ele alınması gerekir. Virilizm ise hirsutizme ek olarak erkek sekonder seks karakterlerinin ve erkek tipi yapısal değişikliklerin bulunmasını ifade eder ve şiddetli hiperandrojeneminin bir belirtisidir.

Virilizmde görülen ek bulgular:

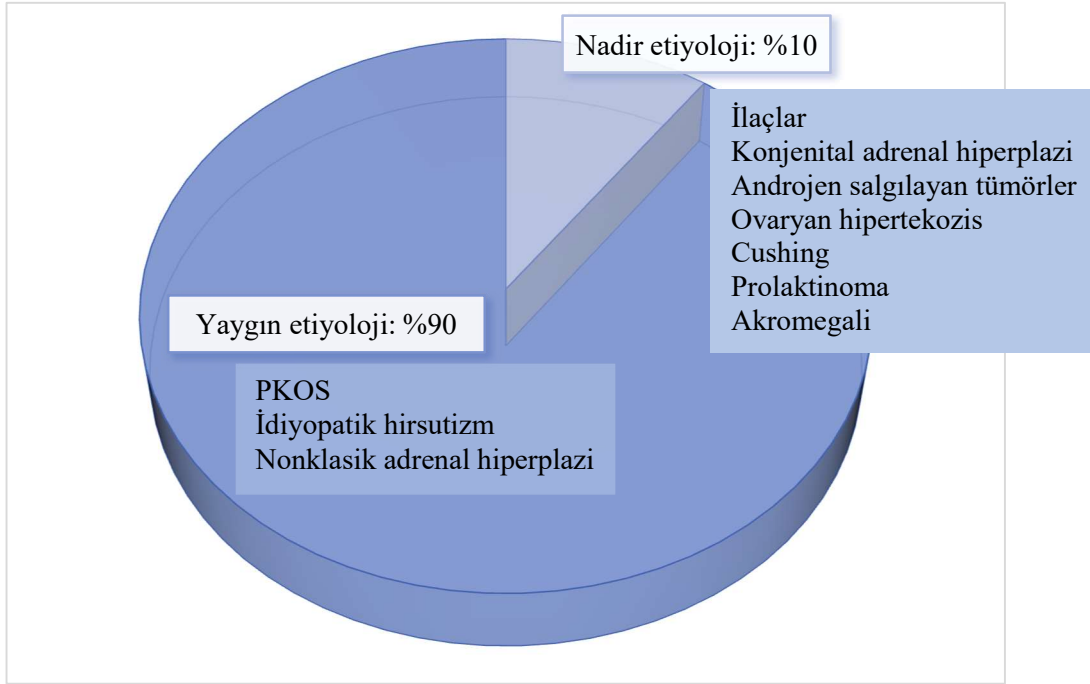
- Ses kalınlaşması
- Kas kütlesinde artma
- Meme atrofisi
- Alında erkek tipi saç dökülmesi
- Kliteromegali
- Android tipte vücut yapısı

Hiperandrojenemiye neden olan birkaç mekanizma olabilir. Bunlardan en sık görüleni androjen sentezindeki artıştır. Androjen üretim artışı over veya adrenal kaynaklı olabilir. Over kaynaklı androjen artışında testosteron ve androstenodion başlıca artan androjenler iken, adrenal hastalıklara bağlı artışlarda ise DHEAS daha çok salgılanan androjendir. Bunun dışında 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinin artışı serbest androjen düzeyinin artmasına neden olur, ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinde azalma serbest hormon düzeylerini arttırarak hiperandrojenemiye neden olur.

Androjenler hassas bölgeler yüzde üst dudak, çene bölgeleri, göğüs ortası, göbek üstü ve altı, üst kol, uyluk, sırt ve sakrum olarak sıralanabilir. Bu bölgelerdeki kıllanma derecelerine göre 0-4 arasında derecelendirilerek yapılan puanlama sistemi ile (Ferriman Gallowey skorlama sistemi: FGS) hirsutizmin derecesi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Hirsutizmin derecesi gerek etiyolojik tanının araştırılması gerekse tedavi endikasyonunun belirleme açısından yeterli olmamakla birlikte önemli bir değerlendirilmez. Hasta başvurduğunda lokal kıllanma azaltıcı yöntemleri uygulamış ise bu skorlama kullanılamaz, etnik kökene de bağlı olarak kadınların hirsutizmden rahatsız olma ile ilgili şikayet düzeyleri farklılık gösterebilir. Normalde FGS skoru için 10'un altı normal kabul edilmektedir ancak çoğu kadın FGS skoru 3-10 arasında iken hirsutizm yakınmasına sahiptir. Hirsutizm şikayeti ile gelen kadınlarda FGS 10'dan büyük hasta oranı %5 civarında bildirilmektedir.

ETİYOLOJİ

Hirsutizme neden olan hastalıklar arasında çoğunlukla benzer özellikleri bulunan ve ciddi kötü prognoz özellikleri olmayan polikistik over sendromu (PKOS), idiyopatik hirsutizm ve nonklasik (hafif) konjenital adrenal hiperplaziler hastaların %90'ını oluşturmaktadır. Diğer hastalıklar daha ciddi hastalıklar olup %10'unu teşkil eder (Şekil 1). Önemli olan bu ciddi hastalıkları atlamadan ancak hastalara çok ayrıntılı gereksiz incelemelere yol açmadan doğru yaklaşımın geliştirilmesidir.



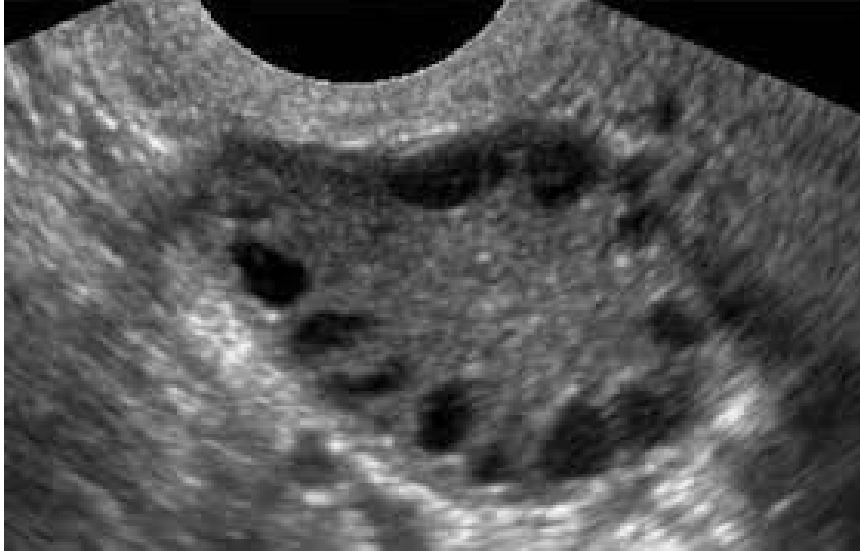
Şekil 1. Hirsutizmde etiyoloji.

• Polikistik over sendromu (PKOS)

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en sık hiperandrojenemi nedenidir. PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi pubertede ya da puberteden hemen sonra başlar. Çünkü adrenarşda adrenal androjen düzeyleri artarken, pubertede ise over kaynaklı androjen düzeyi artar. Gonadotropinlerdeki artışlara bağlı olarak artan over kaynaklı androjen üretimi hirsutizme ve düzensiz menstrüel sıklüslere ve ovulatuvar disfonksiyona neden olabilir. Hastaların %65-75'inde hirsutizm görülürken diğer hiperandrojenemi bulguları (akne ve alopesi) %30 civarında hastada bulunabilir. Etiyopatojenez tam olarak bilinmemekle birlikte gonadotropin reseptör direnci, LH üretiminde anormal artış sorumlu tutulmuştur. Genetik yapıda çok sayıda ilişkili genlerde polimorfizm değişiklikleri saptanmıştır. Genetik predispozisyon söz konusudur. PKOS hastalarında anne ve teyzede benzer öykü olma olasılığı yüksektir. PKOS'un önemli bir sonucu da olguların yaklaşık yarısında bulunan metabolik sendromdur. PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk etkenidir. Bu olgular olası kardiyovasküler hastalık riski açısından da yakından takip edilmelidir.

PKOS'da belirtildiği gibi klinik bulgular gonadotropinleri artış gösterdiği peripubertal dönemde başlar. Hirsutizme, oligomenore, infertilite/subfertilite, obezite, insülin rezistansı bulguları eklenebilir. Hirsutizm bulgularına virilizm bulguları eklenmez ve semptomlarda

progresyon görülmez. Hastaların %50-90'ında androjen düzeyleri artmıştır. %60-70 olguda serbest testosteron, %20-30 olguda ise DHEA-S düzeyi artmıştır. %20-40 olguda ise serum androjen düzeyleri normaldir. LH/FSH oranının 2'den büyük olması destekleyici bir bulgudur. Ultrasonografide (USG) overlerde periferik yerleşimli multipl küçük foliküller saptanabilir (Şekil 2). Ancak bu bulgu tipik olmasına karşın PKOS'a spesifik değildir, nonklasik konjenital adrenal hiperplazide de görülebilir ve tüm PKOS olgularında görülmeyebilir. USG'de ayrıca over stromasının artmış olduğu tesbit edilir.



Şekil 2. PKOS'da overlerde periferik yerleşimli kistlerin görünümü (<https://radiopaedia.org>).

PKOS tanısı için sık kullanılan kriterler mevcuttur. TEMD ve uluslararası endokrin dernekleri 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılmasını önermektedir.

2003 Rotterdam kriterleri:

1. Oligoanovulasyon
2. Klinik/biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Polikistik overler

Tanı için bu kriterlerden ikisinin varlığı ve diğer ciddi nedenlerin dışlanmış olması yeterlidir. Bu tanı kriterleri ile daha önceden idiyopatik hirsutizm tanısı alan birçok hasta PKOS tanımına uymakta olup bu kriterlerin kullanılması ile PKOS tanı insidansı artmıştır ve bu nedenle kriterler bazı bilimsel merkezler tarafından eleştirilmektedir. PKOS yol açtığı fertilité sorunları ve metabolik sendromla ilişkili riskler nedeniyle yaygın görülüyor olması önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmasını gerektirmektedir.

• İdiyopatik hirsutizm

PKOS tanı kriterlerini karşılamayan; ovulatuvar disfonksiyonu ve USG'de PKOS bulgusu olmayan hastalardır. Tanı için diğer nedenlerin mutlaka dışlanmış olması gerekir. Yeni kriterlere göre idiyopatik hirsutizimli hastaların büyük bir bölümü PKOS olarak sınıflandırılmıştır. Morfolojik olarak overler normal görünümündedir. Genelde progresyon gerekmez ve çoğunlukla lokal kıllanma azaltıcı yöntemler tedavide yeterlidir.

• Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH)

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide adrenal yetmezlik bulguları olmadan hirsutizm, menstrüel düzensizlik ya da birincil amenore görülür. Enzim eksikliği hafif düzeydedir ve adrenarş dönemine kadar belirti vermez. Enzim eksikliği hafif düzeyde olduğundan androjen üretimi artmış olsa da glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi yeterlidir ve bu nedenle adrenokortikal yetmezlik bulguları görülmez.

Irksal ve genetik farklılıklara bağlı olarak hirsutizmi olguların %1.6-10'unu oluşturur. NKKAH tanısı konulması hirsutizm yaklaşımı açısından bir farklılık sağlamaz, buna karşılık genetik danışma ve fertilitate açısından önemlidir. PKOS ile birçok benzerlik göstermektedir. Bu hastalarda da USG ile polikistik overler görülebilir. PKOS'da olduğu gibi bulgular peripübertal dönemde başlar. Hirsutizm ilerleyici değildir ve virilizm gözrülmez. Primer amenore, menstrüel düzensizlik ve prematür adrenarş görülebilir. PKOS'dan farklı olarak hiperandrojeneminin kaynağı adrenal bezlerdir. Tanı için öncü moleküllerden 17 hidroksi progesteronun bazal serum düzeyinin yüksek olması önemlidir. İlimli yüksekliklerde tanı için ACTH uyarı testi yapılabilir. Kesin tanı için ise genetik olarak en sık görülen 21 hidroksilaz genindeki mutasyonun gösterilmesi gerekmektedir. Klasik KAH'den farklı olarak bu hastalarda heterozigot mutasyon görülebilir.

• Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

Çoğunlukla 21 α hidroksilaz enzim aktivasyonunun azalmasına yol açan CYP2A2 gen mutasyonunun neden olduğu genetik bir hastalıktır. Steroid sentez basamaklarındaki diğer enzimlere ait defektlerle farklı klinik tablolar da görülebilir. Ancak cinsel gelişim bozukluğuna neden olan KAH defektleri içinde en klasik olanıdır. Basit virilizan ve tuz kaybettirici form gibi klasik formların aksine geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide hirsutizm ve düzensiz menstrüel siklus menarşla başlar. Klasik KAH ise doğum veya erken çocukluk döneminde tanı alır. Bunun dışında geç başlangıçlı şiddetli formu da (late onset KAH) bulunmaktadır. Doğum sonrası adrenokortikal yetmezlik ve çeşitli derecelerde ambigu genitalite erken tanı almasına neden olur. Erişkin dönemde primer amenore, hiperkalemi, adrenokortikal yetmezlik bulguları ön plandadır. Tedavide ömür boyu glukokortikoidler kullanılır (adrenokortikal yetmezlik ve ACTH baskılanarak androjen üretiminin azaltılması için). Cinsel gelişim bozuklukları cerrahi tedavileri de gerektirebilir.

• Over tümörleri

İleri yaşlarda ani başlayan, progresif ve şiddetli hirsutizm varlığında özellikle virilizm bulguları da eklenmişse androjen salgılayan over tümörleri düşünülür. Over tümörlerinin %5'i virilizandır. Bunlar arasında Sertoli-Leydig hücreli tümörler, granüloza-teka hücreli tümörler (stromal hücreli tümör), hilus hücreli tümörler sayılabilir. Serum total testosteron düzeyi genelde 150-200 ng/dL'nin üzerindedir. Over tümörü düşünülen hastalarda androjen düzeyleri de tanıyı destekliyor ise görüntüleme yöntemleri ile tümörün saptanması gerekmektedir. Transvaginal USG, BT ve MRG yöntemleri ve gerektiğinde venöz örnekleme yapılabilir.

• Adrenal tümörler

Hirsutizme yol açan hastalıklar içinde nadir nedenlerdendir. Nadiren testosteron salgılayan adenomlar olsada çoğunlukla DHEA, DHEAS ve kortizol salgırlar. Malign olmaları

nedeniyle Cushing tablosu görülmeyebilir ancak baskılama testleri ile hiperkortizolemi tesbit edilebilir ve ACTH baskılanmış durumda bulunur. DHEAS düzeyi serumda 700-1.000 mcg/dL'den yüksek saptanabilir ancak daha düşük değerler tanıyı dışlamaz. Tanı daha çok klinik bulgulara göre adrenal tümör düşünülen hastalarda görüntüleme yöntemleri ile konur. Hirsutizm semptomlarının hızlı başlaması, virilizm bulgularının olması, tümöre bağlı diğer etkiler ağrı vb. klinik açıdan yol göstericidir. %25 olguda Cushing + virilizm bulguları, %10 olguda ise sadece virilizm bulguları görülür. En sık çocukluk döneminde ve 4. ve 5. dekatlarda rastlanır.

• Cushing hastalığı

ACTH salgısına bağlı artmış adrenal aktivite → kortizol artışı ile birlikte adrenal androjenlerinde sentez ve salgılanımının artmasına neden olur. ACTH bağımsız Cushing olgularında ise bu durum görülmez. Cushing hastalığı saptanan kişilerde hirsutizm sık görülür (%80). Buna karşın hirsutizmi olgularda ise etiyojide Cushing hastalığı çok nadir olarak görülür. Bunun nedeni Cushing hastalığının belirtilen diğer nedenlere göre çok daha nadir görülmesinden kaynaklanır. Bu nedenle hirsutizm ile başvuran hastalarda rutin olarak Cushing araştırılması gerekli değildir. Ancak diğer Cushing belirtileri olan kişilerde deksametazon baskılama testleri ile hiperkortizolemi açısından hastaların değerlendirilmesi gerekir.

• Ovarian hipertekozis

Over stromal teka hücrelerinde testosteron salgısında artış ile giden ve malign olmayan bir patolojidir. Orta-ileri yaş hastalarda görülür. Nedeni ve patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak androjen üretimi PKOS'a göre daha şiddetli, androjen salgılayan tümerlere göre ise daha hafiftir. Kademeli başlayıp virilizme kadar ilerleyebilir. Total testosteron düzeyi çoğunlukla 100 ng/dL üzerine çıkar. PKOS'a göre klinik tablo daha ağırdır ve testosteron düzeyi daha yüksektir. Postmenopozal kadınlardaki hiperandrojeneminin önemli bir bölümünü oluşturur ve kesin tanı tümör saptanmamış olan hastalarda over biyopsisi ile konur.

İLAÇLARA BAĞLI HİRSUTİZM

Atletik performansını yükseltmek, libidoyu artırmak ya da kozmetik olarak vücut yapılandırmak için anabolik androjenler etiket dışı uygun olmayan şekilde kullanılabilir. Oral, parenteral ya da transdermal olarak kullanılan bu anabolik androjenler akne vulgarise, hirsutizm, stria ve seboreik kütanoz değişikliklere yol açarlar. Hirsutizm şikayeti ile gelen özellikle atletik yapılı kadınlarda bundan şüphelenilerek çok iyi anamnez alınması ve gerkeğinde psikiyatri uzmanının desteğinin alınması gerekmektedir.

Bunun dışında tıbbi olarak androjen tedavilerinin uygulandığı durumlar bulunmaktadır ve anamnezde bu açıdan hastalar çok dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Endometriyozis tedavisinde kullanılan danazolün androjen aktivitesi bulunmaktadır. Kadın hastalarda androjene maruziyetin bir nedeni de başka bir hastaya jel formunda olan testosteronun uygulanması sırasında kontamine olmasıdır. Ayrıca yaşamımızda maalesef birçok farklı yolla maruz kaldığımız endokrin bozucu kimyasallar kadınlarda yavaş ancak uzun süreli androjen maruziyetinden sorumludur.

HİRSUTİZM YAKINMASI OLAN HASTAYA YAKLAŞIMDA TEMEL İLKELER

Hirsutizm şikayeti ile gelen kadın hastada hekim için 1. amaç daha az görünen ancak ciddi olumsuz tıbbi sonuçlara neden olan özellikle androjen salgılayan tümörlerin atlanmaması olmalıdır. Mutlaka çok iyi anamnez alınmalı, bulgular çok dikkatli incelenmelidir. Semptomların başlangıcı, şiddeti, ilerleme hızı bu açıdan yol göstericidir. Peripubertal dönemde başlayan hafif orta düzeyde stabil bir şekilde devam eden semptomlar PKOS, NKKAH veya idiyopatik hirsutizmi düşündürürken androjen salgılayan tümörler şiddetli hirsutizmi olan, virilizm bulguları olan ve 30 yaş sonrasında semptomları başlayan ve hızlı progresyon görülen hastalarda düşünülür. Androjen seviyelerinin çok yüksek olması da yol göstericidir. Cushing hastalığı, akromegali, prolaktinoma, KAH gibi durumlar diğer klinik bulgular ile birlikte rahatlıkla ayrılabilir. PKOS tanısı alan hastalarda ilişkili durumlara uygun yaklaşımlar (fertilite sorunlarına yaklaşım, metabolik sendrom ve ilişkili risklerin düzenlenmesi vb.) hirsutizm tedavisi yanında mutlaka hedeflenmelidir. NKKAH'de hirsutizm için PKOS ile benzer tedaviler uygulanabilir. Ancak fertilite açısından tedavi ve yaklaşım farkları belirgindir, bu hastalarda kortikosteroid tedavisi sonuçları olumlu etkileyebilir. Bu nedenle özellikle fertilite planı olan hastalarda PKOS/NKKAH ayırımı önem arz eder. Diğer hastalarda ise kesin ayırıcı tanı gerekliliği tartışmalı bir konudur. Ancak günümüzde 17OH progesteron testi birçok merkezde yapılmaktadır yine kesin tanı ve genetik danışmanlık için gerekli olan genetik testlerin yapılabildiği merkezler de yaygınlaşmaktadır.

Hastada hirsutizme yönelik tedaviye karar verirken saptadığımız bulgulardan daha çok hastanın bundan etkilenme şiddeti göz önüne alınmalıdır. FGS skorlamasına göre 8-15, hafif hirsutizmi, 16-25 orta ve 25 üzeri skorlar şiddetli hirsutizmi gösterir. 15 üzeri skor tedavi için gerekliliği gösterir ancak hasta için önemli hirsutizm değerlendirmesi tedavi için göz önüne alınmalı sistemik tedavinin luşturacağı obezite, venöz tromboemboli gibi riskler değerlendirilerek tedavi kararı alınmalıdır.

TEDAVİ

Hirsutizmde tedavi yöntemleri 4 başlıkta toplanabilir:

1. Yaşam tarzı değişikliği
2. Lokal tedavi yöntemleri
3. Farmakolojik tedavi
 - I. Adrenal androjenlerin süpresyonu (fizyolojik dozlarda prednizon ya da deksametazon)
 - II. Ovaryan androjenlerin baskılanması (oral konrseptifler, östrojen-progesteron ya da GnRH agonistleri)
 - III. Antiandrojen tedavi (spironolakton, finasterid)
 - IV. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (metformin, glitazonlar)
4. Adrenal ya da over tümörün cerrahi tedavisi

Yaşam tarzı değişiklikleri ile özellikle metabolik sendromu olan hastalarda kıllanma azalması ve ovulatuvar fonksiyon açısından önemli sonuçlar alınabilir. Düzenli fizik aktivite, beslenme kontrolü ve kilo kaybı tedavide olumlu sonuçların alınmasını sağlayabilir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili unutulmaması gereken bir husus kombine hormon tedavisi uygulanacak

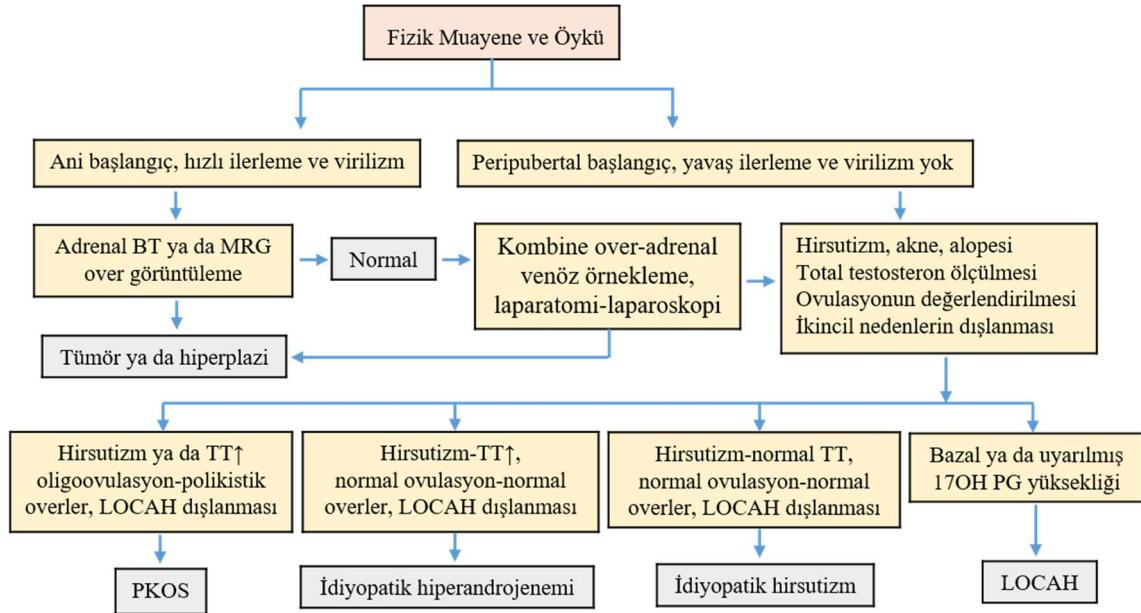
hastalarda sigara içiminin venöz tromboemboli riskini azaltmak için mutlaka bırakılması gerekliliğidir.

Hafif ya da lokalize olgularda lokal yöntemler tek tedavi olarak uygulanabilir. Medikal tedaviye yanıtın ortaya çıkması beklenirken uygulanır. Tıraş etmenin yeni kıl oluşumunu artırmadığı gösterilmiştir, hastalara bu konuda yersiz kaygı duymamaları gerektiği anlatılmalıdır.

Oral kontraseptifler %60-80 hastada etkilidirler, ek olarak kontrasepsiyonu sağladıkları gibi menstrüel düzensizlikleri de giderirler. Hafif hirsutizmli olgularda tek ilaç olarak, ağır ve orta hirsutizmli olgularda antiandrojen ilaçlarla beraber adjuvant ya da kontrasepsiyon yöntemi olarak, oligo ya da amenoreik PKOS'lu hirsutizmli kadınlarda normal menstrüel siklusu sağlamak amacıyla kullanılırlar. Gebelik planı olan hastalarda kesilmeleri gerekir. Antiandrojenler yan etkileri ve teratojen özellikleri nedeniyle gerektiğinde oral kontraseptif ilaçlarla birlikte ve spesifik merkezlerde takip edilerek uygulanması gereklidir.

Pioglitazon ve metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ilaçların özellikle metabolik sendromu olan PKOS hastalarında olumlu sonuçları gösterilmiştir. Metformin ile PKOS olan hastalarda gebelikte kullanım ile gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği de gösterilmiştir.

Hirsutizmde tedavi süresi uzundur. Kıl folikülünün yarılanma ömrünün 6 ay olduğu göz önünde bulundurularak doz veya tedavi değişikliği için bu sürenin dikkate alınması gerekir. Başlanan tedavi çoğunlukla reproduktif yaşlarda devam ettirilir ve gebelik planında tüm tedaviler kesilir. Menapoz sonrası dönemde ovaryan hipertekozis veya şiddetli hirsutizmde bilateral ooforektomi düşünülebilir. Diğer hirsutizm nedenlerinde spesifik tedavilerin uygulanması gerekmektedir. Hirsutizm hastasına yaklaşım Şekil 3'te verilen algoritmada özetlenmiştir.



Şekil 3. Hirsutizmli hastada yaklaşım algoritması (TEMD adrenal-gonadal hastalıklar kılavuzundan alınmıştır). TT: total testosteron, LOCAH: geç başlangıçlı KAH (late onset congenital adrenal hyperplasia), PKOS: polikistik over sendromu, PG: progesteron.

KAYNAKLAR

1. Ateş C. Polikistik over sendromu. İç: Ersoy CÖ, ed. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:391-400.
2. Ateş C. Hirsutizm. İç: Ersoy CÖ, ed. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:401-12.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
4. Hirsutizm. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:159-72.
5. Kim JJ. Update on polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(3):194-7. doi: 10.5653/term.2020.04329.
6. Kim JH, Kim O, Jung H, Pang Y, Dan H. Body mass index, menstruation, acne, and hirsutism of polycystic ovary syndrome in women: A cross-sectional study. *Health Care Women Int.* 2021;1-13. doi: 10.1080/07399332.2021.1939348.
7. Lumachi F, Basso SM. Medical treatment of hirsutism in women. *Curr Med Chem.* 2010;17(23):2530-8. doi: 10.2174/092986710791556005.
8. Pasquali R, Gambineri A. Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(2):R75-90. doi: 10.1530/EJE-13-0585.
9. Rosen MP, Cedars MI. Female reproductive endocrinology and infertility. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* China: McGraw Hill; 2018.
10. Yılmaz B, Yıldız BO. Endocrinology of hirsutism: from androgens to androgen excess disorders. *Front Horm Res.* 2019;53:108-19. doi: 10.1159/000494907.

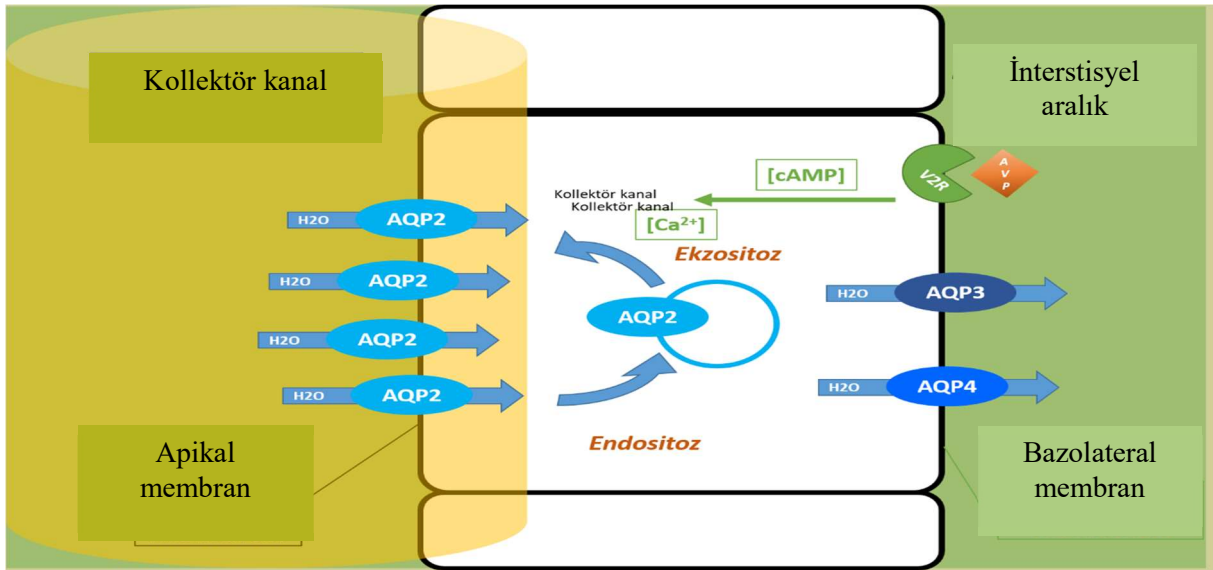
90. BÖLÜM

DİABETES İNSİPIDUS

Dr. Soner Cander

GİRİŞ

Diabetes insipidus (Dİ), şekersiz diyabet olarak bilinen, poliüri polidipsi ile kendini gösteren vücudun su dengesi ile ilgili ve vazopressin hormonunun eksikliği veya etkisizliğinde kaynaklanan bir hastalıktır. Vazopressin hormonu (antidiüretik hormon: ADH) hipotalamusta üretilerek arka hipofizden salgılanan ve serbest su klirensine böbreklerde tübüller üzerinden etkileyerek kontrol eden bir hormondur. Arka hipofiz bezi hipofiz glandının %25'ini teşkil eder. Arka hipofizden vazopressin dışında oksitosin hormonu da salgılanır. Ancak her iki hormon da ön hipofizde üretilen hormonlardan farklı olarak hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde sentezlenerek nörosekretuar granüller olarak arka hipofize taşınarak depolanır ve gerektiğinde buradan salgılanırlar. ADH veya arginin vazopressin (AVP) renal su atılımı için ana düzenleyicidir. Serbest su klirensini azaltır. Bir nonapeptid olarak 20. kromozomda kodlanır. Sentezlendikten sonra nörofizin ile arka hipofize taşınır. AVP salgılanması hipotalamustaki osmoreseptörler ve daha az oranda atriyumlar ve aortadaki basınç ve volüm reseptörlerinin kontrolündedir. Plazma osmolaritesi arttığında veya arteriyel kan volümü düştüğünde (efektif plazma hacmi azaldığında sekonder olarak) AVP salgılanımı uyarılır. Plazma osmolaritesinde %1'lik artış veya volümde %10'luk azalma ile AVP sentez ve salgılanımı uyarılır. Volümde daha ciddi kayıplarda uyarı olur çünkü volüm durumu daha çok sodyum retansiyonu ve ekskresyonu (mineralokortikoid etkiler) ile dengelenmektedir. Bulantı-kusma, hipoglisemi, glukokortikoid eksikliği ve sigara içimi de AVP sekresyonunu uyarmaktadır. Vazopressin reseptörlerinin alt tipleri bulunmaktadır. Sıvı dengesinde rol alan reseptörler böbrek toplama kanallarındaki V2 reseptörleridir. Bu reseptörlerin uyarılması ile akuaporin-2 kanalları uyarılır ve su kanallardan plazmaya doğru iletilir (Şekil 1).



Şekil 1. V2 reseptörü (renal vazopressin-2 reseptörü) böbrekte bazolateral membranda yer alır. AVP'nin bu reseptörleri aktive etmesiyle c-AMP'nin indüklediği fosforilasyonu artar, akuaporin-2 (AQP-2) su kanalları açılır ve tübüler su permeabilitesi artar.

DIABETES İNSİPIDUS

Poliürik-polidipsik hastalıklar spektrumunda yer almaktadır. Poliüri büyük hacimli (>3 L/24 sa.) idrar çıkarılması olarak tanımlanır ve diabetes mellitus, kronik böbrek hastalıkları, tübülopatiler, primer polidipsi gibi durumlarda görülebilir. Diabetes mellitusta hiperosmolar bir osmotik diürez mevcut iken Dİ'de poliüri büyük hacimli ancak seyreltilmiş (konsantrasyon olamayan, osmolarite <300 mOsm) idrar çıkışı ile karakterizedir ve nedeni ADH yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle artan serbest su klirensidir. Renal patolojilerde böbreklerin dilüsyon ve konsantrasyon yeteneği kayb olduğu için izostenürik/isoosmolar (plazma ile benzer osmolar yüke sahip) idrar çıkışı söz konusudur. Primer polidipsi susama merkezi ile ilgili patolojilere bağlı olarak çok nadir görülebilirken (dipsojenik polidipsi) daha çok psikojenik kökenli fazla su içilmesi nedeniyle görülebilir. Primer polidipside düşük plazma osmolaritesine bağlı olarak baskılanmış AVP düzeyi dışında renal medullada solüt azalmasına bağlı olarak konsantrasyon yeteneği kaybına bağlı olarak Dİ'de olduğu gibi hipoosmolar poliüri görülebilir. Bu yüzden ayırıcı tanıda sık olarak değerlendirilmesi gerekebilmektedir. Gelişen hücresel ve hücre dışı dehidratasyon susuzluk hissi ve polidipsiye neden olmaktadır. Dİ, dolaşımdaki AVP eksikliği nedeniyle (santral/kraniyal Dİ) veya V2 reseptörlerinde direnç nedeniyle (nefrojenik Dİ) gelişebilir ve bu şekilde sınıflandırılır. Her iki duruma neden olan genetik ve edinsel patolojiler bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Diabetes insipidus nedenleri

Santral	Nefrojenik
<p>Konjenital</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital malformasyonlar; septoptik displazi, orta hat defektler, ektojik hipofiz• Genetik: AVP-nörofizin gen mutasyonu (OD), Wolfram (DIDMOAD) sendromu (OR)• İdiyopatik <p>Edinsel</p> <ul style="list-style-type: none">• Travmatik beyin hasarı, sellar/suprasellar cerrahisi• İskemik (Sheehan, hemoraji, enfarktüs, anevrizma)• Neoplazi (kraniyofarenjiyom, meningiyoim, germinom, hipofiz adenomu, akciğer ve meme kanseri metastazları)• Granüloamatöz hastalıklar (histiyositoz, sarkoidoz)• Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)• İnflamatuvar/otoimmün (lenfositik hipofizit)• İlaçlar/toksinler (etanol, difenilhidantoin, yılan zehiri)• Diğer (hidrosefali, kist, travma, dejeneratif hastalıklar)• İdiyopatik	<p>Konjenital</p> <ul style="list-style-type: none">• XR vazopressin res gen mutasyonu• OR akuaporin-2 gen mutasyonu <p>Edinsel</p> <ul style="list-style-type: none">• İlaçlar: lityum, demoklosiklin, kolşisin, foskarnet, sisplatin, metoksisfluran vb.)• Metabolik: hiperkalsemi, hipokalemi• İnfiltratif (sarkoidoz, amiloidoz, multipl myelom, Sjögren hastalığı)• Hematolojik (orak hücreli anemi)

• Klinik özellikler

Yetişkinlerde poliüri, noktüri ve susama hissi (özellikle soğuk su içme isteği), çok su içme en belirgin klinik özelliklerdir. Su içme merkezinin uyarısı ile hasta fazla su içerek kompanse ettiğinden genelde dehidratasyon ve şok tablosu görülmez. Serbest su kaybının artışına bağlı hipernatremi de aynı şekilde fazla su alınması nedeniyle kompanse edilir, hastalarda hipernatremi görülmez ancak tipik olarak serum sodyum düzeyi üst sınırlarda seyredir. Hastayı en fazla rahatsız eden şikayet ise noktüridir. Buna karşın hipotalamusun ve susama merkezinin etkilendiği kraniyal patolojilerde hastanın su alımının azalması ciddi hipovolemiye ve hipernatremiye neden olabilir (adipsik Dİ). Bu durumda nörolojik bulgular; letarji, mental durumda değişiklikler, konvülsiyonlar, intrakraniyal hemoraji görülebilir. Yaşlı hastalarda da susama merkezi uyarılma yeteneği azaldığında hipovolemi ve hipernatremiye bağlı değişiklikler ve koma tablosu daha sık olarak ortaya çıkar. Çocuklarda ise poliüri ve enürezise gelişim bozukluğu da eşlik edebilir.

Santral Dİ’de hastada eğer ACTH eksikliği de varsa hipokortizolizmde su ekskresyonundaki azalmaya bağlı olarak klinik bulgular silik olabilir buna karşın gebelikte plasental vazopressinaz nedeniyle dolaşımdaki vazopressinin metabolizasyonu artar ve bu hastalarda klinik bulgular şiddetlenebilir. Dİ olmayan gebelerde bu mekanizma ile geçici Dİ bulguları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca Dİ olan gebelerde yeterli tedavi sağlanamazsa oligohidroamniyos, preeklampsi ve hepatik disfonksiyona sebep olabilir.

• Tanı yaklaşımı

Poliüri nedeniyle başvuran hastalarda öncelikle bu durumun teyit edilmesi gerekir. Fazla değil ancak sık idrara çıkma (pollaküri) hastalar tarafından poliüri şeklinde tarif edilebilir. Bu yüzden başvuran hastalarda öncelikle çıkarılan idrarın ölçümü istenerek günlük 3 L üzerinde idrar çıkışı teyit edilmelidir. Daha sonra öncelikle osmotik diürez ve renal yetmezliğe bağlı diürez dışlanmalıdır. Bunun için idrar dansitesi veya osmolaritesine bakılması yeterlidir. İdrar dansitesi 1010’un üzerinde olan bir hastada Dİ olması olası değildir. Daha sonra geçici

nefrojenik Dİ tablosuna yol açan elektrolit bozukluklarının (hipokalemi ve hiperkalsemi) dışlanması gerekir. Dİ hastalarında tipik olarak idrar osmolaritesi ve dansitesi düşük serum sodyum düzeyi ise 140 mEq/L'nin üzerindedir. Ayırıcı tanıda en önemli ve karmaşa yaratan durum olan primer polidipside ise idrar osmolaritesi ve dansitesi düşük olduğu halde serum sodyum düzeyi dilüsyona bağlı olarak 140 mEq/L'nin altındadır. Ancak parsiyel Dİ durumunda idrar ve serum sodyum değerleri ayırıcı tanıyı sağlamayabilir ve ara değerlerin oluşması mümkündür. Bu durumda hastaya sıvı kısıtlama testinin (susuzluk testi) uygulanması gerekir. Susuzluk testinde dehidratasyona organizmanın yanıtı ve sonrasında dışardan verilen AVP analoguna yanıt değerlendirilir. Testin mutlaka hastaneye yatırılarak yakın takip altında yapılması gerekir. Çünkü hastada tam Dİ var ise sıvı kısıtlaması hemodinamik dengesizliğe hipovolemi ve hipotansiyona yol açabilir. %5'ten fazla kilo kaybı, taşikardi ile birlikte hipotansiyon veya serum osmolaritesinde yükselme testin sonlandırılmasını gerektirir. Test sonunda parenteral uygulanan AVP'ye yanıt santral/nefrojenik ayırımında yol göstericidir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Diabetes insipidus ayırıcı tanısında poliürik sendromlarda laboratuvar sonuçları

Değişken	SDI	NDI	PP
Plazma osmolalitesi	↑/N	↑/N	↓
İdrar osmolalitesi	↓	↓	↓
Su kısıtlamada idrar osmolalitesi	↔	↔	↑
dDAVP sonrası idrar osmolalitesi	↑	↔	↑
Plazma ADH düzeyi	↓	N/↑	↓

SDI: santral diabetes insipidus, NDI: nefrojenik diabetes insipidus, PP: primer polidipsi, N: normal. (↑): artar, (↓): azalır, (↔): değişmez.

Tablo 3. Diabetes insipidus ayırıcı tanısında su kısıtlaması ve takiben uygulanan desmopressine (AVP) cevabın idrar osmolalitesi ile (mOsm/kg) değerlendirilmesi

Tanı	Dehidratasyon sonrası	Desmopressin sonrası
Normal	>750	>750
SDI	<300	>750
NDI	<300	<300
Parsiyel SDI/NDI, PP	300-750	<750

SDI: santral diabetes insipidus, NDI: nefrojenik diabetes insipidus, PP: primer polidipsi.

Santral Dİ tanısı konan hastalarda etiyolojik nedenin tesbit edilmesi için ilk olarak kranial/sellar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Sellar bölge tümörleri MRG ile saptanabilir. Ayrıca santral Dİ olmayan kişilerde sellar MRG'de T1 sekansta arka hipofizdeki nörosekretuar granüllere bağlı olarak görülen parlak görüntünün (bright spot) olmaması santral Dİ tanısını destekler. Bright spot yokluğuna eşlik eden hipofiz sap kalınlaşması hipofiz bezinin tutulduğu granüloamatöz hastalıkları, lenfositik hipofiziti, hipofiz tüberkülozunu veya metastatik tümörleri düşündürür. Ayrıca ektopik nörohipofizde bright spot daha yukarda konumlanır ve sapın kısa bir şekilde sonlandığı görülebilir.

İnfiltratif hastalıkların tanısında ACE düzeyi, HCG düzeyi gibi markerler ve o hastalıklara spesifik diğer tanı yöntemleri uygulanarak etiyolojik tanı araştırması yapılmalıdır. Çünkü bu hastalıklarda Dİ tedavisi yanında primer hastalığın tedavisi seyir ve prognoz açısından çok önemlidir.

• Tedavi

– Santral Dİ

Neden olan hastalığın spesifik tedavisinin önemli olduğu unutulmamalıdır. Bunun dışında Dİ tablosundaki hastada öncelikle sıvı alımının dengelenmesi gereklidir. Parsiyel Dİ olan hastalarda susama mekanizması normal ve poliüri hafifse (3-4 L/gün) bu tek başına yeterli olabilir. Yeterli olmayan veya komplet santral Dİ olan hastalarda medikal tedaviye başvurulur. Uzun etkili ve V2 reseptör afinitesi daha yüksek olan bir AVP analogu (desmopressin) tedavide tercih edilen ilaçtır. Peroral 100-1.000 mcg/gün, intranazal, parenteral, bukkal formları mevcuttur. Genelde intranazal sprey formu biyoyararlanımının daha iyi olması nedeniyle tercih edilir. Tedavi dozu ve doz aralıkları serum sodyum ve volüm durumu takip edilerek düzenlenir. Doz fazla geldiğinde hastada dilüsyonel ve ADH fazlalığına bağlı hiponatremi gelişir. Klorpropamid ve karbamazepin AVP duyarlılığını arttıran alternatif ilaçlardır ancak genel olarak kullanılmamaktadırlar.

– Nefrojenik Dİ

Öncelikle ilaç kullanımı ve metabolik nedenlerin (hipokalemi, hiperkalsemi) düzeltilmesi gerekir. Direnç olmasına karşın yüksek doz desmopressin (maksimum 5 mcg parenteral) bazen etkili olabilir. Uygun sıvı alımının sağlanması bazen yeterli olabilir. Diyetle tuz kısıtlaması, nedene yönelik tedaviler uygulanabilir. Tiyazid diüretikleri, amilorid ve prostaglandin sentez inhibitörleri (indometazin vb.) (prostaglandinler vazopressinin etkilerini bloke eder) tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Genel olarak nefrojenik Dİ tedavisi santral Dİ tedavisine göre daha zordur.

– Primer polidipsi

Psikiyatri desteği alınmalıdır. Yönetimi oldukça zor bir durumdur. Bu hastalar sık olarak acil polikliniklere başvurabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Almalki MH, Ahmad MM, Brema I, et al. Management of diabetes insipidus following surgery for pituitary and suprasellar tumours. Sultan Qaboos Univ Med J. 2021;21(3):354-64. doi: 10.18295/squmj.4.2021.010.
2. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. Nagoya J Med Sci. 2016;78(4):349-58. doi: 10.18999/nagjms.78.4.349.
3. Çelik Ö, Kadioğlu P. Arka hipofiz hastalıkları. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:81-93.
4. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;90(1):23-30. doi: 10.1111/cen.13866.
5. Güçlü M. Arka hipofiz hastalıkları. İç: Ersoy CÖ, ed. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:97-119.
6. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020.

7. Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*. 2015;62(2):195-200. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0368.
8. Robinson AG. The posterior pituitary (neurohypophysis). In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. China: McGraw Hill; 2018.
9. Scherbaum WA. Autoimmune diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:193-204. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00015-4.

GİRİŞ

Multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları, bazı endokrin dokularda benign veya malign tümörlerin oluşumu ile karakterize olan ve kalıtsal özellik gösteren sendromları ifade etmektedir. MEN sendromlarında görülen bu tümörler biyolojik davranış özelliklerindeki farklılıklar dışında fonksiyonel (hormon salgısı yapan) veya nonfonksiyonel (hormon salgısı açısından aktif olmayan) tümör özelliğinde olabilirler. Salgıladıkları hormon veya tümörlerin biyolojik davranış özelliklerine göre farklı klinik tablolara, farklı prognostik özelliklere sahip olabilen sendromik bozukluklara neden olurlar. MEN sendromları klasik olarak MEN1 ve MEN2 olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılır.

• MEN1 (Wermer sendromu)

Klasik olarak paratiroid bezler, pankreas adacık hücreleri (endokrin pankreas) ve pituitar bez ait tutulumlar görülmektedir. Klinik olarak tanı bahsedilen dokulardan en az ikisine ait tümörlerin görülmesi veya ailesel MEN1 öyküsü olan bir kişide en az birinin varlığı ile konulabilmektedir. Ailesel MEN1 denebilmesi için ise hastanın en az bir akrabasında 3 ana tümör tipinden birisinin saptanmış olması veya germline mutasyonun saptanmış olması gerekmektedir.

MEN1 sendromunun genel popülasyonda prevalansı 2-20/100.000 arasında bildirilmektedir. Hastalık otozomal dominant kalıtım özelliği göstermektedir ve 11. kromozom uzun kolunda (11q13) tümör baskılayıcı bir gen olarak belirlenen menin genindeki bir defekte bağlı olarak ortaya çıktığı tesbit edilmiştir. Etkilenen ailelerde MEN-1 geninde 1.300'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır ve net bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur. Hastaların %10'unda ise menin geni kodlama bölgesinde tanımlanabilir mutasyon saptanamamaktadır. Klinik penetrasyon 50 yaşına kadar %99'a ulaşmaktadır. Buna karşın 5 yaşından 80 yaşına kadar komponentlerine rastlanabilmektedir. MEN1 seyrinde görülebilen bazı agresif tümörler prognozun kötüleşmesine ve mortalitenin artmasına yol açabilmektedir.

En sık olarak paratiroid tutulumu gözlenmektedir (%85-95). Paratiroid tutulumunda ortaya çıkan hiperparatiroidi tablosu sporadik görülen hastalarda genelde soliter tek bir adenom sonucunda oluşurken MEN1 sendromu ile birlikte görülen primer hiperparatiroidide birden çok bez tutulumu (paratiroid bezlerin hiperplazisi veya multipl paratiroid adenomları) görülebilmektedir. Sporadik forma göre biyolojik davranış özelliği farklı değildir ve MEN1 sendromunda genel olarak malign paratiroid tutulumu beklenmemektedir. Klinik bulgular sporadik formlarda görülene benzer şekilde asemptomatik hiperparatiroididen semptomatik kemik ve renal değişiklikleriyle birlikte görülen klinik tablolara kadar değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte hiperkalsemi sıklıkla hafiftir, erken dönemde başlar ve hastaların %85-95'inde MEN1 hastalığının ilk belirtisidir.

Pituiter adenomlar hastaların yaklaşık olarak %30'unda görülmektedir. En sık olarak sporadik formlarda olduğu gibi prolaktin salgılayan tümörler görülmektedir. Prolaktinomaları büyüme hormonu (BH) salgılayan tümörler ve fonksiyonel olmayan tümörler izler. ACTH salgılayanlar nadir görülmekte, TSH salgılayanlara ise oldukça nadir rastlanmaktadır. Sporadik formlarına göre daha büyük çaplı olmaya eğilimli ve daha agresif seyirli dirler.

Pituiter tümörlerde sıklıklar:

- Prolaktinoma %60
- Akromegali %25
- Fonksiyonel olmayan tümör %1
- Cushing hastalığı <%1

Pankreas endokrin tümörleri de hastaların %30-80'inde bildirilmiştir. En sık olarak saptanan gastrinomalar dır. Görülme sıklıkları aşağıdaki gibidir:

- Gastrinoma %60
- Fonksiyonel olmayan %30-80
- İnsülinoma %30
- Glukagonoma %2
- PPoma <%1
- VIPoma <%1

Salgılanan hormonlara göre farklı klinik tablolar oluşmakta olup bu semptomlar hastalıkların erken tanısına olanak sağladıkları söylenebilir. Bununla birlikte MEN1 hastalığında prognozu en fazla etkileyen tümörler pankreas nöroendokrin tümörleridir. Özellikle gastrinomalar multipl metastazlarla ortaya çıkabilir. Gastrinomalarda çok sayıda atipik peptik ülserlerin görüldüğü Zollinger Ellison sendromu klinik tabloyu oluştururken, insülinomalar hipoglisemiye ve diğer fonksiyonel tümörler tekrarlayan diyarelere neden olabilmektedir.

MEN1 hastalığında belirtilen tutulumlar dışında daha az saptanan başka endokrin tümörler de görülebilir. Bunlar:

- Adrenal kortikal tümörler (karsinom dahil) %5
- Karsinoid tümörler %4
- Lipomlar %1
- Feokromositoma %0.5
- Malign melanom %0.5
- Testis teratomu %0.5
- Çoklu (>3) anjiyofibrom %75, şeklinde sıralanabilir.

Tanı için tüm komponentlerin sporadik formlarında kullanılan tanı testlerinin kullanılması gerekir. Buna göre primer hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal olarak yüksek PTH ve serum kalsiyum düzeyleri ile tanınarak lokalizasyon için boyun ultrasonografisi (USG) ve paratiroid sintigrafisi gibi yöntemler uygulanır. Pankreas endokrin tümörlerinde rutin ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile lokalizasyon çalışmaları yapılır. Hormonal aktivite için serum hormon düzeyleri çalışılmalıdır. Pituiter tümörlerde fonksiyonel tablolarda klinik bulgular

(galaktore, Cushing bulguları, akromegali bulguları) yol gösterici olurken herbirinde kendine ait tanı yöntemleri ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gereklidir.

Aşağıdaki durumlarda genetik testler yapılmalıdır:

- İki MEN1 tümörü olan hastalar
- MEN1 hastalarının birinci ve ikinci derece akrabaları
- 40 yaşın altındaki primer hiperparatiroidizimli hastalarda, özellikle çoklu adenom veya hiperplazi varsa tarama düşünülmeli
- İzole pankreatik nöroendokrin tümörleri, özellikle gastrinomaları olan hastalarda tarama düşünülmeli
- 30 yaşın altındaki paratiroid adenomlu hastalarda mutasyon analizi düşünülmeli

Tedavide aynı şekilde her komponente yönelik ayrı uygulamalar mevcuttur. Paratiroidlerin tutulumu durumunda sporadik formlarda paratiroidektomi yapılırken MEN1 hastalığında çoklu tutulum potansiyeli nedeniyle total paratiroidektomi ve ototransplantasyon veya 3.5 paratiroidektomi (3 bez ve 4. bezin yarısının alınması) uygulanır. Pituitier tümörlerde prolaktin salgılayanlarda dopamin agonistleri kullanılabilirken Cushing hastalığı ve akromegalide cerrahi tedavi, nonfonksiyone adenomlarda gerekli ise cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Gastrinomalar pankreatik veya ekstrapankreatik olabilirler, çoğunlukla maligndirler ve tanı konulduğunda metastazları da mevcut bulunmaktadır. Solid tek veya 2 cm'den büyük gastrinomalarda cerrahi tedavi uygulanabilir ancak metastatik hastalık varlığında cerrahi ile kür elde etmek mümkün olmaz. Bu durumda yüksek doz proton pompa inhibitörleri (PPİ) ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Daha önce MEN1 hastalarında mortalite genellikle gastrinomaya ait karaciğer metastazlarının yaptığı invazyon ve fonksiyon kaybı ile oluşurken yüksek doz PPİ tedavisi ile tümörlerin geriletilmesi/stabilize edilmesi sağlanabilmektedir. İnsülinomalarda genelde cerrahi tedavi uygulanır. MEN1 hastalarında görülen insülinomalar sporadik formlardan farklı olarak birden fazla adenom şeklinde veya malign tümör olarak görülebilirler. Cerrahi yaparken enükleasyon çoğunlukla mümkün olmayabilir, parsiyel pankreatektomi gerekebilir. Diğer nöroendokrin tümörlerde cerrahi tedavi veya tümör tarafından eksprese edilen SSTR reseptörleri nedeniyle somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanabilir.

Prognozu en fazla belirleyen ve mortalitenin en sık nedeni daha önce de belirtildiği gibi malign ve metastatik pankreas NET'leridir. Gastrinomaların daha iyi yönetimi, gelişmiş gözetim ve zamanında müdahale ile prognozda iyileşmeler sağlanmıştır.

• MEN2

MEN2 sendromlarında genetik defekte bağlı olarak farklı tablolar görülebilmektedir. Güncel sınıflandırmada MEN2a, MEN2b ve izole familyal medüller tiroid karsinomu (FMTC) şeklinde sınıflandırılmaktadır. MEN2a'da ana komponentler feokromositoma ve paratiroid tümörleri ile birlikte ailesel medüller tiroid karsinomundan oluşur ve tüm MEN2 vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. MEN2b ise feokromositoma, mukozal nöromlar ve marfanoid habitus ile birlikte MTC oluşumu olarak tanımlanır. Genel popülasyonda prevalansı 1-10/100.000 olarak bildirilmektedir. Otozomal dominant geçişlidir, 10. kromozomda c-RET protoonkogeninde aktive edici mutasyon saptanmıştır (10q11.2). c-RET protoonkogeninde

inaktive edici mutasyonlar Hirschsprung hastalığının etiolojisinde de rol oynar. Farklı germ hattı mutasyonları farklı klinik sendromlara neden olur. MEN1'in aksine, MEN2 güçlü bir genotip-fenotip korelasyonu gösterir. MEN2a'nın yaklaşık %50'sine kodon 634 mutasyonu neden olur. Hemen tüm MEN2b hastalarında ise Met918Thr mutasyonu neden olmaktadır.

Klinik olarak MTC genellikle ilk belirtidir ve genellikle multifokaldır. C hücresi hiperplazisi ve stromal amiloid özelliği gösteren histolojik yapı ile birlikte dolaşımdaki kalsitonin seviyelerinin yüksek seviyeleri tümörü tanımlayan özelliklerdir. Metastatik hastalıkta diğer aktif aminlerin salgısına bağlı olarak diyare yaygındır (%30). Nadiren ektoptik ACTH sendromuna da yol açabilir. Genelde hastalar nodüler guatr nedeniyle başı bulguları, boyunda rahatsızlık hissi veya asemptomatik olarak insidental saptanan tiroid nodülleri ile başvururlar. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve serum kalsitonin düzeyleri tanı koydurucudur. İkinci sıklıkta feokromositoma görülmektedir (%50). Feokromositoma tanısı konan hastalarda sporadik formlardan farklı olarak %50'si iki taraflı olacaktır, ancak malignite nadirdir (<%10). Hiperparatiroidi MEN2a'lı olgularda MEN1'e göre daha az sıklıktadır. Hastaların %25'inde saptanır ve MEN1 de olduğu gibi çoğu hastada dört paratiroid bezinin hiperplazisi veya multipl adenomlar söz konusudur.

MEN2b hastalarında görülen mukozal nöromlar distal dil, konjonktiva ve gastrointestinal sistem boyunca bulunabilir (malabsorbsiyona neden olabilir.). Marfanoid habitus tipik olarak belirgindir. Bu bulguların prognoz üzerine etkisi bulunmaz ancak MTC tanısı konan hastada bu nöromların görülmesi MEN2b için ipucu oluşturur. MTC ise bu hastalarda MEN2a'dakinden daha erken ortaya çıkma eğilimindedir ve sıklıkla daha agresif bir seyir izler.

Tablo 1. MEN2 sınıflandırma ve prezentasyonu

Patoloji	MEN2a	MEN2b	FMTC
MTC	%95	~%100	~%100
Feokromositoma	%50	%50	Yok
Paratiroid neoplazisi	%20-30	Nadir	Yok
Marfanoid yapı	Yok	%75	Yok
Mukozal nöromlar	Yok	%10-20	Yok
İntestinal gangliöromatozis	Yok	~%40	Yok

Tanı MEN1'de olduğu gibi her komponent için kendi tanı yöntemleri ile konulur. Buna göre MTC için serum kalsitonin düzeyleri, boyun USG, tiroid İİAB, feokromositoma için plazma ve 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri ve görüntüleme yöntemleri (abdominal bilgisayarlı tomografi [BT], MRG veya sintigrafik yöntemler; MIBG sintigrafisi, son yıllarda yüksek sensitivite oranları ile Ga-Dotatate PET BT), paratiroid tutulumu için serum kalsiyum, PTH, vitamin D düzeyleri ile görüntüleme için boyun USG ve MIBI-paratiroid sintigrafisi hastalıkların tanısı ve taramasında kullanılabilir.

Genetik analiz; MEN2 ve genetik analizli hastaların birinci ve ikinci derece akrabaları, risk altındaki çocuklarda mümkün olduğunca erken yapılmalıdır, böylece uygun tedavi erken planlanabilir. Sporadik MTC veya sporadik feokromositoma saptanan hastalarda mukozal nöromları veya MEN2b ile uyumlu diğer fenotipik özellikleri olan hastalarda tarama yapılabilir. Bunun dışında erken yaş ve çoklu tutulumlarda da genetik analizi yapılması düşünülebilir. Bu açıdan ve tanı konan hastalarda taramalar için ilgili derneklerin algoritmaları takip edilmelidir.

Tedavide her komponent ayrı olarak değerlendirilmelidir. MTC saptanan hastalarda total tiroidektomi ve lenf diseksiyonu yapılmalıdır. Tümör yayılması genellikle lokaldir ancak uzak metastazlar meydana gelebilir. Hastalar serum kalsitonin düzeyleri ve görüntüleme tetkikleri ile takip edilir. Bu hastalarda differansiye tiroid tümörlerinden farklı olarak TSH süpresyonu için suprafizyolojik dozlarla L-tiroksin tedavisi gerekli değildir. RAI tedavisinden de fayda beklenmez. Genetik defekt saptanan MEN2'li çocuklarda özellikle MEN2b saptananlarda erken profilaktik cerrahi için düşünülmelidir. Feokromositoma hastalarında cerrahi öncesi α ve β blokaj uygulanarak operasyon sırasında oluşabilecek ataklara yönelik tedbir alınmalıdır. Unutulmaması gereken nokta MTC saptanan hastalarda MEN düşünülüyorsa öncelikle feokromositomanın tetkik edilmesi ve her iki tümörün bulunduğu durumlarda öncelikle feokromositomanın opere edilmesinin gerekliliğidir. Aksi takdirde MTC için yapılacak operasyon sırasında oluşacak bir atak ile hasta kaybedilebilir. Paratiroid hiperplazisinde cerrahi endikasyon var ise MEN1'de olduğu gibi total paratiroidektomi + ototranplantasyon veya 3.5 paratiroidektomi uygulanmalıdır.

Prognoz alt gruplara ve genetik defekte bağlı olarak değişkenlik gösterir. Genel olarak, MEN2b'de 10 yıllık sağkalım oranları %65 civarında ve MEN2a'da %80 civarında bildirilmiştir. Prognozu en fazla etkileyen MTC'deki metastazlardır. MTC'nin erken tarama ile tanınması ve erken müdahale prognozu olumlu etkilemektedir. Zamanında ve uygun tiroidektomi geçiren çocuklar sağlıklı yaşam şansına sahip olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71. doi:10.1210/jcem.86.12.8070.
2. Hu X, Guan J, Wang Y, et al. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(11):944. doi:10.21037/atm-21-1165.
3. Izatt L, Owens MM, Pierce H, Wilcox S, Park SM. A practical guide to genetic testing in endocrinology [published online ahead of print, 2021 Sep 16]. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;10.1111/cen.14596. doi:10.1111/cen.14596.
4. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019;49(8):954-61. doi:10.1111/imj.14394.
5. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:67-72. doi:10.1159/000048138.
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.
7. Walls GV. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(2):96-101. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.03.008.

GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS veya autoimmune polyendocrinopathies; APS) birden fazla endokrin bezin otoimmün hastalığının bir arada bulunduğu sendromları ifade eder. Sendromları oluşturan hastalıklarda mekanizmalar genelde ortaktır benzer epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Sendromlar dışında ve endokrin dışı otoimmün hastalıklar bir arada görülmeye eğilimlidir. Başka bir deyişle herhangi bir otoimmün hastalığı olan bir bireyde başka bir otoimmün hastalığın görülme olasılığı artar. Bununla birlikte OPS'lerde özellikle bazı otoimmün hastalıklar daha sıklıkla bir aradadır. Komponentlerden birinin varlığında diğer komponentin görülme olasılığı çok belirgin bir şekilde artar. Klinik açıdan bu sendromların komponentlerini içeren hastalarda diğer komponentin tanı olasılığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Örneğin tip 1 diyabet tanısı konmuş olan bir hastada hipotansiyon ve hipoglisemiler akla hemen Addison hastalığına bağlı adrenokortikal yetmezlik olasılığını getirmelidir. OPS'ler klasik olarak komponentleri ve patofizyolojik özelliklerine bağlı olarak 2 alt grupta değerlendirilir; bu alt grupların ana komponentleri aşağıdaki gibidir:

1. OPS1: Kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik
2. OPS2: Otoimmün adrenal yetmezlik, tiroid tutulumu (hipotiroidi veya Graves), tip 1 diabetes mellitus

• OPS1

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal distrofi (APECED) olarak da bilinir. Çocukluk çağında başlayan otozomal resesif kalıtımla geçen bir sendromdur. 21p22.3 kromozomu üzerinde bulunan AIRE (otoimmün regülatör) genindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta bulunur. Kronik mukokutanöz kandidiyazis dışında hastalarda otoimmün hipoparatiroidizm ve Addison hastalığına bağlı primer adrenokortikal yetmezlik ana komponentleri oluşturur. Görülen tutulumlar ve sıklıkları aşağıdaki gibidir:

- Kronik mukokutanöz kandidiyazis
- Otoimmün hipoparatiroidizm (%90)
- Primer adrenokortikal yetmezlik (%60)
- Primer gonadal yetmezliği (%41) - genellikle Addison hastalığı teşhisi sonrasında
- Primer hipotiroidizm
- Nadiren hipopituitarizm, diabetes insipidus, tip 1 diabetes mellitus
- Kronik aktif hepatit (%20), malabsorpsiyon (%15), alopesi (%40), pernisiyöz anemi, vitiligo.

• OPS2

OPS1 aksine kalıtım paterni bilinmemektedir. Bununla birlikte HLADR3 ve CTL4 bölgeleri ile ilişkili, karışık penetrasyon, HLA-A1, B8, DR3, DR4, DQA1*0501, DQB1*0201 ile birliktelikler bildirilmiştir. Sendromun poligenik mekanizmalarla aktarıldığı ve oluştuğu ileri sürülmektedir. Sendrom yetişkinlerde başlar ve kadınlarda daha sık görülür (Kadın/Erkek=3/1). Primer adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı), otoimmün tiroid hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus ana komponentlerdir. Görülen tutulumlar ve sıklıkları aşağıdaki gibidir:

- Adrenal yetmezlik (%100)
- Primer otoimmün tiroid hastalığı (%70), çoğunlukla hipotiroidizm
- Tip 1 diabetes mellitus (%5-20) - sıklıkla Addison hastalığı teşhisi öncesinde
- Etkilenen kadınlarda primer gonadal yetmezlik (%5-20)
- Nadiren diyabet insipidus (<%0.1)
- Vitiligo, myastenia gravis, alopesi, pernisiyöz anemi, bağışıklık trombositopenik purpura

Sadece Addison hastalığı ve otoimmün hipotiroididen oluştuğunda Schmidt sendromu, 3 komponenti de içerdiğinde Carpenter sendromu isimleri ile de bilinmektedir. Tablo 1’de OPS alt tiplerindeki karakteristik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 1. OPS alt gruplarında klinik özellikler

	OPS1	OPS2
Prevalans	Çok nadir	Rölatif olarak daha sık
İnsidans	<1:100.000/yıl	1-2:100.00/yıl
Erkek/Kadın oranı	3:4	1:3
Başlangıç	Çocukluk zamanı	Çocukluktan itibaren ve erişkin dönemde
Kalıtımsal mekanizma	Monogenik (AIRE)	Poligenik
Otoimmün endokrin hastalıklar	Hipoparatiroidi, Addison hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, hipogonadizm, tiroid hastalığı	Tiroid hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, hipoparatiroidi, hipopituitarizm
Diğer hastalıklar	Mukokutanöz kandidiyazis	Yok
Endokrin dışı tutulumlar	Gastrit, pernisiyöz anemi, Çölyak hastalığı, hepatit, vitiligo, alopesi areata, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, myastenia gravis	

Tanı için laboratuvar tanısına ilave olarak otoimmün antijenlere karşı gelişen antikorların tesbiti bazen gereklidir (Tablo 2). Tedavide ise tüm komponentleri ayrı olarak tedavi yöntemlerinin dikkatle uygulanmasını gerektirir. Çoğunlukla endokrin bezlerde yetersizlik tablolarına yol açtığı için gerekli replasman tedavilerinin yapılması gerekir. Adrenokortikal yetmezlikte kortikosteroid ve mineralokortikoid replasmanı gerekli iken hipoparatiroidide kalsiyum ve aktif vitamin D tedavileri uygulanır. Tip 1 diabetes mellituslu hastalar yoğun insülin tedavisi ile takip edilir, hipogonadizmde testosteron veya estrogen/progesteron tedavileri uygulanırken hipopituitarizm gelişen hastalarda etkilenen akslara göre uygun replasman tedavileri yapılır.

Tablo 2. OPS tutulumlarında saptanan antikörler

Hastalık	Otoantijen	Hedef organ/doku
Tip 1 diabetes mellitus	GAD65, IA-2, adacık hücre, insülin	Beta hücreleri
Graves hastalığı	TSH reseptör	Tirositler
Hashimoto hastalığı	TPO/Tg	Tiroid foliküllerinde sentez molekülleri
Hipoparatiroidi	Ca sensitif reseptör	Paratiroid
Addison hastalığı	21OH, 17OH, p450scc	Adrenal steroid sentez enzimleri
Hipogonadizm	17OH, CYP450scc	Leydig/teka hücreleri
İmmün gastritler	H ⁺ , K ⁺ -ATPaz	Gastrik parietal hücreler
Pernisiyöz anemi	İntrensek faktör	Mide
Çölyak hastalığı	Transglutaminaz, gliadin	İnce barsak
İmmün hepatitler	P450D6, 2C9, P4501A2	Karaciğer
Alopesi areata	Tirozin hidroksilaz	Saç folikülleri
Vitligo	Tirozinaz	Melanositler

GAD: glutamik asid dekarboksilaz, IA2: protein tirozin fosfat, 17OH: 17 alfa hidroksilaz, 21OH: 21 alfa hidroksilaz, scc: side chain cleavage, Tg: tiroglobulin, TPO: tiroid peroksidaz.

KAYNAKLAR

1. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg?. Clin Exp Immunol. 2004;137(2):225-33. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
2. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev. 2014;13(2):85-9. doi:10.1016/j.autrev.2013.07.006.
3. Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31(2):369-vii. doi:10.1016/s0889-8529(01)00010-x.
4. Fierabracci A. Type 1 Diabetes in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED): A "Rare" Manifestation in a "Rare" Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1106. doi:10.3390/ijms17071106.
5. Jääskeläinen J, Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy (APECED)--a diagnostic and therapeutic challenge. Pediatr Endocrinol Rev. 2009;7(2):15-28.
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol. 2009;161(1):11-20. doi:10.1530/EJE-09-0044.
7. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). J Intern Med. 2009;265(5):530-40. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02091.x.

93. BÖLÜM

OSTEOPOROZ VE DİĞER YAPISAL KEMİK HASTALIKLARI

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

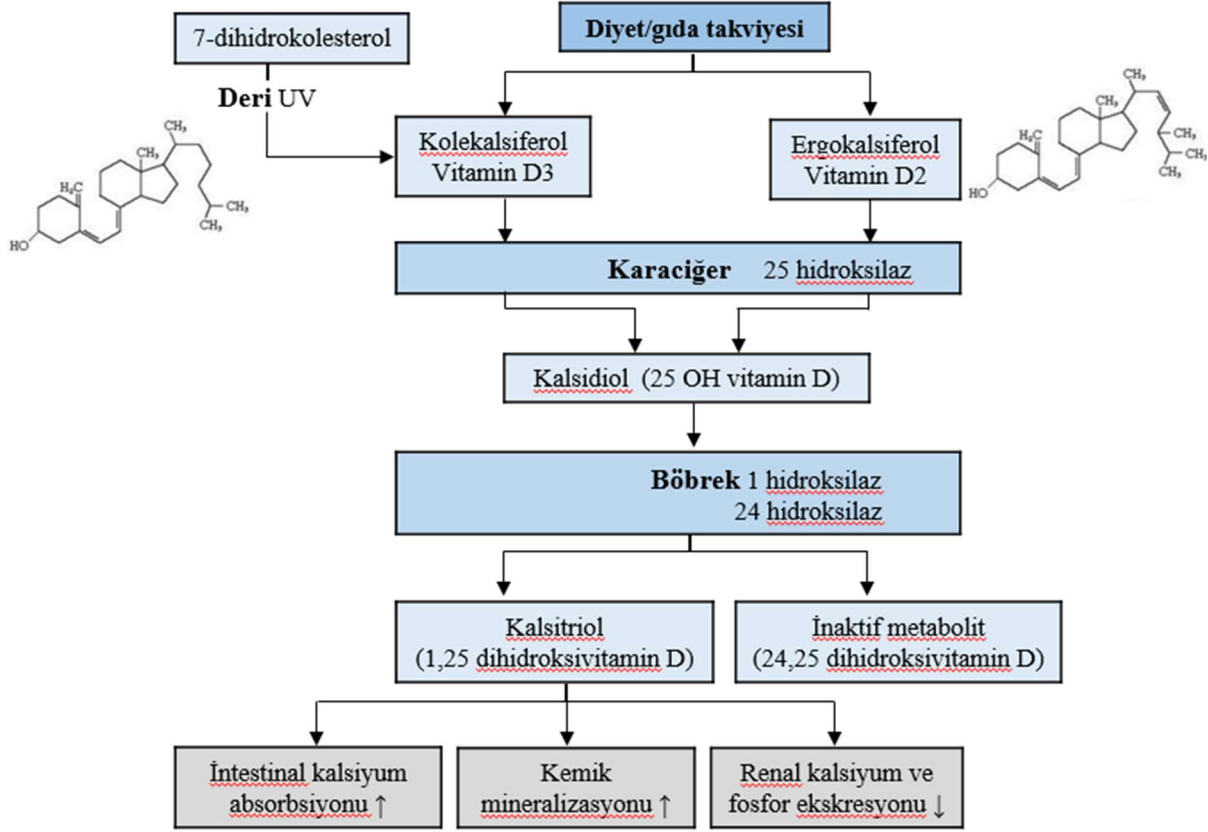
İnsanda iskelet sisteminde 1.000-1.500 g kalsiyum bulunmaktadır. Vücuttaki kalsiyum dengesinde kemikler, böbrekler ve barsaklar önemli rol oynar. Kalsiyum emilimi hem aktif hem pasif olarak ince ve kalın barsakta gerçekleşir. Erişkinde günlük kalsiyum ihtiyacı 1.000 mg kadardır. Her gün glomerüler filtrasyon 6-10 g kadar kalsiyum girer. Böbreklerde filtrasyona giren kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonla %98'i geri emilir ve atılım sadece 0.15-0.3 g kadar gerçekleşir.

Kalsiyum hem ekstraselüler, hem de intraselüler ortamda bulunmaktadır. Ekstraselüler kalsiyum serumda ölçülen kalsiyum olup normal aralığı 8.5-10.5 mg/dL düzeyindedir. Ekstraselüler kalsiyumun %50'si iyonize, %40'ı albüminle bağlı, %10'u anyonlarla kompleksler halinde bulunur. İntraselüler kalsiyum ise 0.18 mmol/L düzeyinde bulunup çok önemli hücresel aktivitelerde rol oynar.

Kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenleyen hormonlar parathormon (PTH), vitamin D ve kalsitonindir. Vücuttaki bazı hormonlar kemik metabolizması üzerinde anabolik ya da katabolik etki oluşturarak kemik metabolizmasını etkilerler. Örneğin büyüme hormonu ve seks steroidleri kemik gelişimi üzerinde anabolik etkiye sahipken, artan glukokortikoid ve tiroid hormonu düzeyleri katabolik etki oluştururlar.

PTH 84 amino asitten oluşan bir peptiddir. PTH sekresyonu primer olarak ekstraselüler sıvıda yer alan iyonize kalsiyum ile regüle olmaktadır. PTH kemikte osteoklastik kemik rezorbsiyonunu artırır. Böbrekte distal nefronda kalsiyum reabsorbsiyonunu artırırken, proksimal tubular fosfor, sodyum ve bikarbonat (HCO_3) reabsorbsiyonunu azaltır. Aktif vitamin D düzeylerini 1,25 dihidroksi (OH)₂ kolekalsiferol sentezini uyatarak artırır.

Vitamin D, PTH ve kalsitoninle birlikte kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyen çok önemli bir hormondur. Steroid yapıdadır. %80-90 oranında deride 7 dihidrokolesterolden ultraviyole (UV) B aracılığı ile üretilir. Geri kalan %10-20'lik kısım yağlı balıklardan, bitkisel kaynaklardan ve vitamin D ile zenginleştirilmiş gıdalardan alınır. Vitamin D bir prehormondur. Karaciğer ve böbrek aracılığı ile aktif hale getirilir, Vücutta yeterli miktarda aktif vitamin D varsa, yine böbrekte 24,25 (OH)₂ kolekalsiferole dönüşüm sağlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Vitamin D'nin sentezi, aktifleştirilmesi ve etkileri (1,3).

Aktif vitamin D ince barsakta kalsiyum, fosfor ve magnezyum absorpsiyonunu artırır, kemikte mineralizasyonu sağlar. Kalsitonin 32 amino asitten oluşan bir peptiddir. Tiroiddeki parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. Kemikte osteoklastik kemik rezorpsiyonunu, böbrekte distal nefronda kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltır, proksimal tubular fosfor reabsorpsiyonunu artırır.

YAPISAL KEMİK HASTALIKLARI

Kemik yıkımında artış ve/ veya yapımında azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan kemik mineral kütlelerinde ve dayanıklılığında azalma ile seyreden durumlar yapısal kemik hastalıkları olarak adlandırılmaktadırlar. Bunlar osteoporoz, osteomalazi, hiperparatiroidi, renal osteodistrofi ve paget hastalığıdır.

• Osteoporoz

En sık görülen yapısal kemik hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozla bağlı kırık riskinin en fazla olduğu kemikler femur, vertebra, el bileği, humerus ve pelvistir. Osteoporotik kırıklar diğer adıyla fragilite kırıkları erişkinlerde travma olmadan, yürüme hızında ya da daha yavaş harekette iken, kişinin boyu yüksekliğinden ya da boyundan daha az yükseklikten düşmesi sonucu oluşan kırıklardır.

– Etiyoloji

Osteoporoz primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak görülebilir. Kadın cinsiyette postmenopozal (Tip 1) dönemde olmak, kadın ve erkek cinsiyette yaşlanma (Tip 2) primer

osteoporoz nedenlerindedir. Sekonder osteoporoz bazı endokrinolojik, gastrointestinal, hematolojik, romatolojik hastalıklarda, beslenme bozukluklarında ve bazı ilaçlara bağlı olarak görülebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Osteoporozda sekonder nedenler

Endokrin hastalıklar	- Hipogonadizm, glukokortikoid fazlalığı, hiperparatiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi, tip 1 diyabet
Hematolojik hastalıklar	- Multipl myelom, lenfoproliferatif hastalıklar
Kollajen doku hastalıkları	- Romatoid artrit, ankilozan spondilit
Gastrointestinal sistem hastalıkları	- Postgastrektomi sendromu, primer biliyer siroz, inflamatuvar barsak hastalığı, hemokromatozis
Diğer nedenler	- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, homosistinüri, yetersiz kalsiyum ve protein alımı
İlaçlar	- Glukokortikoidler, heparin, siklosporin A, warfarin, antiepileptikler, lityum, levotiroksin

Sekonder nedenler özellikle osteopeni veya osteoporoz saptanan premenopozal genç kadınlarda ve erkeklerde taranmalıdır. Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde de primer nedenlere sekonder nedenler eşlik ediyor olabilir. Bunların sorgulanması ve ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereklidir.

– Risk faktörleri

Osteoporoz gelişimi için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar yüksek, orta ve düşük risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Doruk kemik kütlelerinde düşüklük, genetik durum, yaşlanma, hipogonadizm, premenopozal oofektomi, glukokortikoid kullanımı ve immobilité yüksek, erken menopo, sigara ve alkol kullanımı, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, normalden düşük beden kitle indeksi (<20 kg/m²) ve immobilité orta, Asya kökenli olmak, paritenin yüksek olması ve orta derecede fiziksel aktivite düşük derecede risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Osteoporoz açısından taranması önerilen gruplar risk faktörlerinden bağımsız olarak 65 yaş ve üstü kadınlar ve 70 yaş ve üstü erkeklerdir. Risk faktörleri veya sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı saptanan kişilerde daha erken yaşlarda osteoporoz araştırılmalıdır.

– Klinik bulgular

Osteoporozda başlıca klinik bulgular vertebral çökme kırıkları sonucu gelişen sırt ağrısı, spinal kifoz, skolyoz ve boyda kısalmadır. Vertebra dışında el bileği ve kalçada kırıklar görülebilir. Kalça kırıklarında yürüme güçlüğü ve ağrı görülür. Kifoz ve skolyoza bağlı postural sorunlar, restriktif akciğer ve kalp fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir. Kırıklara bağlı mortalite artışı görülebilir.

– Tanı

Osteoporoz tanısında detaylı anamnez ve fizik muayene önemlidir. Anamnezde yaş, cinsiyet, öz geçmiş ve soy geçmişte yandaş hastalıklar, osteoporoz ve kırık ile ilişkili durumlar, kullanılan ilaçlar, sigara, alkol, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede boy, kilo, beden kitle indeksi değerlendirilmeli, kifoz ya da skolyoz olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Tüm sistemlere yönelik detaylı fizik muayene yapılarak özellikle sekonder nedenlere ait olabilecek (Cushing, hipertiroidi, artrit vb.) bulgularının olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Laboratuvarda serum kalsiyum, fosfor, PTH, 25OH vitamin D, kemiğe spesifik alkalen fosfataz, tiroid stimulan hormon, kreatinin, alanin ve aspartat aminotransferaz ve 24 saatlik idrarda kalsiyum değerlendirilmelidir. Etiyolojide sekonder nedenlerden şüphe ediliyorsa gereğinde sekonder nedenlere yönelik diğer testler de planlanmalıdır.

Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve vertebral görüntüleme önemlidir. Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümünde en yaygın kullanılan yöntem dual enerji X ray absorbsiyometridir (DXA). DXA omurgada lomber (L)1 ila L4 vertebraları, kalça ve femuru değerlendirir. Düşük doz radyasyon maruziyeti oluşturduğu için gebelerde yapılmamalıdır. DXA, KMY'yi alansal olarak ölçer ve 1 cm^2 'ye düşen kemik mineral miktarını g/cm^2 cinsinden gösterir. İskelet sisteminde herhangi bir bölgenin kırık riski o bölgenin KMY ölçümü ile belirlenir.

DXA ölçümü ile T ve Z skorları elde edilir. T-skoru, ölçüm alınan kişinin kemik kütlelerinin aynı cinsiyetteki genç erişkin referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütlesi ile karşılaştırmasını standart sapma olarak verir. Z-skoru ise ölçüm bölgesinin KMY ile aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyonun KMY ortalama değerlerinin standart sapma cinsinden farkını gösterir. Dünya Sağlık Örgütü postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde osteoporoz tanısı için T-skorunu, premenopozal kadınlarda, 50 yaşından genç erkeklerde ve çocuklarda Z-skorunu kullanmayı önermektedir. T-skorunun -1 ve üzeri olması normaldir. T-skoru -1 ile -2.5 arasında ise osteopeniden, -2.5 ya da daha düşük ise osteoporozdan, -2.5 ya da daha düşük ve kırık varsa ciddi osteoporozdan bahsedilir. Z-skoru -2.0 ya da daha düşük ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2'den daha yüksekse kronolojik yaş ile uyumlu kemik kütlesi mevcuttur.

DXA ölçümü tedavi takibinde de kullanılır. Osteoporozda tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde T- veya Z-skorları değil KMY değerleri dikkate alınmalıdır. Ardışık KMY ölçüm değerlerinin azalmamış olması ya da artış göstermesi tedavinin etkin olduğunu gösterir. DXA ile KMY ölçümü tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir, tedavi altında olan hastalarda yılda bir, teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir, sekonder osteoporozu olanlarda ve glukokortikoid kullananlarda hekimin kararına göre 6 ay ya da yılda bir tekrarlanmalıdır.

Osteoporoz tanı ve takibinde vertebral görüntüleme de önemlidir. Osteoporotik olan ve kırık riski yüksek bulunan hastalarda lateral torako-lumbar vertebra X ray grafisi çekilmeli ve değerlendirilmelidir. Torakal ve lomber 4. vertebralar arası değerlendirilir. Kırıklar kama, iç bükey ya da ezilme çökme kırığı şeklinde farklı derecelerde yükseklik kaybı şeklinde görülebilir.

– Tedavi

Osteoporoz tedavisinde öncelikle kalsiyumdan zengin diyet, güneş ışını ile doğal yollarla vitamin D alınması, egzersiz, sigara ve alkolün bırakılması, travma ya da düşme riskini azaltacak önlemler alınması gibi öncelikle ilaç dışı yaklaşımların düzenlenmesini gerektirmektedir. Farmakolojik tedavi, vertebral veya kalça kırığı olan ve/veya DXA'da vertebral, femur boyun veya total kalça T skorunun -2.5 ve altında olan hastalarda başlanmaktadır. Osteopenisi olan kişilerde kırık riskinin hesaplanması ile gerekli durumlarda, yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra ilaç tedavileri kullanılır. Osteoporozda farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ajanlar kalsiyum, vitamin D, bisfosfonatlar, teriparatid, denosumab, kalsitonin, stronsiyum ranelat ve yalnızca postmenopozal kadınlarda kullanılan hormon

replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör düzenleyicileridir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, kemiklerde birikici özelliği nedeniyle, gebelik geliştiğinde fetüse zarar verebileceğinden bisfosfonatlar -zorunlu haller dışında- kullanılmamalıdır.

Tüm hastalara öncelikle ihtiyacına göre değişmekle birlikte 1.000-1.200 mg/gün oral kalsiyum ve 800-1.200 IU/gün oral vitamin D verilmesi planlanmalıdır. Hastanın cinsiyeti, menopozal durumu, ilacın etki ve olası yan etki potansiyelleri gibi faktörler dikkate alınarak uygun anabolik ya da antirezorptif tedavi seçenekleri gerekli durumlarda hastaya uygun dozlarda verilmelidir.

• Osteomalazi

Vitamin D eksikliği (serum 25OH vitamin D düzeyi <10 ng/mL) ya da reseptör direncine bağlı olarak gelişen ve yeni oluşan organik matriksin mineralizasyon kusuru ile karakterize olan yapısal kemik hastalığıdır. Büyüme döneminde görüldüğünde raşitizm olarak adlandırılır ve bu olgularda uzun kemiklerde eğrilikler ve büyüme bölgelerinde daha belirgin olmak üzere biçim bozuklukları görülebilir. Bu dönemde görülebilen radyolojik bulgular tanı için önemlidir. Bunlar epifiz genişlemesi, epifiz-metafiz bileşkesinde düzensizlik, uzun kemiklerde eğrilikler, klavikula distal uçlarında erozyon, raşitik rozary, looser bölgeleri ve milkman fraktürleridir. Erişkin yaş grubunda ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde, KMY’de azalmanın yanı sıra yaygın kemik ve kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir. Osteomalazide DXA ile KMY ölçümü önerilmez, DXA osteoporoz ve osteomalaziyi ayırt edemez, her iki durumda da KMY azalmış bulunur.

Erişkinlerde rutin vitamin D ölçümü önerilmemekle birlikte yüksek riskli gruplarda ölçüm yapılması önerilir. Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar yaşlılar, güneşe yetersiz maruziyeti olanlar, obezler, koyu cilt rengine sahip olanlar, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlar, travmasız spontan kırık öyküsü, osteoporoz, osteomalazi, hiperparatiroidi, malabsorbsiyon sendromu, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlardır.

Vitamin D düzeyinin değerlendirilmesinde yarı ömrü 2-3 hafta olan serum 25OH vitamin D ölçülmelidir. Yarı ömrü kısa (4 sa.) ve kan konsantrasyonu çok düşük olan 1,25 dihidroksi [(OH)₂] vitamin D ölçümü tanıda kullanılmaz. Vitamin D eksikliği saptanan, 25OH vitamin D düzeyi <20 ng/mL olanlarda yapılması önerilen diğer testler; kanda kalsiyum, fosfor, albümin, alkalin fosfataz, PTH, kreatinin, doku transglutaminaz antikoru ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümüdür.

Günlük vitamin D ihtiyacı yeterli güneşe çıkılması ve balık tüketimini de içeren sağlıklı beslenme ile sağlanabilir. Vitamin D düzeyinin <30 ng/mL olması tedavi gerektirir. 25OH vitamin D düzeyi <10 ng/mL olan, osteomalazi tanısı konanlarda 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU oral yolla vitamin D yüklemesi yapılmalıdır. Sonra günde 800-1.000 IU idame ile devam edilebilir. 25(OH)D düzeyi 10-20 ng/mL olanlarda 800-1.000 IU vitamin D başlanması yeterlidir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/mL olanlarda ise 600-800 IU vitamin D başlanabilir. Yaklaşık 2-3 aylık bir tedavi sonrası hedef düzeylere ulaşamazsa daha yüksek dozlarda verilmesi gerekli olabilir. Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, malabsorbsiyon sendromlarında replasman dozu 2-3 kat fazla olmalıdır. Tedavide hedef, serum 25 OH vitamin D düzeyini 30-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır. İdame doz altında takipler 3-6 ayda bir yapılmalıdır. Kemik sağlığını korumak için bu hastalara vitamin D tedavisi ile birlikte 1.000-1.200 mg/gün kalsiyum verilmelidir. Hiperkalsemi ve

hiperkalsiüri yönünden serum kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi takip edilmelidir. Vitamin D tedavisinde yan etkiler önemlidir. Serumda 25OH vitamin D düzeyi >88 ng/mL olanlarda hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kemik kırık riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastaların tedavileri hedef aralık olan 30-50 ng/mL düzeyine getirilecek şekilde planlanmalı, fazla dozdan kaçınılmalıdır. Hastalar hekim kontrolünde tedavilerini sürdürmelidir.

• Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi paratiroid adenom (%80), hiperplazi (%20) veya neoplazisine (çok nadiren adenokarsinom) bağlıdır. Çoğunlukla sporadiktir. Ailesel vakalar, multipl endokrin neoplazi MEN 1 (%2-4), MEN 2A (daha nadir) ve hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu içinde tanımlanmaktadır. Artan PTH düzeyine hiperkalsemi ve hipofosfatemi eşlik eder. Sekonder hiperparatiroidi ise kan kalsiyum düzeyini düşüren nedenlere ikincil olarak gelişen hipokalsemi ve artan PTH düzeyleri ile karakterize tablodur. Primer hiperparatiroidi genellikle (%50-80) belirtisizdir. Belirti varsa bunlar farklı sistemleri ilgilendirebilir (Tablo 2). Hiperparatiroidide klinik belirti ve bulgular çoğunlukla hiperkalsemi ile ilişkilidir.

Tablo 2. Primer hiperparatiroidide belirti ve bulgular

Etkilenen sistem	Bulgular
Üriner	- Poliüri, polidipsi, böbrek taşı, renal kolik, üremi, renal tübüler asidoz, nefrojenik diyabet insipidus, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı
Gastrointestinal	- Anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit
Kas-iskelet	- Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, osteopeni, osteoporoz
Nörolojik	- Konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, depresyon, hafıza kaybı, psikoz, paranoya, kişilik değişikliği, konfüzyon, koma
Kardiyovasküler	- QT mesafesinde kısalma, bradikardi, hipertansiyon
Diğer	- Keratit, kaşıntı, boyunda kitle

Primer hiperparatiroidide laboratuvarında PTH yüksekliği ile birlikte hiperkalsemi, hipofosfatemi, alkalin fosfataz yüksekliği, hiperkloremik asidoz, klor/ fosfor oranı >40, tübüler fosfor reabsorpsiyonunun azalması, idrarda kalsiyum ve üriner cAMP itrahi artışı görülür.

Primer hiperparatiroidide yaygın osteoklast aktivitesi ve kemik yıkımı görülür. Rezorpsiyon, kortikal kemiklerde daha belirgindir. Radyolojik değerlendirmede falanksalarda subperiostal kemik resorpsiyonu, kafatasında tuz biber görünümü, uzun kemiklerde kemik kistleri ve yalancı tümör görünümü (Brown tümörü) ve diş filmlerinde lamina dura kaybı görülebilir. Kemiklerde kırık riski artmıştır.

Primer hiperparatiroidide tedavi altta yatan nedenin ve hiperkalseminin tedavisidir. Hiperkalseminin medikal tedavisinde kalsiyum düzeyinin yüksekliğine göre oral ya da intravenöz hidrasyon ve diüretik (furosemid) tedavisinden yararlanılır. İhtiyaca göre bisfosfonat, kalsitonin ve vitamin D artışı ile ilişkili hiperkalsemi varsa glukokortikoidlerden yararlanılabilir. Primer hiperparatiroidide biyokimyasal tanının yanı sıra görüntüleme yöntemleri ile adenom, hiperplazi ya da neoplazi araştırılır. Lokalizasyon sağlandıktan sonra cerrahi ile paratiroidektomi uygulanır. Sekonder hiperparatiroidide ise kan kalsiyum düzeyini normale getirecek replasman tedavisi ile birlikte altta yatan nedenin tedavisi önemlidir. Hipokalsemi yapan neden ortadan kaldırıldığında PTH düzeyi normalize olur.

• Renal osteodistrofi

Renal osteodistrofi, kronik böbrek hastalığında görülen mineral ve kemik bozukluklarını ifade eder. Evre 3-5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda görülen kemik yapı ve fonksiyon bozukluğudur. Fosfat retansiyonu, hipokalsemi, aktif vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize mineral metabolizması bozukluğu ve kemik yapısında bozulma ile birlikte vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları bileşenlerinden oluşan klinik tablodur. Klinik ve patolojik bulgular, hiperparatiroidizm ile osteomalazinin karışımı biçimindedir. Hastalığın tanısı ve tedaviye cevabın izlenmesinde serum kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve PTH düzeyi ölçülmelidir.

Renal osteodistrofide tedavide başlıca amaçlar hiperfosfateminin düzeltilmesi ve normal düzeyde tutulması, kalsiyumun normal seviyede tutulması, sekonder hiperparatiroidizmin yönetimi ve normal kemik döngüsünün sağlanmasıdır.

• Paget hastalığı

Osteitis deformans olarak da adlandırılır. İleri yaşlarda ortaya çıkan etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen kemiklerde aşırı yapım ve aşırı yıkım bulgularının birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Paget hastalığında bir veya daha fazla kemik tutulur. Lokal olarak artmış kemik döngüsü ve organize olamamış kemik dokusu ile karakterize kronik bir tablodur. Oluşan kemik, anormal yapıda olup, kolayca eğilebilir ve kırılmalıdır. Radyolojik olarak, litik ve sklerotik lezyonlar aynı anda aynı kemikte görülebilir. En sık tutulan aksiyal iskelet ve pelvis kemikleridir. Başlıca semptom ve bulgular kemik ağrıları, deformiteler, patolojik fraktürler ve sekonder osteoartritir. Bu olgularda tanı konduktan sonra tedavide ilk seçenek intravenöz bisfosfonatlardır (5 mg zoledronat İV). Bunun yanısıra yeterli günlük kalsiyum (1.000 mg) ve vitamin D (1.000-2.000 IU) de verilmelidir.

SONUÇ

Kemiğin yapısal hastalıkları içerisinde en sık görülen yaşam süresinin uzaması ile birlikte osteoporoz olmuştur. Vitamin D eksiklikleri ile ilişkili durumlara da günümüzde oldukça sık rastlanmaktadır. Kemiğin yapısal hastalıkları konusunda riskli gruplarda tanı ve ayırıcı tanıya dikkat edilerek gereken olgularda zamanında ve uygun tedavi verilmeli ve yeterli izlem sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Burns DL. Overview of vitamin D [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
3. Ersoy C, Ersoy A. Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;45(2):219-23. doi: org/10.32708/uutfd.529506.
4. Ersoy C. Osteoporoz. İç: Heper C, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2018-2019 Dönem Kitabı. Meslek Sevgisi. Bursa: Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.; 2019:76-89.

5. Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):203-10. doi: 10.4103/2230-8210.109659.
6. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al; Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949-55. doi: 10.1007/s00198-011-1655-5.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2020. 15. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:1-228.

94. BÖLÜM

TİROİD NODÜLÜ-NODÜLLÜ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Erdinç Ertürk

TİROİD NODÜLÜ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Tiroid bezinde saptanan tümörlere çok sıklıkla benign olması nedeni ile tiroid nodülü adı verilmektedir. Toplumda çok sık karşılaşılan bir sorundur. Toplum taramalarında palpasyon ile %3-5 oranında, ultrasonografi ile taramalarda ise %20-35 oranında saptanmaktadır. Kadınlarda görülme olasılığı erkeklere göre 5 ila 8 kat daha sıktır. Yaş ilerledikçe hem kadında hem erkekte görülme olasılığı artar. İyot eksikliği olan toplumlarda daha sık görülür. Tiroid nodülüne otopsi çalışmalarında %50 oranında rastlanmıştır.

TİROİD NODÜLLÜ BİR HASTADA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tiroid nodüllerin büyük çoğunluğu benign, %3-5 kadarı maligndir. Malign olanlar az oranda görülse de ayırt edilmeli ve uygun şekilde tedavisi düzenlenmelidir. Tiroid kanserlerinde önerilen cerrahi tedavi tüm nodülü hastalara uygulanırsa çok sayıda gereksiz operasyon ve operasyona bağlı komplikasyon ile karşılaşılır. Bu nedenle operasyon malignite tanısı kesinleşmiş veya yüksek olasılıklı nodüllü hastalara yapılmalıdır. Benign lezyonların izlenmesi genellikle yeterlidir. Nodüllü bir hastayı değerlendirirken göz önüne alınması gereken diğer bir konu nodülün toksik olup olmamasıdır. Toksik nodüllü hastalarda tirotoksikoz tedavisi gerekli olur. Tedavi kararında göz önüne alınması gereken diğer bir önemli başlık da nodülün çevre dokulara yaptığı baskı ile hastaya rahatsızlık verip vermediğidir. Tiroid nodüllerinde medikal tedavilerle nodülün küçültülebilmesi pek mümkün olmadığından baskı semptomu olan hastalarda sıklıkla cerrahi tedavi önerilebilmektedir.

TANI

• Anamnez ve fizik muayene

Tiroid nodüllü bir hastada anamnez ve fizik muayene özellikleri malign benign ayırımında çok fazla fikir veremez. Tiroid kanserleri her yaşta görülebilir. Hastanın yaşı ayırıcı tanı için önemli bir parametre değildir. Tiroid kanserleri kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görülür. Ancak tiroid nodülü kadınlarda çok daha sık (5-8 kat) görüldüğü için nodülü bir hastanın erkek olması malignite olasılığını biraz daha artırır.

Tiroid dokusu radyasyona en hassas dokulardan birisidir. Radyasyona maruz kalan hastalarda 10-15 yıl sonra tiroid kanseri gelişme olasılığı artar. Çernobil sonrası bölgede yıllar içerisinde en çok artan kanserlerden birisi tiroid kanseridir. Boyuna lokal olarak eksternal radyasyon uygulanan hastalarda da yıllar sonra tiroid kanseri gelişebilir. Bu nedenle Hodgkin lenfoma gibi bir nedenle daha önce boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda tiroid nodülü ile saptanırsa malignite olasılığı daha fazladır.

Anamnezde dikkat edilmesi gereken diğer husus bazı tiroid kanserlerinin ailesel geçiş özelliği olmasıdır. Tiroid medüller kanser hastalarının bazılarında ailesel geçiş riski yüksektir. Medüller kanser tanısı konulan tüm hastalarda ailesel geçiş özelliğini gösteren RET-protoonkogen genetik analizi yapılır. Tiroid nodüllü hastalarda medüller kanser olasılığı nedeni ile aile anamnezi sorgulanmalıdır.

Tiroid nodüllü hastanın fizik muayene özellikleri çok sıklıkla benign malign ayırıcı tanısı için fazla fikir vermez. Tiroid kanserli hastalar genellikle ötiroidiktirler. Nodülün büyük veya küçük olması malign benign olasılığını göstermede yardımcı değildir. Nodülün palpasyonla düzensiz yapıda olması, çevre dokulara yapışık olması, hızlı büyümüş olması gibi özellikler var ise malignite göstergesi olabilir. Ancak çoğu malign nodülde bu bulgular görülmez. Malign nodüllerde fizik muayene bulgusu çok sıklıkla sadece ele gelen tiroid nodülüdür. Servikal şüpheli lenfadenomegali saptanması nodüllü bir hastada tiroid kanseri olasılığını artırır.

• Laboratuvar

Malign benign ayırımında biyokimyasal testlerin de çok fazla yararı olmaz. Serum tiroglobulin seviyesi tiroid papiller ve foliküler kanser tanısı almış ve tedavi altındaki hastalarda rekürrens ve yayılımı göstermede kullanılan hassas bir tümör belirteçidir. Ancak nodüllü bir hastada nodülün malign veya benign olduğunu göstermede hassas bir yöntem değildir. Tiroid bezinin pek çok hastalığında serum tiroglobulin seviyesi çok yüksek saptanabilmektedir. Ayırıcı tanıda hassasiyeti çok düşük olması nedeni ile nodüllü hastanın değerlendirmesinde serum tiroglobulin ölçümü yapılmamalıdır. Medüller tiroid kanserli hastaların izleminde kullanılan serum kalsitonin ölçümü de ayırıcı tanıda hassasiyeti çok düşüktür. Nodüllü hastaya yaklaşımda kullanılmamalıdır.

Nodüllü hasta değerlendirmesinde yapılması gereken biyokimyasal değerlendirme serum TSH ölçümüdür. Serum TSH seviyesi hastada hem hipotiroidi hem hipertiroidi tanısı için oldukça hassas bir yöntemdir. Nodüllü bir hastada klinik bulgu olmasa bile tiroid disfonksiyonunu saptamak için serum TSH düzeyinin ölçülmesi gerekir. Serum TSH seviyesi baskılı olduğu durumlarda nodülün toksik olma olasılığı artar. Bu yönü ile serum TSH ölçümü nodülün malign benign ayırıcı tanısını yapmada katkısı olur.

• Tiroid sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin hem morfolojisi hakkında, hem de fonksiyonu hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Radyasyon etkisi çok düşük olması nedeni ile yaygın olarak iyot-131 yerine teknesyum-99 ile uygulanır. Damardan verildikten bir süre sonra tiroid üzerinde gamma kamera ile tarama yapılır. Tiroid bezindeki aktivasyon alanlarının görüntüsü elde edilir. Tiroid parankimindeki aktivasyon değişikliği ve nodülün aktivasyon durumu gözlenir. Nodüllü bir hastada tiroid nodülünün aktif olduğu saptanırsa nodülün benign olduğuna karar verilir. Yapılan araştırmalar tiroid nodüllerinin yaklaşık %3-5 kadarının toksik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tiroid sintigrafisi tüm nodüllü hastalarda değil nodülün toksik olma olasılığı olan hastalarda yapılması önerilir. Serum TSH ölçümü bu anlamda yol göstericidir. Serum TSH seviyesi baskılı olarak saptanan nodüllü hastalarda tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodül sıcak ise tiroid biyopsisi yapılmasına gerek olmaz. Nodülün soğuk veya ılık (parankim ile aynı aktivitede) olması malign benign ayırımında fazla fikir vermez.

• Tiroid ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi tiroid nodülünün morfolojisini göstermede en hassas yöntemdir. Öncelikle tiroid nodülünün tiroidin diğer patolojilerinden ve ekstratiroidal kitlelerden ayırt edilmesini sağlar. Nodüllerin sayısını ve boyutlarını tam olarak değerlendirmemizi sağlar. Nodülün malignite olasılığını yüksek hassasiyette gösterir. Uzman kişilerin yaptığı ultrasonografik değerlendirmelerle nodülün benign malign ayırımı %70-80 oranında hassasiyette yapılabilmektedir (Tablo 1). Bu avantajları ile tiroid nodülü saptanmış tüm hastalar ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Nodülün belirgin hipoekoik olması, nodül sınırlarının düzensiz olması, nodül içerisinde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül içi vasküler yapının (kanlanmanın) fazla olması ve nodülün yusuvarlak veya yüksek elipsoid olması malign olma olasılığını anlamlı şekilde artırır. Ayrıca malign olma olasılığı yüksek bölgesel lenf bezi saptanması nodülün malign olma olasılığını artırır. Buna karşın nodülün pür kistik olması, spongiöz (süngerimsi) olması, ekojenitesinin artmış olması, sınırı net ve periferinde ince halosu olması nodülün benign olma olasılığını artırır.

Tablo 1. Tiroid ultrasonografisi ile nodüllerde benign ve malign özellikler

Malign özellikler
<ul style="list-style-type: none">• Nodülün belirgin hipoekoik olması• Nodül sınırlarının düzensiz olması• Mikrokalsifikasyon varlığı• Nodül içi vasküler yapının (kanlanmanın) fazla olması• Yusuvarlak veya yüksek elipsoid nodül olması• Birlikte şüpheli lenfadenopati varlığı
Benign özellikler
<ul style="list-style-type: none">• Kistik nodül• Spongiöz (süngerimsi) nodül• Nodülün ekojenitesinin artmış olması• Sınırlı çok belirgin ve ince halosu olan nodül

• Tiroid ince iğne biyopsisi

Nodülün toksik olduğu gösterilmiş ise veya ultrasonografik özellikleri ile benign olduğuna karar verilmiş ise biyopsi yapmadan izleme alınabilir. Bunlar dışındaki nodüllere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yaparak nodülün benign veya malign olduğu gösterilmelidir. Hasta sırtüstü, başı fleksiyonda yatırılır. Lokal anestezi şart değildir. Ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Ultrasonografik görünümüne göre şüpheli nodülden yapılmalıdır. İnce iğne ile nodül içine girilerek enjektörle aspirasyon yapılır. Sitolojik bir tetkiktir.

Tiroid nodüllü hastaya yaklaşımda ince iğne aspirasyon biyopsisi altın standart tetkik olmakla birlikte yetersiz olabilecek durumlar vardır. Öncelikle biyopsi yapan hekimin ve preparatı değerlendiren patologun bu konuda tecrübeli olması gerekir. Biyopsi herhangi bir nodülden değil ultrasonografik özelliklerine göre şüpheli nodülden yapılmalı ve değerlendirme için yeterli materyal alınabilmelidir. Sitolojik tetkik olduğu için patologun sitoloji konusunda deneyimli olması gerekir. İyi merkezlerde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının sensitivite ve spesifite oranları %90 civarındadır.

Biyopsi raporlarında yüksek olasılıkla benign ve malign tanıları dışında tanımlar da raporlanabilmektedir. Biyopsiyi yapan kişinin tecrübesine bağlı olarak değişen oranlarda “yetersiz materyal” raporu ile karşılaşılabilmektedir. Bu durumda genellikle biyopsinin tekrar

edilmesi gerekir. Tiroid biyopsi sonucu olarak tam olarak ayırdedilemeyecek bazı sitolojik özellikler “önemi belirsiz atipi” veya “önemi belirsiz foliküler lezyon” olarak raporlanabilmektedir. Bu lezyonlarda gözlenen sitolojik değişiklikler kesin tanı koydurucu özellikler göstermezler. Yapılan araştırmalar önemi belirsiz atipi olarak raporlanmış hastalarda %6-18 oranında, önemi belirsiz foliküler lezyon olarak raporlanmış hastalarda %10-40 oranında malignite bildirmiştir. Bu hastalarda klinik özelliklerine göre hekim takip ve tedavisine karar verir.

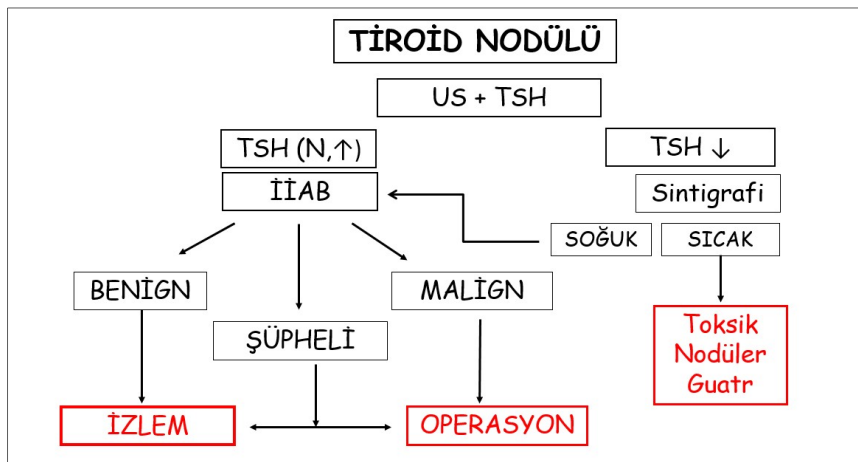
Tablo 2. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi gerektirmeyen tiroid nodülleri

<ul style="list-style-type: none"> • Toksik nodüller • Pür kistik nodüller • Spongioz nodüller • Malignite şüphesi düşük 1.5-2 cm'den küçük nodüller
--

TİROİD NODÜLÜNDE KARAR

Tiroid nodüllü hastada yapılan değerlendirme sonucunda malignite olasılığı yüksek hastalar opere edilmelidir. Operasyon tipi sıklıkla total tiroidektomi olmakla birlikte seçilmiş hastalarda lobektomi gibi farklı tip operasyona karar verilebilir. Malignite olasılığı düşük hastalar genellikle izleme alınırlar. Nodül çok büyük ve hastayı rahatsız edecek düzeyde baskı semptomları oluşturuyorsa, hasta estetik olarak nodülün görüntüsünden rahatsız oluyorsa nodül benign olsa bile hasta bilgilendirilerek cerrahi önerilebilir.

Toksik adenomların önce medikal tedavi ile ötiroidik hale getirilmesi gerekir. Ötiroidik hale getirildikten sonra kalıcı ötiroidi sağlamak amacı ile cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi uygulanması gerekir. Hastanın özelliğine göre cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisinden hangisinin uygulanacağına hasta bilgilendirilerek karar verilir.



Şekil 1. Tiroid nodüllü hastaya yaklaşım algoritmi.

BENİGN TİROİD NODÜLÜ İZLEMİ

Benign olduğuna karar verilen ve izleme alınan tiroid nodüllü hastalarda genellikle sadece tiroid fonksiyonları ve ultrasonografik değerlendirme yeterlidir. Nodüllerin boyutunu küçültecek veya büyümeyi durduracak etkin medikal tedavi yoktur. Eski yıllarda sıkça kullanılan L-tiroksin ile TSH baskılama tedavisinin uzun dönem sonuçlarında etkinliğinin

minimal olduğu, osteoporoz ve kardiyak aritmi riskini artırabildiği gösterildiğinden günümüzde önerilmemektedir (Tablo 3). Nodüller yıllar içerisinde genellikle stabil kalırlar ve herhangi bir tedavi gerekli olmaz. Büyüdüğü saptanan nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisinin tekrarlanması gerekir. Malignite riski saptananlarda veya büyümesine bağlı olarak baskı semptomu oluşturan nodüllerde operasyon düşünülmelidir. Nodülde otonomi saptanması durumunda radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi önerilmelidir.

Tablo 3. TSH baskılama tedavisinde karşılaşılabilen sorunlar

- Nodül boyutunda küçülme nadiren sağlanır
- Etkinlik yüzdesi düşüktür
- TSH süpresyonu hedef seviyesi kesin değildir
- Bırakıldığında yüksek oranda relaps görülür
- Kardiyak taşiaritmi riski vardır
- Uzun dönemde osteoporoz riski olur
- Etkin maliyet belirsizdir

KAYNAKLAR

1. Tiroid kanserleri ve diğer tümörleri. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnaaat Sanayi ve Ticaret A.ř. (Türkiye Klinikleri); 2020:163-213.

GİRİŞ

Tiroiditler, farklı nedenler ve patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan (otoimmün, enfeksiyon, travma gibi) tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden ve folikül hücrelerinin hasarına neden olan bir grup hastalıktır. Hasar çoğu immün aracılıkla olduğu düşünülen farklı etiyolojilerle meydana gelse de folikül yıkımı karakteristik özellikleridir. Folikül hasarına bağlı olarak tiroid bezinde foliküllerde depolanmış olan tiroid hormonlarının açığa çıkması ile önce geçici bir tirotoksikoz ve daha sonra depolanmış hormonların tükenmesi nedeniyle hipotiroidiye neden olabilirler. Tipik seyrinde önce 2-3 hafta süren tirotoksikoz tablosu daha sonra normal tiroid fonksiyonlarını takiben hipotiroidi ve iyileşme sonrası tiroid fonksiyonlarında normalleşme görülür. Ancak bazı hastalarda hipotiroidi kalıcı olarak devam edebilir. Tiroid testleri açısından çoğu hastada tirotoksikoz dönemi olmasına rağmen tirotoksikozun klinik bulguları birçok hastada görülmeyebilir. Klinik pratikte tiroiditler sık karşılaşılan durumlardır ancak spesifik semptomların olmaması nedeniyle tanıda gecikmeler olabilir. Örneğin ağırlı tiroiditler tonsillit tanısı ile birçok farklı tedavi görmüş olabilirler.

Tiroiditleri ağırlı ve ağrısız tiroiditler olarak ayırabiliriz. Bu bölümde boyunda kitle etkisi veya akut başlayan tiroid fonksiyon bozukluğu ile karakterize inflamasyonla seyreden tiroid hastalıklarına yer verilecektir.

Erişkinlerde çok yaygın olarak görülen ve tiroidte uzun süreli inflamasyon, tiroid atrofisi ve hipotiroidi ile seyreden kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) konunun dışında bırakılmıştır ve hipotiroidi bölümünde ele alınacaktır.

Aynı şekilde başlangıçta inflamasyon olabildiği halde daha çok tiroid hiperplazisi ve hipertiroidi (tiroid bezinin fazla hormon üretmesi sonucunda gelişen tirotoksikoz durumu) tablosu ile karakterize ve otoimmün tiroiditin diğer formunu teşkil eden Graves hastalığına da bu bölümde yer verilmeyecek olup hipertiroidi bölümünde ele alınacaktır.

• Ağırlı tiroiditler

- Subakut granülatöz tiroidit (SAT)
- Enfeksiyöz tiroidit
- Radyasyon tiroiditi
- Travma ve palpasyona bağlı tiroidit

• Ağrısız tiroiditler

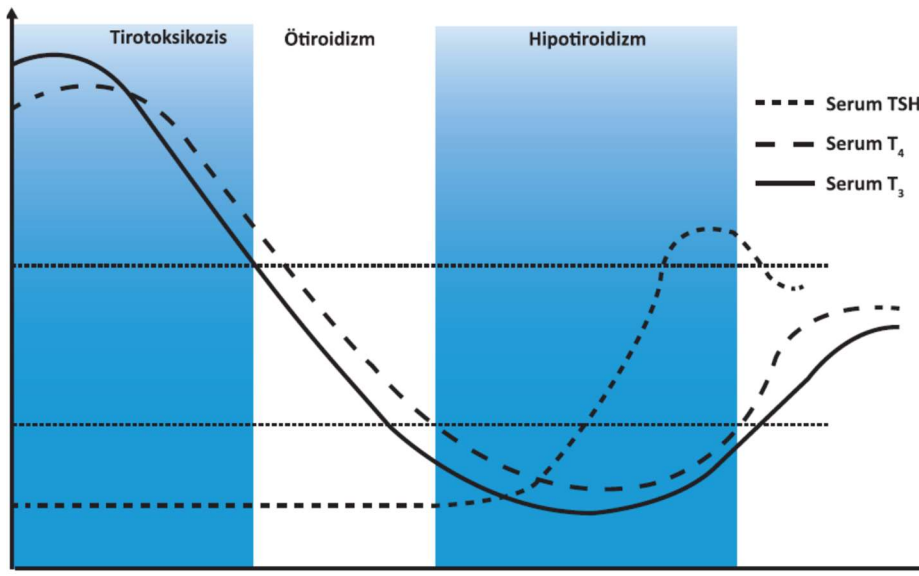
- Subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit)
- Postpartum tiroidit
- İlaça bağlı tiroidit
- Fibröz tiroidit (Riedel's tiroiditi)

• Subakut granülatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)

SAT, boyunda ağrıya yol açan tiroiditler içinde en sık görülen durumdur. Subakut nonsüpüratif tiroidit, granülatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi veya migratuvar tiroidit gibi farklı isimlerle de bilinmektedir.

Hastalık, ilk kez 1904 yılında Fritz De Quervain tarafından tanımlanmış olup tiroidde dev hücrelerin ve granülomların görülmesi tipik patolojik bulgular olarak bilinmektedir. Tiroid bezinin nonsüpüratif inflamasyonu ile karakterizedir. Kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha sık olarak görülmektedir. Genç erişkin ve orta yaşta daha sık görülür, kesin mevsimsel varyasyon saptanamamakla birlikte yaz aylarında vakalarda artış gözlenmektedir. Genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonunu sonrasında görülmekte ayrıca HLA-B35 doku antijeni pozitif olan kişilerde daha çok görülmekte ve bu nedenle genetik yatkınlık ta oluşumunda söz konusudur. Hastalığın insidansı 5/100,000 civarında bildirilmektedir. Ancak tanı konmamış hafif olgular düşünüldüğünde daha sık rastlanan bir durum olduğu söylenebilir.

Hastaların önemli kısmında önceki 2-8 hafta içinde geçirilmiş bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. SAT'ın viral enfeksiyon veya sonraki dönemde immün aracılı oluşan bir inflamatuvar reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Coxackie virüs, kabakulak, kızamık, adenovirüs enfeksiyonu ile birliktelik sıktır. H1N1 virüsünden sonra, influenza aşısı sonrasında ve pandemi döneminde COVID-19 enfeksiyonu sonrasında SAT vakaları bildirilmiştir. HLA-B35 molekülüne bağlanan viral antijenlerin sitotoksik T hücrelerini aktive ederek tiroid foliküllerinde hasar oluşturduğu ve buna bağlı inflamatuvar hastalığın meydana geldiği ileri sürülmektedir. Ancak otoimmün tiroiditlerden farklı olarak burada inflamatuvar reaksiyon kendini sınırlamakta ve kronik tiroidit oluşmamaktadır. Patojenez, 3 farklı dönem görülür (Şekil 1).



Şekil 1. SAT ve sessiz tiroiditte tiroid fonksiyonlarındaki değişimler (TEMĐ Tiroid kılavuzundan alınmıştır.).

Tiroglobulin, T4 ve iyodize tiroglobulin fragmanları folikül dekstrüksiyonu sonucu dolaşıma salınır. Serum T4 düzeyleri de artar, TSH baskılanır, tiroid hormon sentezi durur, bu dönemde radyoaktif iyod uptake'i (RAIU) azalmaktadır. Depo hormonların tükenmesi ile T4 düşer ve

TSH artar. Dekstrüksiyonun durması, artan TSH ile RAIU'ü bir süre için normal veya üzerinde olabilir. Boşalan hormon depoları yerine konur. Sonuçta T3, T4 ve TSH normal sınırlara gelir. Bu süreçlerin süresi değişken olsa da ve tedaviye başlamakla etkilense de genellikle ortalama bütün fazlar bir ay, hastalığın toplam süresi 2-3 ay civarında düşünülebilir.

– **Klinik bulgular ve tanı:** Başlangıçta boyun ön orta bölümünde şiddetli ağrı ve hassasiyet en başlıca bulgudur ve çoğu zaman hastanın enfeksiyöz nedenler düşünülerek (tonsillit, farenjit vb.) antibiyotik tedavi almasına ve tanıda gecikme olmasına neden olur. Boyundaki ağrıya çoğunlukla ateş, halsizlik, miyalji gibi üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı düşündürecek bulgular eşlik eder. Buna karşın tiroid bezi difüz olarak (bazen tek taraflı) büyümüştür. Palpasyonla aşırı hassasiyet hemen farkedilir. Hasta palpasyon sırasında irkilebilir. Çoğunlukla tiroid difüz olarak iki taraflı tutulur ancak bazen tek lobta tutulumla başlayıp daha sonra genişleyebilir veya tek lobta düzelirken diğer loba geçebilir. Tiroid fonksiyon testleri açısından hastaların çoğunda geçici tirotoksikoz tablosu olmasına rağmen tirotoksikozun klinik bulguları hastaların sadece yarısında saptanabilir. Hipertiroidi semptomları çoğunlukla hafif düzeydedir. Buna karşın ilerleyen dönemlerde de halsizlik, cilt kuruluğu, kabızlık gibi hipotiroidi bulguları görülebilir. Tipik klinik seyir tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir. Hastaların %10'unda kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

Hastaların hemen hepsinde başlangıçta tirotoksikoz mevcuttur. Graves tirotoksikozundan farklı olarak T3 düzeyinde orantısız yükseklik beklenmez. RAIU düşük seviyededir. Tiroglobulin (Tg) yüksektir, ancak genellikle tanı için ölçümü gerekmez. Tiroid otoantikoları kronik tirodit zemininde gelişen hastalar dışında genelde negatiftir. Sedimentasyon hızı genellikle 50 ve hatta 100 mm/sa. üzerindedir. CRP genellikle yüksektir. Klinik ve laboratuvar bulguları tanı için genelde yeterlidir. Atipik durumlarda bazen tiroid sintigrafisi destekleyici olabilir. Tiroidde tutulum bazal aktiviteye yakın ve heterojendir. Tiroid ultrasonografisinde ise inflamasyondan etkilenen ve ağrılı bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcuttur. Bez vaskülaritesinin Graves'ten farklı olarak artmadığı görülür.

Tanısı aslında çok ta zor olmayan hastalıkta buna rağmen karmaşa ve gecikmeler yaşanmaktadır. Boyundaki ağrı nedeniyle daha çok ASM, KBB ve enfeksiyon polikliniklerinde ayaktan başvuru sonucunda 1-2 hafta gereksiz antibiyotik tedavisi uygulanabilmekte ve geçmeyen şikayetler nedeniyle hastalar anksiyöz hale gelebilmektedir. SAT ile ayırıcı tanıda Hashimoto tiroiditinin erken evresi (ağrı hafiftir, inflamasyon bulguları eşlik etmez), piyojenik tiroiditler (immünsüprese hastada ve daha çok apse oluşumuna bağlı lokal bulgular), tiroid nodüllerinde akut hemoraji (ultrasonografik olarak ayrılabilir), difüz tiroid tutulumu yapan anaplastik tiroid karsinomu veya tiroid metastatik tutulumları da ağrıya sebep olarak SAT ile karışabilir.

– **Tedavi:** ASA (2.600 mg/gün) veya NSAİİ (ibuprofen 1.200-3.200 mg/gün) ile tedaviye başlanabilir. 2-3 gün içinde semptomlar düzelmezse kesilerek glukortikoid tedavi (prednizolon 40 mg/gün) başlanmalıdır. Steroid başlanmasını takiben 1-2 gün içinde semptomlar da iyileşme olur, olmazsa tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Ağrı şiddetli ise doğrudan steroid başlanabilir. Hipertiroidi semptomları için beta bloker (propranolol 40-120 mg veya atenolol 25-50 mg) verilebilir. Hipotiroidik fazda TSH >10 veya hastalar semptomatikse 50-100 mcg dozlarında levotiroksin 6-8 hafta verilir. Sonrasında levotiroksin kesilerek, 4-6 hafta sonra tekrar değerlendirme yapılarak kalıcı hipotiroidi gelişmediğinden emin olunmalıdır.

Hastaların %20'sinde steroid tedavi kesildikten sonra nüks görülebilir ve bu durumda glukokortikoid tedaviye tekrar başlanabilir. Hastaların bazılarında, özellikle sık nüksler yaşanmışsa anksiyete gelişebilir ve bunu boyunda ağrı, yumruk vs. gibi tanımlayarak klinisyeni yanıltabilirler. Yeterli tedaviye rağmen sık tekrarlayan hastalar için cerrahi tedavi nadiren gerekebilir.

• Enfeksiyöz tiroiditler

Süpüratif veya akut tiroidit olarak ta adlandırılır. Viral etiyolojiler dışında daha çok bakteriyel ajanlarla oluşur. Kanlanması çok iyi olan tiroid dokusu normal kişilerde enfeksiyonlara oldukça dirençlidir. Bu nedenle enfeksiyöz tiroidit daha çok immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde görülebilir. İİAB sonrası nadiren vaka bildirimleri vardır. Çoğunlukla etken gram pozitif mikroorganizmalardır. Genellikle tek taraflı boyunda ağrı, hassasiyet, fluktuasyon veren tek taraflı şişlik ile kendini gösterir. Enfeksiyon, tiroid içinde apse oluşumuna neden olur. Ateş, halsizlik, enfeksiyon bulguları mevcuttur. Tiroid fonksiyonları genelde normal bulunur. Destrüksiyona bağlı tirotoksikoz çok erken ve kısa sürelidir. Tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte ultrasonografide apse formasyonunun görülmesi ile konur. Tiroid ultrasonografisi, subakut tiroidit (yaygın heterojenite ve düşük yoğunluklu vasküler akış) ve enfeksiyöz tiroiditi (apse) ayırmada ince iğne aspirasyon biyopsisi (enfeksiyöz tiroiditte bakteriyolojik muayenede mikroorganizmanın görülmesi/üretilmesi, subakut tiroiditte multinükleer dev hücreli granülomların görülmesi) kadar başarılıdır.

Aspirasyon ve materyalde kültür antibiyogram yapılması kesin tanıyı sağlar ve tedaviye yardımcı olur. Ancak kültür antibiyogram sonucu beklenmeden geniş spektrumlu stafilkokları kapsayan antibiyotiklerle tedaviye başlanmalıdır. Cerrahi drenaj tedaviye yardımcı olabilir. Fistül ve/veya anatomik problemler varlığında cerrahi girişim gerekir. Kalıcı hipotiroidi oluşumu riski mevcuttur.

• Radyasyon tiroiditi

Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif iyod (RAI) alan hastalarda, tedaviden 5-10 gün sonra gelişen, tiroidde ağrı ve hassasiyete neden olan bir durumdur. Sık görülmemektedir ancak hafif olgular saptanmıyor olabilir. Graves hastalarında toksik nodüllerden farklı olarak RAI tüm bez tarafından tutulacağı için destrüksiyon daha fazla olabilir. Çoğunlukla 2-3 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Geçici olarak tedavi sonrası Graves hastalarında tirotoksikozda artış olabilir bu yüzden özellikle yaşlı graves hastalarında RAI tedavisi dikkatli verilmelidir. Antitiroid ilaç kullanmış olan hastalarda olasılık azalır. Semptomatik hastalarda ağrı için NSAİİ (nadiren glukokortikoid tedavi gerekebilir) tirotoksikoz semptomları için beta bloker verilebilir.

• Palpasyon veya travma ile indüklenen tiroidit

Sert tiroid palpasyonu, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), boyun veya paratiroid cerrahisi sırasında, travmaya bağlı tiroidit gelişebilmektedir. Geçici boyun ağrısı, hassasiyet ve kısa süreli tirotoksikozu neden olabilir. Şiddetli olgular çok nadir olarak bildirilmiştir. Bir iki ay içinde spontan düzelme görülür, tedavi radyasyon tiroiditinde olduğu gibi semptomatiktir.

Tablo 1. Ağrılı tiroiditlerde özellikler

	Subakut tiroidit	Enfeksiyöz tiroidit	Radyasyon tiroiditi	Travmatik tiroidit
Ağrı	Şiddetli, iki taraflı	Tek taraflı, lokalize	Hafif	Hafif
USG	Dağınık hipoeoik alanlar	Apse	Heterojen görünüm	Heterojen görünüm
Sintigrafi	RAIU belirgin azalmış	RAIU azalmış	RAIU azalmış	RAIU azalmış
Anamnez	Viral enfeksiyon öyküsü	İmmünsüpresyon	RAI öyküsü	Cerrahi, İİAB, travma öyküsü
Klinik seyir	3 evre	Hafif hipertiroidiyi takip eden iyileşme	Hafif hipertiroidiyi takip eden iyileşme	Hafif hipertiroidiyi takip eden iyileşme
ESH/CRP	Yüksek	Yüksek	Normal	Normal

USG: ultrasonografi, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.

• Sessiz tiroidit

Ağrısız sporadik tiroidit, subakut lenfositik tiroidit olarak ta bilinmektedir. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte T hücre kökenli otoimmün destrüktif tiroid hasarının olduğu ve kendini sınırlayabilmesi nedeniyle kronik otoimmün tiroiditten ayrılan (Kronik otoimmün tiroiditin varyantı olarak kabul edilmektedir.) bir tiroidit olarak bilinmektedir. Birçok hastada anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-Tg antikorlar yüksektir, tiroid otoimmünitesi ile ilgili aile öyküsü vardır, yıllar içinde kronik otoimmün tiroidit gelişebilir. Kadınlarda daha sık görülür ve HLA-DR3 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Genellikle, tiroid fonksiyonlarında subakut granülomatöz tiroiditte olduğu gibi 3 fazlı bir gidiş görülür (Şekil 1). Birinci fazda, tiroiddeki foliküler hasara bağlı olarak depolanan tiroid hormonları dolaşıma sızar ve tirotoksik bir dönem görülür. Birinci fazı takip eden dönemde, depo tiroid hormonların tükenmesi ve hasarlı tirositlerin yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyememesi nedeni ile kısa süreli ötiroidizm sonrası hipotiroid faz ortaya çıkar. Sıklıkla da tiroid foliküler yapının düzelmesi ve tirosit fonksiyonlarının yeniden kazanımı ile ötiroidizm tekrar sağlanır. Bu üç fazlı gidişat aylar içerisinde tamamlanır (3-6 ay).

Hafif-orta derecede bir tirotoksikoz ve buna bağlı hafif bulgular vardır, ağrı da olmadığı için daha çok tanı alamadan geçirilebilmektedir. Bazen başka nedenle veya rutin yapılan tetkikler sırasında tanı konabilir. Hastaların %5-20'de klasik seyir gözlenir. Tiroid bezi ağrısızdır, hafif difüz büyüme mevcuttur. Hastaların %10'da klasik seyir yıllık aralarla tekrarlayabilir.

Tanı klinik, laboratuvar bulguları ve tiroid sintigrafisi ile konulmaktadır. Semptomları 2 aydan kısa süredir olan, hafif difüz guatrı olan hipertiroidik hastalarda düşünülmelidir. RAIU'ü düşük olan hastalarda birkaç hafta sonra tiroid fonksiyon testleri (TFT) tekrarlanmalı, tiroid fonksiyonlarının normaleştiği görülerek tanı teyit edilmelidir. Hafif seyirli Graves hastalığında da bu durumun görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Tirotoksik fazda yakalanırsa antitiroid tedavi veya hipotiroid fazda gerekmedikçe tiroid hormon tedavisi verilmesinden kaçınılmalıdır. Kendi kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu için tedavisiz izlenebilir. Tirotoksikoz bulguları fazla olduğunda beta bloker verilebilir. TFT 4-8 haftada bir değerlendirilmeli, tirotoksikozun düzeliş hipotiroidinin başladığı saptanmalıdır. TSH >10 olduğunda veya semptomatik hipotiroidili hastalarda levotiroksin (50-100 mcg) başlanmalıdır. 3-6 ay sonra levotiroksin kesilmeli ve hipotiroidinin kalıcı olup olmadığı değerlendirilmelidir. İyileşme olduktan sonrada kronik otoimmün tiroidit riski devam ettiğinden periyodik takip önerilmektedir. Hastaların >%20'sinde kalıcı hipotiroidi gelişmektedir.

• Postpartum tiroidit

Sessiz tiroiditin doğumdan sonra 1 yıl içinde görülen bir varyantıdır. Öne sürülen patofizyolojik değişiklikler benzerdir ancak bu hastalarda gebelik nedeniyle oluşan immünsistem değişiklikleri patofizyolojide rol oynamaktadır. Doğum dışında spontan veya indüklenmiş düşüklükler sonrasında da görülebilir. Genel popülasyonda prevalans %7-8, tip 1 diyabetik kişilerde %25 olarak bildirilmiştir. Postpartum tiroidit öyküsü olanlarda, anti-TPO (+) olanlarda risk yüksek (yaklaşık 27 kat fazla), sigara kullanan, emzirmeyen kadınlarda sık görülmektedir. Gebelik öncesi ve gebelikte tiroid disfonksiyonu olmayan bir kişide doğum sonrası oluşan tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunda düşünülmelidir.

Sessiz tiroidite benzer bir kliniğe sahiptir. Hastaların yaklaşık %20-30'unda klasik seyir görülür, %20-40'ında sadece tirotoksikoz, %40-50'sinde sadece hipotiroidi görülebilir. Tiroid bezi, hafif difüz büyük ve ağrısızdır. Postpartum hipotiroidi süt miktarını azaltabilir. Doğum sonrası tiroidit semptomlarının birçoğu yanlışlıkla emzirmeye veya yeni doğmuş bir çocuğa sahip olma stresine atfedilir, normal doğum sonrası kadınların çoğunda yorgunluk, enerji kaybı ve kaygı bozukluğu gibi semptomlar vardır, bu da tiroid fonksiyon bozukluğunun tanınmasını zorlaştırır. Postpartum dönemde hipertiroidi ve hipotiroidi semptomları genellikle lohusalık hali olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tanı gecikmektedir. Hastaların %60-85'inde anti-TPO (+) bulunur. Semptomu olan kişilerde veya riskli kişilerde doğumdan sonra 3-6 ay içinde TFT ile taranmalıdır.

Ayrıcı tanıda daha nadir olarak görülse de doğum sonrası aktive olabilen Graves hastalığından ayırımı önemlidir. Ayrıcı tanıda en faydalı olabilecek sintigrafik inceleme laktasyon döneminde yapılamamaktadır. Postpartum Graves prevalansı %0.2 civarındadır. Graves hastalığında guatr daha belirgindir, orbitopati bulguları olabilir. TSH reseptör antikoru (TRAb) ve ultrasonografide tiroid kanlanma özellikleri ayırıcı tanı için gerekebilir.

Birçok hastada tedavi gerekli değildir. TFT 4-8 haftada bir olacak şekilde takip edilmelidir. Tirotoksikoz semptomları belirgin olduğunda beta bloker (tercihan propranolol) verilebilir. Hasta hipotiroidik dönemde semptomatikse veya TSH >10 ise levotiroksin (50-100 mcg/gün) başlanabilir. Daha sonra kesilerek kalıcı hipotiroidi değerlendirilmelidir. Hastaların %30'unda hipotiroidi kalıcıdır (özellikle anti-TPO düzeyi yüksek veya başlangıç TSH >50 ise). İyileşme olan kişilerde de ilk 5-10 yılda yıllık kontrol önerilmektedir.

• İlaça bağlı tiroiditler

Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde kullanılan interferon alfa (IF- α) antitiroid antikorumun gelişmesine ve tiroidit gelişimine neden olur. Tedavi başlanan hastalarda TFT takip edilmelidir. Hastaların %5 ila %10'unda ağrısız tiroidit, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı gelişebilir. İnterlökin-2 (İL-2), metastatik tümörler ve hematolojik malignitelerde kullanılır ve hastaların %2'sinde ağrısız tiroidite neden olur. Son yıllarda kullanımı giderek artan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) diferansiye tiroid karsinomları ve medüller tiroid karsinomu dahil bir çok malign hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Çoğunlukla hipotiroidiye neden olabilirken bu ilaçlar bazı olgularda destrüktif sessiz tiroidite de neden olabilmektedir.

Amiodaron kardiyak aritmilerde kullanılan bazen hayati öneme sahip olan bir ilaçtır. İçerdiği yüksek iyot konsantrasyonu ve molekül yapısı nedeniyle T3 reseptörlerine olan etkisi nedeniyle çok farklı tiroid disfonksiyonlarına neden olabilmektedir. İntratiroidal artmış iyoda bağlı oksidasyonun inhibe olması (Wolff-Chaikoff etkisi), artan TSH uyarısına bağlı tiroid hormon

sentezinde artış. otoregülasyonda bozulmaya bağlı tiroid otonomisi (Jod-Basedow etkisi) iyoda bağlı etkileri arasında sayılabilir. Molekül yapısı nedeniyle de kısa dönemde deiyodinaz inhibisyonu ve hipofiz T3 reseptör etkisi ile TSH ve ST4 yapımını arttırabilir. Bunların dışında doza bağlı olarak tiroid foliküllerinde direkt toksik etki ile destrüktif tiroidite de neden olabilir. Oldukça karmaşık etkileri nedeniyle amiodaron kullanan hastalarda gelişen tiroid fonksiyon bozuklukları mutlaka endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

• Riedel tiroiditi (fibröz tiroidit)

Mononükleer hücre inflamasyonu ve fibrozisin tiroide ve sonrasında peritiroidal yumuşak dokuya ilerlemesi ile karakterize olup multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, IgG4 ile ilişkili otoimmün bir sürecin var olduğu düşünülmektedir. IgG4 ilişkili hastalıklarda (Tablo 2) fibrozise eşlik eden çoğunluğu IgG4 (+) plazma hücresi ve küçük lenfositlerden oluşan lenfoplazmositik doku infiltrasyonu mevcuttur. Peritiroidal fibrozis paratiroide ilerleyerek hipoparatiroidiye, rekürren laringeal sinire ilerleyerek ses kısıklığına, trekea kompresyonuna neden olabilir. Mediyastene, anterior göğüs duvarına ilerleyebilir. Tiroidin diğer inflamatuvar ve infiltratif hastalıklar tiroid kapsülünü geçmezken fibröz tiroiditte tutulum çok fazla genişleyebilir. Fibroskleroz tiroid dışında retroperitoneal alanı, mediasten, retroorbital alanı, safra yollarını tutabilir. Çok nadirdir. İnsidansı 1.06/100.000 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda 4 kat daha sık görülür, 30-50 yaş arasında daha sık saptanmaktadır.

Tablo 2. IgG4 ilişkili hastalıklar (TEMD Tiroid kılavuzundan alınmıştır.)

Hastalıklar
• Otoimmün pankreatit
• Eozinofilik anjiyosentrik fibrozis (orbita ve üst solunum yolu)
• Fibrozan mediastinit
• Hipertrofik pakimenejit
• İdiyopatik hipokomplementemik tübülointerstisyel nefrit
• İnflamatuvar psödötümör (orbita, akciğer, böbrekler vb.)
• Kütnner tümörü (submandibular bezler)
• Mikulicz hastalığı (tükrük ve lakrimal bezler)
• Multifokal skleroz (orbita, tiroid, mediasten, retroperitoneal vb.)
• Periaortitis, periarteritis
• İnflamatuvar aort aneurizmaları
• Ormond hastalığı (retroperitoneal fibrozis)
• Sklerozan mezenteritis
• Riedel tiroiditi

Klinik olarak ağrısız, giderek büyüyen guatr, boyunda basınç hissi, disfaji, ses kısıklığı, dispne şikayetleri ile başvurabilir. Hipoparatiroidi, lokal obstrüktif pnömoni, vena kava süperior sendromu görülebilir. Hastaların 1/3'ünde hipotiroidi, çoğunda halsizlik, yorgunluk görülür. Fizik muayenede her iki lob difüz büyük, serttir. Etraf dokuya invazyon nedeniyle yutkunma ile hareketi görülemez. Lenf nodlarına invazyon nedeniyle lenfadenomegaliye neden olur ki malign olarak düşünülmesine neden olur. Hastalığın ayırıcı tanısında tiroide yaygın infiltrasyon yapan diğer durumlar ve özellikle fibröz tiroidit gibi nadir görülen tiroid anaplastik karsinomu ve primer lenfoması önemli yer tutar (Tablo 3).

Tablo 3. Riedel tiroiditi ile ayırıcı tanıya giren durumlar

Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Anaplastik karsinoma (pauciselüler varyantı)• Lenfoma• Amiloidoz• Sarkoidoz• Langerhans hücreli histiositozis• Skleroderma• Sistinozis• Hemokromatozis• Riedel tiroiditi

Nadir bir hastalık olması ile epidemiyolojik, klinik, tedavi çalışmaları sınırlıdır. Bu yüzden net tedavi algoritmaları mevcut değildir. Tedavi edilmemesi halinde yavaş seyirli ve kendiliğinden stabilize olabilmektedir. Buna karşın yol açtığı invazyon ve bası etkileri ciddi problemlere ve mortaliteye neden olabilir. Mortalite genellikle bronşiyal bası nedeniyle görülen tekrarlayan pnömoniler sonucunda oluşmaktadır. Tedavinin amacı hipotiroidi ve fibrosklerozun etkilerinin düzeltilmesidir. L-tiroksin ile ötiroidi sağlanır ancak guatr veya fibrosklerozun yayılımını engelleyemez. Erken dönemde kortikosteroid tedavisi progresyonu azaltabilir. Yanıt alınmayan ya da nüks eden hastalarda selektif östrojen reseptör agonistleri denenebilir (tamoksifen/raloksifen). TGF-β1 üzerinden etki gösterdiği ve fibroblastik fonksiyonu inhibe ettikleri ileri sürülmüştür. Bası etkilerini azaltmak üzere cerrahi tedavi ve radyoterapi de düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101438. doi: 10.1016/j.beem.2020.101438.
2. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Overview of thyroiditis [İnternet]. UpToDate Jun 2021, Wolters Kluwer [erişim 1 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis>.
3. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: A systematic review [published online ahead of print, 2021 Jun 17]. *Intern Med J.* 2021; doi: 10.1111/imj.15432. doi: 10.1111/imj.15432.
4. Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Lange Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* China: McGraw Hill; 2018.
5. Gül ÖÖ. Tiroiditler. İç: Ersoy CÖ, ed. *Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım.* 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:166-82.
6. Güllü S. Tirotoksikozlar. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. *Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji.* 1. baskı. Ankara: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:169-78.
7. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. Suppurative thyroiditis: Systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):253-64. doi: 10.1111/cen.14440.
8. Lee YJ, Kim DW. Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. *J Ultrasound Med.* 2016;35(8):1653-9. doi: 10.7863/ultra.15.09049.

9. Sato J, Uchida T, Komiya K, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine*. 2017;55(1):209-14. doi: 10.1007/s12020-016-1122-3.
10. Tiroiditler. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:89-103.
11. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):226-36. doi: 10.1210/clinem/dgaa686.
12. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, Calissendorff J, Falhammar H. Riedel Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):dgaa468. doi: 10.1210/clinem/dgaa468.

HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ

• Yerine koyma tedavisi

Hipotiroidi toplumda çok sık rastlanılan bir klinik durumdur. Tiroid patolojilerine bağlı olabileceği gibi nadir de olsa hipofiz hastalıklarına bağlı sekonder hipotiroidi görülebilir. Hipofiz patolojilerine bağlı sekonder hipotiroidilere nadir rastlanılır. Tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroidi sebeplerine bakıldığında sebep çok sıklıkla otoimmün sebepli Hashimoto hastalığı olduğu görülür. Hashimoto hastalığından sonra radyoaktif tedavi ve tiroidektomi sonrası görülen yani iyatrojenik sebepler en sık primer hipotiroidi sebepleridir. Bu durumdaki hipotiroidiler kalıcı hipotiroidi durumlarıdır. Kalıcı hipotiroidili hastaların tedavisi denildiğinde ömür boyu sürdürülmesi gereken tiroid hormonunu yerine koyma (replasman) tedavisi akla getirilmelidir.

– Tercih edilen preparat

Tiroid hormonu replasman tedavisinde tercih edilen preparat L-tiroksindir (T4). Kullanımda olan preparat endojen sentezlenen tiroksin hormonu ile eş molekül yapısındadır. Triiyodotironin (T3) tercih edilmemesinin nedeni T3 hormonunun yarı ömrünün kısa olması ve gün içerisinde 2-3 kere alınması gerekliliğidir. Ömür boyu sürmesi gereken hipotiroidi tedavisinde T3 kullanımı kişilerde hasta uyum sorununa ve tiroid hormonu serum seviyesinde dalgalanmalara neden olabilmektedir. Ayrıca L-tiroksin verildiğinde deiyodinaz enzim aktivitesi ile serumda T4'den T3'e dönüşüm olur. Böylelikle T3 gereksinimi de karşılanmış olur. L-tiroksinin yarı ömrü uzundur. Günde tek doz kullanım yeterlidir. Yarı ömrü 7-10 gün olduğu için birkaç gün unutulduğunda bile serum tiroid hormonu seviyesinde ciddi boyutta eksiklik gözlenmez.

– Günlük tiroid hormonu gereksinimi

Günlük L-tiroksin gereksinimi kişiler arasında çok farklılık gösterebilir. Ortalama olarak gereksinim 100-125 mcg/gün (1.6-1.8 mcg/kg/gün) olmakla birlikte 25 µg/gün kadar düşük veya 300 mcg/gün kadar yüksek doz gereksinimi olabilir. Bu değişkenlikte hipotiroidi etiyojisi, hastanın yaşı, cinsiyeti, metabolik durumu, ilacın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu rol oynayabilir. Hastanın doz gereksinimi serum TSH ve serbest T4 ölçümlerine göre tespit edilmelidir. L-tiroksinin yarı ömrü uzun olduğu için serum seviyesi 2-3 hafta sonra oluşur. Yapılan araştırmalar serum TSH ve T4 seviyelerinde stabilizasyonun 5-6 hafta sonra daha kesin oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle serum TSH ve serbest T4 ölçümü tedavi başladıktan 5-6 hafta sonra yapılmalıdır. Serbest T3 ölçümü hipotiroidi tanısında ve tedavisinde çok güvenilir bir kriter değildir. Başlangıç dozu olarak klinik tecrübeye göre hastanın gereksinimi olduğu tahmin edilen doz ile başlanır. Bunun istisnası olarak kardiyovasküler hastalığı olanlarda koroner olayları tetikleyebileceği için bu hastalarda gerekli

olduğu düşünölen dozdan çok daha düşük dozlarla başlanarak çok yavaş doz artışına gidilmelidir.

– L-Tiroksin tedavisi izlemi

Tedavi başlandığında hastaya L-tiroksin tedavisinin ömür boyu sürdürölmesi gerektiği bilgisi verilmelidir. İlacını düzenli kullanması durumunda mortalite ve morbidite riski beklenmez. Özel bir diyet uygulaması gerekmez. Ötiroidinin sürekli olması için ilacını düzenli kullanması gerekir. Serum tiroid hormonu seviyesinde ciddi oynama olmaması için düzenli kullanım dışında gastrointestinal absorpsiyonu da göz önüne alınmalıdır. L-tiroksin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu çok iyi olan bir preparat değıldir. Bazı besinler emilimini azaltabilir. Bu nedenle aç karnına alınmalı en az 20-30 dak. bir şey yenmemelidir. Gastrointestinal emilimi çok etkileyen demir, kalsiyum preparatları L-tiroksin ilacı ile en az 3-4 sa. sonra alınmalıdır. Replasman dozu ayarlandıktan sonra hekim kontrollerinin 6-12 ay aralıklarla yapılması genellikle yeterlidir. Kadınlara gebelikleri döneminde L-tiroksin tedavisini kesmemeleri gerektiği hatta tiroid hormonu gereksinimi arttığı için gebelik tespiti ile birlikte hekime başvurarak serum tiroid hormonu seviyelerini ölçtürmeleri gerektiği bilgisi verilmelidir. Hipotiroidili hastalarda tiroid hormonunu yerine koyma (replasman) tedavisinin genel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hipotiroidide replasman tedavisinin genel özellikleri

- L-tiroksin replasmanı yeterlidir: T3 replasmanı gerekmez.
- L-tiroksinin yarı ömrü uzundur: günde tek doz verilmesi yeterlidir.
- L-tiroksin gereksinimi kişiler arasında farklılıklar gösterir: 25-300 mcg/gün (ortalama doz 100-125 mcg/gün, 1.6-1.8 mcg/kg/gün)
- Serum TSH ve ST4 sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılır: 5-6 hafta aralıklarla yapılan ölçümler
- L-tiroksinin farmakodinamik özelliklerine dikkat edilmelidir: emiliminin etkilenmemesi için aç karnına alınmalıdır.
- Koroner hastalığı olanlarda düşük doz başlanıp titrasyon yapılmalıdır.
- Herhangi bir diyet önerisine gerek yoktur.
- Tedavi genellikle ömür boyu sürdürölmalıdır.
- Gebelikte tiroksin gereksinimi artar: gebelikte L-tiroksin replasmanında serum TSH hedefi daha farklıdır.

HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ

• Hipertiroidi tedavisinde kullanılabilen seçenekler

Hipertiroidili hastaların tedavisinde medikal, cerrahi veya radyoaktif iyot tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir. Bu tedavilerden hangisinin uygulanacağına hipertiroidinin etiyojisine ve hastanın klinik özelliklerine göre karar verilir. En sık hipertiroidi sebebi olan Graves hastalığında genellikle antitiroid ilaçlar ile tedavi ile remisyon sağlanmaya çalışılır. Remisyon sağlanamayan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi önerilir. Toksik nodüler guatrli hastalarda ise antitiroid ilaçlar ile ötiroidiyi elde edilse bile kalıcı ötiroidi sağlanamaz. Bu hastalarda antitiroid ilaçlar ile ötiroidi sağlandıktan sonra genellikle cerrahi veya radyoiyot tedavi gerekli olmaktadır. Subakut tiroidit gibi destrüktif tirotoksikozlarda ise antitiroid ilaçlar etkili olmadıklarından kullanılmazlar.

– Antitiroid ilaçlar

Medikal tedavide kullanılan thioüre türevi ilaçlar antitiroid ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Enzim inhibisyonu yaparak tiroid hormonu sentezini çeşitli basamaklarda baskırlar. Günümüzde metimazol, propiltiourasil ve karbimazol antitiroid ilaç olarak kullanımda olan ajanlardır. Antitiroid ilaçlar ötiroidi sağlamada etkinliği yüksek ajanlardır. Hipertiroidili hastaların %95'inden fazlasında antitiroid ilaçlar ile ötiroidi sağlanabilmektedir. Sentezlenmiş ve tiroid foliküllerinde depolanmış olan tiroid hormonunun sekreyonu üzerine baskılayıcı etkileri olmadığından etkileri 2-4 haftadan önce görülmez. Genellikle tedavi başlandıktan 1-3 ay sonra hastada ötiroidi sağlanır. Hipertiroidili hastalarda ötiroidi sağlamak için gerekli doz hipertiroidinin etiyojisine, hastalığın şiddetine göre hastalar arasında çok değişkenlik gösterir. Ortalama olarak 10-30 mg metimazol, 150-300 mg propiltiourasil kullanılmaktadır. Tedavi başlandıktan sonra 3-4 haftalık aralıklar ile yapılan tiroid fonksiyon testlerinin kontrolüne göre gereğinde kullanılan doz birkaç kat arttırılabilir. Bazı hastalarda metimazol dozu 100-120 mg'a, propiltiourasil dozu 1.200-1.400 mg'a çıkılması gerekebilir.

– Antitiroid ilaçların yan etkileri

Antitiroid ilaçlar ciddi, yaşamsal risk oluşturabilecek yan etkileri olabilen ilaçlardır (Tablo 2). Görülme olasılıkları %1'den az olsa da akut karaciğer yetmezliğine yol açacak düzeyde karaciğer toksisitesi oluşturabilir. Agranülositoza yol açarak hastalarda sepsis oluşturabilirler. Bu ciddi toksik etkiler çok nadir karşılaşılan yan etkilerdir. Bu durumlarda antitiroid ilaç kullanımı hemen sonlandırılmalıdır. Antitiroid ilaçların en sık görülen (%2-5) yan etkisi ise alerjik deri döküntüleridir. Özellikle yüksek doz kullanıldığında görülür. Doz düşürüldüğünde alerjik yan etki ortadan kalkabilir. Antitiroid ilaç kullanımına bağlı alerjik cilt bulgusu gözlemlendiğinde antihistaminik ilaçlar verilerek ve doz düşürülerek antitiroid ilaç tedavisine devam edilebilir. Antitiroid ilaç kullanımında bildirilen diğer nadir yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem ile ilgili belirtiler, kolestatik sarılık, lupus benzeri belirtilerdir.

Tablo 2. Antitiroid ilaçların yan etkileri

- Rash, ürtiker (%2-5)
- Agranülositoz (<%1)
- Hepatotoksosite (<%1)
- Gastrointestinal sistem belirtileri
- Kolestatik sarılık
- Sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom

– Propiltiourasil ile metimazol farkları

Propiltiourasil ve metimazol benzer molekül yapısında olan, çoğu yönleri ile birbirine benzer etkileri olan ancak bazı farklılıkları olan ilaçlardır. Bu farklılıklar bazı durumlarda önemli olabilmektedir. Propiltiourasil yarı ömrü kısadır ve günde 2-3 dozda kullanmak gerekir. Metimazolün ise hem serum yarı ömrü, hem de doku yarı ömrü uzundur. Günde tek dozda kullanımının yeterli olması nedeni ile uzun süreli tedavi kullanımında hasta uyumunu arttırmaktadır. Propiltiourasilin diğer önemli dezavantajı karaciğer toksisitesi riskinin metimazolden daha fazla ve daha şiddetli olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Bu nedenlerle hipertiroidili hastalarda ilk tercih olarak genellikle metimazol tercih edilmektedir. Propiltiourasilin önemli avantajı ise periferde T4'den T3'e dönüşümü azaltabilmesidir. Bu

özelliği sayesinde etkinliği metimazole göre daha kısa sürede ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle akut tirotoksik kriz durumlarında çok yüksek doz propiltiourasil tercih edilir. Propiltiourasilin diğer önemli avantajı plasental geçişinin daha az olmasıdır. Gebe kadınlarda kullanılması gerekiyorsa özellikle ilk trimesterde tercih edilen antitiroid ilaç propiltiourasildir.

– Radyoaktif iyot tedavisi

Hipertiroidili hastaların tedavisinde uygulanabilen diğer tedavi seçeneği radyoaktif iyot tedavisidir. Bu tedavide hastaya verilen radyoaktif işaretli iyot vücutta selektif olarak tiroisitlerde tutularak beta ışınları aracılığı ile tiroisitlerin fonksiyon kaybetmesini sağlar. Uygun doz verildiğinde çok etkili bir tedavidir. Düşük dozlarda ötiroidi sağlamayabilir. Yüksek dozlarda ise tüm tiroid parankiminin etkilenmesine bağlı olarak hipotiroidi gelişebilir. Hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılması kesinlikle kontrendikedir. Çocuk yaşı gurubunda kullanılması tercih edilmez. Etkinliği oral olarak alınmasından 1-2 ay sonra görülmeye başlar, 6-12 aya kadar uzayabilir. Radyoaktif iyot alındıktan sonraki ilk 2-3 haftada radyasyon tiroiditine bağlı olarak tiroid hormon düzeylerinde kısa süreli artma, bazı hastalarda tirotoksik bulgularında şiddetlenme görülebilir. Riskli hastalarda göz önüne alınmalıdır. Tükruk bezlerinin etkilenmesine bağlı olarak siadelanit semptomları ilk haftalarda gözlenebilir. Çok uzun süreli çalışmalarda erişkinde kullanımına bağlı sekonder malignite riskinin artmadığı gösterilmiştir. Radyoaktif iyot alan kişi bir süre için dışarıya radyasyon yayabileceği için radyasyondan korunma yöntemleri uygulanmalıdır. Özellikle hamile ve çocuklardan bir süre uzak durulmalıdır.

– Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi hipertiroidili hastalarda kalıcı sonuç alınan bir tedavi yöntemi olması en önemli avantajıdır. Cerrahi tedavi ile kesin sonuç elde edilebilir olsa da hipertiroidili hastalarda nadiren tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Anestezi komplikasyon olasılığı veya operasyon bölgesinde enfeksiyon, kanama olasılığı vardır. Total tiroidektomi sonrası hipotiroidi beklenen bir durumdur. Ayrıca hipoparatiroidi, nervus laringeus inferiyor hasarına bağlı ses kısıklılığı nefes darlığı gibi komplikasyonlar nadir değildir. Bu komplikasyonlar geçici olabileceği gibi kalıcı ve ömür boyu zorlu tedavi gerektiren durumlara yol açabilir. Operasyon gerekliliğine hastaların klinik özelliklerine göre karar verilir. Hipertiroidinin etiyojisine göre yapılması gereken tiroidektomi tipi değişir. En sık hipertiroidi sebebi olan Graves hastalılığında difüz toksik guatr olduğu için total tiroidektomi yapılmalıdır. Toksik adenomda sadece lobektomi veya nodülektomi yeterli olabilirken, toksik multinodüler gautrlı hastalarda total tiroidektomi tercih edilmelidir.

• Graves hastalılığı tedavisi

Otoimmün bir hastalık olması nedeni ile Graves hastalarında hastalılığın seyri farklılıklar gösterebilir. Bazı hastalarda bir süre hipertiroidili dönem sonrasında kendiliğinden kalıcı remisyona gözlenebilir. Bazı hastalar hiç remisyona girmez iken, bazı hastalarda dönemler halinde remisyona ve aktivasyonlar görülebilir. Graves hastalılığında kullanılacak tedavi hastalılığın seyrine göre değişmektedir. Genellikle önce antitiroid ilaçlar ile medikal tedavi başlanıp ötiroidi sağlandıktan sonra hastalılığın remisyona girip girmeyeceği izlenir. Bu amaçla antitiroid ilaçlara idame dozu ile 12-18 ay kadar devam edilir. Bu süre içerisinde remisyona girmeyen hastalarda kalıcı tedavi olarak adlandırılan radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanmasına karar verilir. Hastanın klinik özelliklerine göre radyoaktif iyot veya cerrahi

tedavisi tercih edilmekle birlikte çok sıklıkla radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir. Graves hastalığında operasyon sadece bazı özellikleri olan hastalarda önerilmektedir.

• Toksik nodüllü hasta tedavisi

Toksik nodüllü hastalarda da antitiroid ilaçlar çok etkilidir. Hastalarda kısa sürede ötiroidi sağlansa bile antitiroid ilaç tedavisi ile remisyon beklenmez. Antitiroid ilaç tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra kalıcı bir tedavi uygulanması gerekir. Bu aşamada seçenekler yine radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavidir. Tedavi sonuçlarının etkin olması, operasyon gerektirmemesi, komplikasyon riskinin çok az olması nedeni ile sıklıkla radyoaktif iyot tedavisi tercih edilmektedir. Hekim her iki tedavinin avantajlı ve dezavantajlı yönlerini hasta ile paylaşarak birlikte karar vermelidirler. Nodüller çok büyük ve baskı semptomları oluşturuyorsa, beraberinde malignite şüpheli nodül varsa, hasta nodül görüntüsünde kurtulmak istiyorsa cerrahi tedavi önerilebilir.

• Tiroid fırtınası

Tiroid fırtınası (tirotoksik kriz) hipertiroidinin yaşamı tehdit eden, şiddetli durumudur. Santral siniri sistemi ve kardiyovasküler sistem bulguları çok şiddetlidir. Sıklıkla gastrointestinal sistem bulguları eşlik eder. Ateş yüksekliği, bulantı, kusma, diyare, taşiaritmi, deliryum, konvülsiyonlar, koma bulguları vardır. Çok nadir karşılaşılan bir durum olsa da mortalitesi oldukça yüksektir (%30). Genellikle hipertiroidi tedavisi almayan hastalarda enfeksiyon, travma, operasyon, enfarktüs, inme, ketoasidoz gibi tetikleyici ek bir faktörün araya girmesi ile ortaya çıkar. Tedavisi yoğun bakım koşullarında yakın gözlem altında yapılmalıdır (Tablo 3). Gerekli ise kardiyopulmoner destek yapılmalı ve acilen sıvı kaybı karşılanmalıdır. Antitiroid ilaç olarak propiltiourasil tercih edilmeli ve ilk gün çok yüksek doz kullanılmalıdır. Wolf-Chaikoff etkiden yararlanmak için yüksek doz iyot verilmelidir. Kalp hızını yavaşlatmak için beta bloker ve rölatif adrenal yetmezliği gidermek için glukokortikoid ilaçlar tedaviye eklenmelidir.

Tablo 3. Tiroid fırtınasında acil tedavi başlıkları

- Acil kardiyopulmoner destek
- Yoğun bakım koşullarında yakın izlem
- Sıvı: ilk saat 1,000 mL %0.9 NaCl
- Propiltiourasil: 4x200-300 mg
- İyot tedavisi: 3x10 damla lugol
- Propranolol: 6x40 mg oral
- Glukokortikoid: 4x2 mg deksametazon İV

KAYNAKLAR

1. Hipotiroidi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:40-50.
2. Tirotoksikoz ve hipertiroidi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:54-67.

97. BÖLÜM

GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları gebelikte en sık görülen endokrin bozukluklardan bir tanesidir. Diğer endokrin bezlerde olduğu gibi tiroid bezi ile ilişkili fizyolojik değişiklikler konsepsiyonu takiben başlar, gebelik boyunca devam eder, doğumdan sonra gebelik öncesi duruma döner. Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler, altta yatan tiroid hastalığının seyirini etkileyebilir ya da mevcut hastalık ve buna yönelik kullanılması gereken tedaviler gebelik üzerine etki edebilir. Gebelikte görülen semptomlar tiroid hastalıklarının semptomları ile karışabilir, bu durum tanı karmaşası yaratabilir. Gebelik öncesi bilinen tiroid hastalığının kontrolünün sağlanmış olması, gebelik sırasında oluşabilecek olası sorunları azaltabilir, gebe ve fetus sağlığının korunmasını sağlar.

GEBELİKTE GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE TİROİD BEZİ

Gebelerde plasentada T3 ve T4'ün deiyodinasyonu artar. Bu nedenle T3 ve T4'ün hem yapımı hem de yıkımı artmaktadır.

Gebelikte fizyolojik olarak görülen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) artışına bağlı olarak iyodun renal klirensi ve idrarla atılan iyot miktarı artmaktadır. Fetus tiroid hormonu sentezlemek için gerekli iyodu plasental yolla sağlar. İdrar ve plasenta ile iyot kaybedince tetraiodotironin (tiroksin=T4) ve triiodotironin (T3) sentezi azalır ve hipofiz bezi tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayarak tiroid bezini daha fazla tiroid hormonu sentezlemesi için uyarır, sonuç olarak tiroid bezinde hiperplazi gelişir. Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde gebeliğin guatrojen etkisi daha belirgin olarak görülür. İyot eksikliği olan kişilerde gebelik sırasında tiroid volümü ortalama %30 artar ve guatr gelişenlerin yaklaşık yarısında gebelik sonrasında guatr kalıcıdır.

Gebelikte artan östrojenin etkisi ile tiroksin bağlayan globulinin (TBG) hepatik sentezi artar, yıkımı azalır ve TBG miktarı artar. Total tiroksin (TT4) ve daha az olmak üzere total triiodotironin (TT3) artar. Total fraksiyonların artışı ile özellikle gebeliğin sonlarına doğru serbest fraksiyonlarda normalin alt sınırına doğru azalma meydana gelir. Hipofiz bezi TSH salgılayarak tiroid bezini uyarır, sonuç olarak iyot eksikliğinden farklı bir mekanizma aracılığı ile tiroid bezinde hiperplazi gelişir.

Plasental human koriyonik gonadotropin (human chorionic gonadotropin: hCG) TSH ile aynı alfa subünitesine sahiptir. TSH ile moleküler benzerliği hCG'nin tiroid bezi üzerine uyarıcı etki yapmasına neden olur. hCG 10.-12. haftalarda en yüksek düzeyine ulaşır, tiroid bezini tiroid hormonu sentezi için uyarır, tiroid volümü ve tiroid hormon düzeyleri artar. Birinci trimesterde hCG'ye bağlı olarak serbest T4 ve T3 artıp, TSH %20 kadar baskılanabilir. Gebeliğin ikinci ve

üçüncü trimesterlerinde hCG azalır, TSH normal düzeylere gelecek şekilde artmaya başlar. Gestasyonel hipertiroidizm hCG'nin azalmasıyla 18. haftada kendiliğinden düzelmektedir. Bu durum özellikle hiperemezis gravidarum olan gebelerde daha sık görülmektedir.

Gebelikte otoimmünitede görülen değişiklikler de önemlidir. Gebelikte babadan gelen antijenler fetüs kaybına neden olabileceğinden bunu önlemek için gebenin immün sistemi süprese olur. T ve B hücre işlevleri, sayısı, immünglobulin düzeyleri, natural killer (NK) hücre aktivitesi azalır. T helper/süpresör oranı azalır, helper hücrelerde özellikle antiinflamatuvar etkili Th2 hücreleri etkinlik kazanır. Doğum sonrası ilk 4 ayda sitotoksik T hücreler, NK hücreler, T helper/süpresör oranı, proinflamatuvar etkili Th1 hücreler artar. Hücrel ve humoral immünite kuvvetlenir. Tüm bu nedenlerle gebelik sırasında otoimmün tiroid hastalıklarının aktivitesinde azalma, postpartum dönemde ise artma görülmektedir.

İYOT DURUMU VE TİROİD BEZİ

Tiroid bezinin yeterli hormon sentez edebilmesi için vücutta yeterli iyodun bulunması gereklidir. Gebelikte vücudun iyot ihtiyacının karşılanması önemlidir. İyot durumunun en iyi göstergesi olan idrar iyot atılımı gebede >100 mcg/L olmalıdır. Gebede iyotlu tuz, deniz ürünleri ve iyottan zengin gıdalar ve gıda ekleri tüketilerek günde ortalama 250-300 mcg iyot alınması sağlanmalıdır.

Maternal TSH plasentayı geçmez. Gebeliğin 16. ila 20. haftalarına kadar fetüs kendi tiroid hormonunu sentezlemeye başlamadan önce, plasental yolla anneden geçen T4 ve T3 fetüsün büyümesi ve gelişimi için çok önemlidir. Bu nedenle gebede iyot eksikliği giderilmezse, eksikliğin derecesiyle bağlantılı olarak anneden geçen T4 ve T3 azaldıkça fetüste zekâ katsayısı (intelligence quotient: IQ) düşüklüğünden kretenezme kadar farklı büyüme gelişme geriliği durumları görülebilir.

GEBELİKTE TİROİD HASTALIĞI

• Risk faktörleri

Nedeni ne olursa olsun gebelikte görülen tiroid disfonksiyonları maternal ve fetal komplikasyonlara neden olur. Bu nedenle tiroid hastalığı için riskli grupların değerlendirilmesi önemlidir. Gebelikte tiroid hastalığı için risk faktörleri çeşitlidir. Ailesinde veya kendisinde tiroid hastalığı anamnezi (hipertiroidi veya hipotiroidi, postpartum tiroidit) olanlar, daha önce tiroid ameliyatı geçirenler, tip 1 diyabet veya diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği kişiler, tiroid hastalığı için klinik bulguları, guatrı olanlar, tiroid otoantikörleri pozitif saptananlar, anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremisi bulunanlar, baş boyun radyoterapisi almış, infertilite tedavisi görmüş veya düşük ya da ölü doğum hikayesi olanlar tiroid hastalığı için yüksek riskli olan gebelerdir. Tiroid hastalığı için riskli kişilerde TSH ölçümü gebelik gerçekleşmeden önce planlanmalıdır.

• Semptom ve bulgularının değerlendirilmesi

Normal gebelikte görülen semptom ve bulgular tiroid disfonksiyonlarında görülen semptom ve bulgularla karışabilir. Normal gebelikte görülen kilo artışı, ödem, letarji, konstipasyon ve saç dökülmesi gibi semptomlar hipotiroidide, sıcak intoleransı, emosyonel dalgalanma, kusma ve taşikardi gibi semptomlar ise hipertiroidide görülen semptomlarla karışabilir. Ayırıcı tanıda

tiroid hastalığını düşündüren diğer özellikler, gebenin risk faktörleri ve gebelik öncesi bu semptomların var olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

• **Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirmesinde TSH ve ST4 kullanılır. Tüm gebelere birinci trimesterde TSH ölçümü yapılması önerilir. Sağlıklı bir gebelik için TSH değerlerinin 1. trimester için 0.1-2.5 mU/mL, 2. trimester için 0.2-3.0 mU/mL ve 3. trimester için 0.3-3.0 mU/mL aralığında olması önerilmektedir.

• **Gebelikte görülen tiroid hastalıkları**

– **Nodüler guatr ve tiroid kanserleri**

Gebelikte yaklaşık %10 oranında tiroidde yeni saptanan nodüler guatr görülür. Gebelikte saptanan tiroid nodüllerinin çoğu iyi huylu benign nodüllerdir. Nodülde malignite şüphesi, hızlı büyüme, eşlik eden ses kısıklığı, dispne veya disfaji öyküsü varsa, fizik muayenede tiroiddeki nodül sert, fikse ve çevre dokuya yapışıkça, boyunda lenf nodları ele geliyorsa TSH ölçümü ile nodülün işlevinin yanı sıra ultrasonografi ile yapısı değerlendirilmelidir.

Ötiroid vakalarda, çapı 1 cm'den küçük ve sonografik malignite kriterleri taşımayan nodüllerde sadece izlem yeterlidir.

Ultrasonografik olarak görülebilecek malignite kriterleri nodülde düzensiz sınır, halo olmaması, yüksekliğin genişlikten uzun olması, mikrokalsifikasyon varlığı, nodülde internal kanlanma artışı ve hipoekojenitedir. Ultrasonografide boyun kaslarında invazyon şüphesi veya patolojik görünümde servikal lenf nodları varlığı yine malignite düşündürülen bulgulardır. Bu olgularda tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır. İİAB sonrası sitoloji sonucu benign ise gebe izleme alınır.

İİAB sonucunda sitolojik incelemede papiller veya foliküler kanser gibi diferansiye tiroid kanseri tanısı konmuşsa, 2. trimesterde cerrahi tedavi yapılabilir ya da cerrahi tedavi doğum sonrasına ertelenebilir. Cerrahi doğum sonrasına bırakılacaksa TSH 0.1-0.5 mU/L aralığında olacak şekilde tiroid hormon süpresyon tedavisi düşünülebilir.

Sitolojide diferansiye olmayan kötü prognoza sahip medüller tiroid kanseri tanısı konmuşsa, tümör çapı 1 cm'den büyükse ve/veya lenf nodu metastazı düşünülüyorsa en kısa sürede uygun şartlar sağlanarak cerrahi tedavi yapılmalıdır. Diferansiye olmayan, prognozu en kötü olarak kabul edilen tiroid bezinin anaplastik kanseri daha nadir görülmekle birlikte gebe ve fetüs sağlığı açısından tanı anında uygun şartlar sağlandığında hızlı cerrahi müdahale gerektirir.

– **Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm gebelerin %0.1-0.4'ünde görülmektedir. Gebelikte hipertiroidi düşündürülen başlıca semptom ve bulgular gebelik haftasına uygun olmayan kilo alımı, taşikardi, aşırı terleme ve sıcak intoleransdır. TSH'nın trimestere uygun aralıktan daha düşük ölçülmesi ve yükselmiş ST4 veya ST3 düzeylerinin saptanması ile aşikar hipertiroidizm tanısı konur. Tanıda şüphe olması halinde tiroid fonksiyon testleri 3-4 hafta sonra tekrar yapılarak değerlendirilir. Gebelikte tiroid bezinin görüntülenmesi ve kanlanmasının değerlendirilmesi için ultrasonografi kullanılabilir. Gebelikte tiroid sintigrafisi kontrendikedir, kesinlikle yapılmamalıdır.

Hipertiroidik gebelerde preeklampsi, kalp yetmezliği, aritmi, abrupsiyo plasenta, ölü doğum, prematüre doğum, fetüste konjenital malformasyonlar ve intrauterin gelişme geriliği görülebilir. Bu gebelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı riski 9 kat fazladır.

Gebe olmayanlarda olduğu gibi gebelikte de hipertiroidizm etiyojisinde en sık görülen hastalık Graves hastalığıdır. Sıklığı %95'e varan oranlardadır. Toksik multinodüler guatr, toksik adenom, viral tiroiditler, TSH salgılayan hipofiz adenomları, ilaçlara ya da trofoblastik hastalıklara bağlı tirotoksikozlar daha nadir görülür. Tüm bu etiyojik nedenler gebeliğin hCG'ye bağlı geçici gestasyonel hipertiroidizminden ayırt edilmelidir. Gebeliğin geçici hipertiroidizmi kendi kendini sınırlayan bir tablodur. Gebelikte Graves hastalığının ayırıcı tanısında otoimmün tiroid hastalıkları için aile öyküsü, TSH reseptör antikorlarının (TRAb) yüksekliği ve orbitopati varlığı gibi özellikler önemlidir.

Graves hastalığında, gebeden plasental yolla fetüse geçen antikorlar yenidoğanda geçici hipertiroidizme yol açabilir. Graves hastalığı tanısı olan gebelerde neonatal hipertiroidizm görülme sıklığı %1-5'dir. Bu olgularda TRAb düzeyi gebeliğin 20. haftasında ölçülmeli, TRAb düzeyi normalden 3 kat yüksekse fetal gelişim ve kalp hızı yakın takip edilmelidir.

Gebede hipertiroidizmde tedavi hedefi en kısa sürede ötiroidik durumun sağlanmasıdır. Hipertiroidik gebede tedavide ilk trimester için seçilecek antitiroid ilaç daha az transplasental geçişe sahip bir tiyonamid olan propiltiyourasil'dir. İkinci trimesterden itibaren eş değer metimazol dozuna geçilmesi önerilen yaklaşımdır. Metimazol kullanırken hamile kalanlarda ilk trimester için propiltiyourasile geçilmeli, sonra metimazole dönülmelidir.

Gebede antitiroid tedaviye 100-200 mg/gün propiltiyourasil ile başlanabilir. Propiltiyourasil gebede günlük 300 mg'a kadar kullanılabilir. Başlangıç tedavisinde 200 mg/gün'den yüksek dozlar verilmişse, fetal hipotiroidiyi önlemek için bu dozda en fazla 2 hafta süre ile kullanılmalı, sonra doz azaltımına gidilmelidir. Antitiroid ilaçların en önemli fetal yan etkisi hipotiroidizmdir, bu nedenle gebede ST4'ün normalin üst sınırında tutulması ve bunu sağlayacak antitiroid ilaç dozunun verilmesi hedeflenmelidir. Ötiroidi sağlandıktan sonra gebelik boyunca 4-6 haftada bir tiroid fonksiyon testleri izlenerek tedavi takibi yapılmalıdır. Tiroid hormonları ile birlikte aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve tam kan sayımı takibi önerilir.

Antitiroid ilaçlar gebede döküntü, kaşıntı, lupus benzeri sendrom, gezici poliartrit, kolestatik ikter ve nadiren agranülositoz gibi yan etkilere yol açabilir. Nadir ve ciddi bir yan etki olan agranülositozda ateş ve boğaz ağrısı görülebilir. Bu yan etki, doz ve ilaç kullanım süresinden bağımsız olarak tedavinin herhangi bir döneminde görülebileceğinden, hasta bu konuda uyarılmalı ve ateş ve boğaz ağrısı olması halinde lökosit sayımı yaptırmak üzere derhal bir sağlık merkezine başvurması istenmelidir.

Gebenin hipertiroidiye bağlı taşikardi gibi kardiyovasküler semptomları varsa, beta bloker olarak verilebilen propranololün fetal bradikardi, büyüme geriliği, neonatal respiratuvar depresyon ve preterm doğum gibi yan etkilerine dikkat edilmeli, en kısa süre ve en düşük dozda uygulamaya çalışılmalıdır.

İlaçla kontrol sağlanamayan ya da agranülositoz, kolestatik ikter gibi ilacın kesilmesini gerektiren ciddi yan etki gelişen olgularda gerekli ise cerrahi tedavi 2. trimesterde yapılmalıdır. İlk trimesterde anestezi uygulamaları ve cerrahi, spontan abortus riskini artırdığından, zorunlu kalmadıkça cerrahi tedavi önerilmez. Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi gebelerde gebelik boyunca kesinlikle kontrendikedir ve uygulanmamalıdır.

Emziren annelerde antitiroid ilaçlar düşük dozlarda kullanılabilir. Postpartum 4-6 haftada tiroid fonksiyon testleri kontrol edilerek, ihtiyaca göre tedavi düzenlenmesi yapılmalıdır.

– Hipotiroidizm

Gebelerin %2-3'ünde subklinik, yaklaşık %1'inde aşık hipotiroidizm görülür. Gebelikte hipotiroidizme ait semptom ve bulgular gebe olmayanlarda görülenle benzerdir. Hipotiroidizm tanısında TSH ölçümü çok önemlidir. TSH ile birlikte ST4 düzeyi de değerlendirilir. Gebelikte artmış TSH düzeylerine eşlik eden azalmış T4 düzeyleri aşık hipotiroidi tanısı koydurmaktadır. Gerekli olgularda tiroid bezine karşı antikor düzeyleri değerlendirilebilir, ultrasonografi ile görüntüleme yapılabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tiroid otoantikor pozitifliği sıklığı %5-15 olarak bildirilmektedir.

Gebelikte hipotiroidizmin en sık nedeni iyot eksikliği olan bölgelerde iyot eksikliği, iyot yeterli bölgelerde otoimmün (Hashimoto tiroiditi) tiroid hastalığıdır. Diğer etiyolojik faktörler geçirilmiş cerrahiler, gebelik öncesi dönemde uygulanmış RAİ ablasyon tedavileri ve levotiroksin replasmanı alanlarda, demir ve kalsiyum gibi levotiroksin emilimini bozan ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçların levotiroksin emilimini etkilememeleri için levotiroksinden 4 saat sonra alınmaları önerilir.

Aşık hipotiroidizm anovülasyon, azalmış fertilité, eklempsi, preeklempsi, anemi, postpartum kanama, düşük, fetüste gelişme geriliği, prematüre doğum, ölü doğum, gestasyonel hipertansiyon ve yenidoğanda gelişim ve IQ geriliği gibi durumlara neden olur. Kalıcı fetal nörolojik hasar olmaması için iyot eksikliği olan bölgelerde tüm gebelerin yeterli iyot almaları sağlanmalıdır.

Gebelik öncesi hipotiroidizm tanısı olan kadınlarda konsepsiyon öncesi ötiroidik durum sağlanmalı, TSH değeri <2.5 mU/mL olacak şekilde stabil replasman dozuna ulaşılmış olmalıdır. Hipotiroidizm nedeniyle replasman tedavisi almakta olan hastalar gebe kaldıklarında ilaç tedavisi kesilmemeli, gerekiyorsa doz gereksinime göre artırılmalıdır. Gebeliğin ilk trimesterinde günlük levotiroksin ihtiyacı yaklaşık %20-30 oranında artar. TSH düzeyi ilk trimesterde >2.5 mIU/L bulunan kadınlarda daha fazla doz artışı gerekebilir. Her trimester için önerilen TSH dozu hedeflenerek tedavi takip edilmelidir. Levotiroksin doz değişikliği yapıldıktan sonra 4-6 hafta içinde TSH ve ST4 bakılmalıdır. Stabil hastada tiroid fonksiyonlarının her trimesterde bakılması yeterlidir. Doğumdan 6-12 hafta sonra TSH ve ST4 ölçümü ile dozun yeniden düzenlenmesi gereklidir. Emzirme sırasında levotiroksin kullanımı güvenlidir.

– Postpartum tiroidit

Gebelerin %10 kadarında görülür. Özellikle otoimmün tiroid hastalığı olan gebeler, postpartum tiroidit açısından yakından takip edilmeli, doğumdan sonra üç ve altıncı aylarda TSH ile kontrol edilmelidirler. Tiroid bezinde otoimmünite ve inflamatuvar değişiklikler sonucu foliküler hasar meydana gelir, hormonlar kana karışır, geçici ve genellikle hafif bir tirotoksikoz saptanır. Bunu hipotiroidi ve iyileşme dönemleri izler. Tirotoksikoz varlığında, destrüktif bir tiroidit olduğu için antitiroid ilaçlar kullanılmaz. Hasta semptomatik ise β bloker tedavi semptomları giderir. Hastalık sürecinde semptomatik hipotiroidi gelişirse veya TSH 10 mU/L'nin üzerinde saptanırsa geçici hipotiroidi için tam iyileşme dönemine kadar belirli bir süre levotiroksin tedavisi verilebilir.

SONUÇ

Gebelikte tiroid bezi hastalıkları sık görülmekte, gebe ve fetüs sağlığını etkilemektedir. Bu nedenle gebelikte eşlik eden tiroid hastalıkları yakın takip edilmeli, tedaviler gebe ve fetüs sağlığını koruyacak şekilde dikkatle düzenlenmelidir. Postpartum dönemde de takip ve tedaviler sürdürülmeli, gerekli tedavi değişiklikleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):781-806. doi: 10.3390/ijerph16050781.
2. Chong HP, Alazzani H, Boelaert K. Endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019;29(11):301-5. doi: 10.1016/j.ogrm.2019.08.005.
3. Gibson H, Nelson-Piercy C. Endocrine disorders in pregnancy. *Medicine*. 2018;46(12): 738-42. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.09.005>.
4. Ersoy CÖ. Gebelik ve Endokrin Hastalıklar. İç: Ersoy CÖ, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Kitabı. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım. Bursa: Stüdyo Star Ajans Ltd. Şti.; 2021:619-38.
5. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(1):117-136. doi: 10.1016/j.ecl.2005.09.009.
6. Taylor RN, Lebovic DI. The endocrinology of pregnancy. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. The McGraw Hill Companies, 2011; 553-71.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2020. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:1-235.

EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid kanserleri tüm kanserli hastaların yaklaşık %1 kadarını oluştururlar. Bir yılda yeni vaka görülme olasılığı milyon nüfusta 40 kişi kadar olduğu hesaplanmıştır. İyi tedavi edildiklerinde genellikle prognozu çok iyidir. Hastaların çok büyük kısmı tiroid kanseri nedeni ile yaşamlarını kaybetmezler. Toplumda çok sık görülen kanserler olmamakla birlikte görülme olasılığı en fazla artan kanserlerdir. Bunun en önemli nedeni tiroid ultrasonografisini yaygınlaşması ile erken tanı konmasıdır. Bunun dışında radyasyon maruziyetinden sonra en fazla artışı görülen kanser olmasının da yıllar içerisindeki artışta rolü olduğu düşünülmektedir.

TİROİD KANSERİ TİPLERİ

Tiroid bezinden kaynaklanan 4 tip kanser vardır (Tablo 1). En büyük gurubunu folikül hücrelerinden kaynaklanan tiroid papiller kanser hastaları oluşturur. Tiroid papiller kanseri tüm tiroid kanserlerinin %75-80'ini oluştururlar. Tiroid kanserlerinin %15 kadarı foliküler kanserdir. Bunlar da tiroid folikül hücrelerinden köken alan kanserlerdir. Histopatolojik olarak farklı sınıflanmış olsa da klinik davranışı, tedavi yaklaşımı papiller kanser ile çok benzerlik gösterir. Bu iki tiroid kanserine ortak olarak farklılaşmış (differentiated) tiroid kanseri adı verilmektedir. Farklılaşmış tiroid kanserleri çok nadiren hızlı, kontrol edilemeyen yayılım gösterirler. Buna karşın tiroidin farklılaşmamış (undifferentiated) kanserinin klinik davranışı ise çok agresiftir. Vücudun en agresif kanserlerinden birisidir. Anaplastik tiroid kanseri olarak adlandırılırlar. Nadir olarak karşılaşılan tiroid kanserlerindedir. Tanı konduktan sonra tüm tedavilere rağmen ortalama yaşam süresi birkaç aydan fazla değildir.

Tiroid bezinin foliküler hücrelerinden köken alan kanserleri dışında parafoliküler-C hücrelerinden köken alan kanserleri de sıkça görülür. Parafoliküler-C hücrelerinden köken alan tiroid kanserlerine medüller tiroid kanserleri adı verilir. Tüm tiroid kanserleri arasında %3-5 oranında görülürler. Prognoz göstergesi olarak 10 yıllık sürvisi %50 civarındadır denilebilir. Bunlar dışında tiroid bezinde çok nadir görülen kanserler de vardır. Primer olarak tiroid bezinden başlayan lenfoma, skuamöz hücreli kanser nadir görülen kanserlerdendir. Bunlar dışında çok nadir olarak tiroid bezine metastaz yapan kanserler görülebilir.

Tablo 1. Tiroid kanseri tipleri ve yaklaşık görülme oranları

Kanser tipi	Sıklığı
Papiller karsinoma	%75
Foliküler karsinoma	%16
Medüller karsinoma	%5
Anaplastik karsinoma	%3
Nadir tipler*	%1

* Lenfoma, skuamöz hücreli kanser, metastatik teratoma.

TİROİD KANSERİ TANISI

Tiroid kanserlerinde tanı histopatolojik olarak konur. Tiroid nodülü saptanan bir hastada tiroid fonksiyonu ve ultrasonografik olarak nodülün morfolojisi değerlendirildikten sonra kanser şüphesi giderilemiyorsa tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Biyokimyasal laboratuvar yöntemleri benign/malign ayırıcı tanısı yapmada faydası çok kısıtlıdır. Toksik nodüller benign olarak kabul edilirler. Nodülün ultrasonografik özellikleri benign/malign ayırımında oldukça yararlıdır. Ultrasonografik olarak bazı nodüllerin benign olduğuna karar verilebilir. Tümör belirteci olarak adlandırılan tiroglobulin ölçümü ile benign/malign ayıcı tanısı yapılamaz. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi daha pahalı görüntüleme yöntemlerinin de nodüllü hastada benign malign ayırımını yapmada fazla katkısı olmaz. Tiroid kanserleri sıklıkla agresif olmadıkları için uzun yıllar süresince nodül dışında klinik değişiklik göstermeden sessiz kalabilirler. Tiroid kanseri tanısı konulan hastada tedavi yaklaşımı tiroid kanseri tipine göre değişebilmektedir. Esas olarak tüm tiplerde tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur denilebilir. Çok nadir görülen tiroid lenfomasında medikal tedavi uygulanmalıdır.

FARKLILAŞMIŞ TİROİD KANSERLERİ

Papiller ve foliküler tiroid kanserli hastalar pek çok yönü ile benzer tedavi yaklaşımı yapılırlar. Cerrahi rezeksiyon bu kanserlerde çok etkili bir tedavidir. Papiller ve foliküler kanserli hastaların tedavisinde amaç total tiroidektomi ile hem neoplazik dokuyu hem de geride tirosit bırakmayacak tüm tiroid parankimini çıkarmaktır. Böylelikle nüks olasılığını en aza indirmek amaçlanır. Daha sonra geride kalmış tirositlerin ablasyonunu sağlamak amacı ile hastaların büyük çoğunluğuna radyoaktif iyot tedavisi uygulanır. Yüksek dozda verilen radyoaktif iyot total tiroidektomi sonrası geride kalan tüm tirositlerin ablate olmasını sağlar. Hastalar ömür boyu tiroid hormonu replasman tedavisi alırlar. Farklılaşmış tiroid kanserli hastalarda sıklıkla başka tedavi gerekli olmaz.

Serum tiroglobulin ölçümü tiroid papiller kanser ve foliküler kanserli hastaların izleminde kullanılan tümör belirteçidir. Serum tiroglobulin seviyesinin arttığına görülmesi rekürrensi veya metastazı hassas bir şekilde gösterir. Tiroid kanserli hastaların izleminde kullanılan diğer bir yöntem iyot-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisidir. Tiroid papiller ve foliküler kanser metastazlarının lokalizasyonlarının gösterilmesinde hassas bir yöntemdir. Rekürrens veya metastaz saptanan hastalarda öncelikli tedavi tercihi cerrahi rezeksiyon, mümkün değil ise kemoterapi veya radyoterapi tedavileri önerilir.

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Medüller kanserli hastalarda tanı konduktan sonra total tiroidektomi yapılmalıdır. Ancak bu hastalarda genellikle tanı anında servikal lenf bezlerine metastaz olasılığı fazladır. Bu nedenle servikal lenf bezlerinin de belli oranda rezeke edilecek şekilde modifiye boyun diseksiyonu ile birlikte total tiroidektomi yapılmalıdır. Tirositlerden köken alan tümör olmadığı için operasyon sonrası radyoaktif iyot tedavi uygulanmaz. Sonrasında serum kalsitonin izlemine göre yeniden cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi uygulanır. Medüller tiroid kanseri ailesel geçiş gösterebilen bir kanserdir. Bu nedenle ailesel geçiş özelliği olup olmadığını saptamak için PET-

protoonkogen genetik analizi yapılır. Genetik geçiş özelliği olan hastaların birinci derece akrabalarında da aynı analiz yapılarak medüller kanser riskleri belirlenir. Riski yüksek kişilerde malignite saptanmamış olsa bile total tiroidektomi yapılmalıdır.

ANAPLASİK TİROİD KANSERİ

Anaplastik tiroid kanseri lokal olarak çok hızla yayılan invazif kanserdir. Hastaların boynundaki şişlik günler içerisinde hızla artarak baskı ve invazyon bulguları oluşturur. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes alamama, venöz konjesyon gibi bulgular kısa sürede ortaya çıkabilir. Gecikilmeden opere edilerek kanserli doku temizlenmelidir. Ancak çok sıklıkla sınır tanımadan invazyon ile ilerlediği için total rezeksiyon mümkün olmaz. Sonrasında yoğun eksternal radyoterapi ve kemoterapi programına alınırlar. Yine de survileri 1 yılı nadiren bulur.

KAYNAKLAR

1. Tiroid nodülü. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:143-54.

GASTROENTEROLOJİ

99. BÖLÜM

GASTRİTLER VE GASTROPATİLER

Dr. Selim Giray Nak, Dr. Tufan Teker

GİRİŞ

Gastrik inflamatuvar patolojiler başlıca gastrit ve gastropati olarak sınıflandırılır. Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu ile karakterize histolojik bir tanıdır. Endoskopik ve radyolojik olarak “gastrit”, anormal görünümdeki gastrik mukozayı tanımlamak için kullanılsa da bu tanının konulması için inflamasyonun histopatolojik olarak kanıtlanmasına ihtiyaç vardır. Gastropati ise inflamasyonun olmadığı ya da minimal olduğu mukozal epitelyal hasar ve rejenerasyondur. Toplumda gastrit ve gastropatilerin büyük kısmı asemptomatiktir. Genellikle başka nedenlerle endoskopi yapıldığında tesadüfen saptanırlar.

ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Gastrit çoğunlukla enfeksiyöz ajanlara (*H. pylori*), ilaçlara, otoimmüniteye bağlı olarak görülür. Gastropati ise genellikle ilaçlar, alkol, konjesyon ve safra reflüsüne bağlı görülür (Tablo 1).

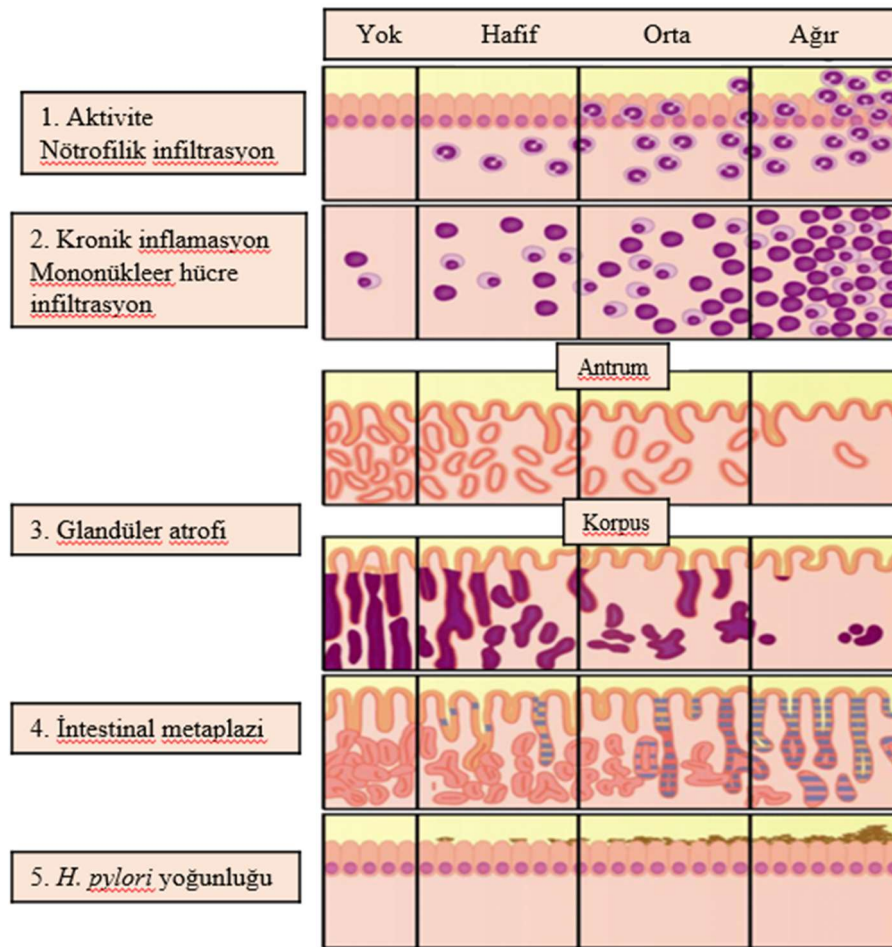
Tablo 1. Gastrit ve gastropatinin etiyojolojiye göre sınıflandırılması

Gastrit	
Enfeksiyöz gastrit	- Bakteri: <i>H. pylori</i> , diğer bakteriler (flegmonöz/akut süpüratif gastrit, amfizematöz gastrit), mikobakteriyel, sifilistik, α hemolitik streptokoklar, clostridium türleri, <i>Helicobakter heilmanii</i> vb. - Viral: CMV, EBV, HSV-1, VZV, rubella - Paraziter: Cryptosporidiosis, giardiasis, anisakidosis, ascariasis, necatoriasis - Fungal: Candidiasis, histoplasmosis, mucormycosis, aspergillosis
Otoimmün gastrit	
Granülomatöz gastrit	- Crohn hastalığı, sarkoidoz
Bilinmeyen etiyojoloji	- Eozinofilik gastrit, lenfositik gastrit, kollajenöz gastrit
Gastritis esytica profunda	
Alerjik gastrit	
Gastropati	
Reaktif (kimyasal) gastropati (erozif gastrit, hemorajik gastropati)	- Safra reflüsü, alkol, NSAİİ, radyasyon, demir tuzları, graft versus host hastalığı, diğer ajanlar (alendronat, sodyum fosfat)
Vasküler gastropati	- Portal hipertansif (konjestif) gastropati, gastrik antral vasküler ektazi
Hiperplastik gastropati (Menetrier hastalığı)	
İskemik gastropati	Kokain, hipovolemi, sepsis, yanıklar, travma (gastrik tüpler, bezuar), mukozal prolapsus

NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, CMV: sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr virüs, HSV-1: herpes simpleks virüs-1, VZV: varicella zoster virüs.

Gastrit, zamana (akut ve kronik), patofizyoloji ve histolojik özelliklere, etiyolojiye göre sınıflandırılır. Birçok sınıflama bulunsa da evrensel olarak kabul edilen bir sınıflandırma yoktur. Akut-kronik gastrit bazı sınıflandırmalarda kısa-uzun süreli hastalık olarak tanımlanırken, bazen de inflamatuvar hücre tipini temsil eder. Akut inflamasyonda nötrofilik infiltrasyon mevcutken, kronik inflamasyonda başlıca lenfosit ve mononükleer hücre, plazma hücresi, makrofajların karışık olarak bulunduğu inflamasyon vardır.

“Güncellenmiş Sydney sınıflaması”, en ayrıntılı ve yaygın olarak kullanılan sınıflama sistemidir. Bu sistemde gastrit; morfolojik, topografik ve muhtemel etiyolojiye göre akut, kronik ve özel olarak ayrılır. Gastritin özel formları, etiyolojisi net olmayan gastrit ve gastropatileri kapsar. Kronik gastrit, Sydney sınıflamasında atrofik ve nonatrofik kronik gastrit olarak kategorize edilir (Resim 1).



Resim 1. Sydney sistemine göre gastritin derecelendirilmesi.

AKUT GASTRİT

Midenin yoğun nötrofilik infiltrasyonu ile karakterizedir. Nadir görülür. *H. pylori* gastritinde olduğu gibi nötrofillerin kronik inflamatuvar hücrelerle (lenfositler, plazma hücreleri) birlikte bulunabildiği aktif gastritten farklıdır. İnvazif mikroorganizmalara bağlı gelişir.

• Flegmonöz (süpüratif) gastrit

Nadir görülür. Gastrik submukozanın ve muscularis proprianın enfeksiyonudur. Mukoza tutulmaz. Gram negatif basiller, anaeroblar, grup A streptokoklar, mantarlar (mucormycosis) neden olmaktadır. Gastrik flegmon kitle görünümüne yol açabilir. Komşuluğundaki dalak ve karaciğerde apse oluşumuna yol açabilir. Akut flegmonöz gastrit/nekrotizan gastrit yoğun alkol alımı, solunum yolu enfeksiyonları, AIDS ve karaciğer transplantasyonu gibi diğer immünsüpresif durumlarla ilişkilidir. Ağır formu amfizematöz gastrit olarak isimlendirilir. Etiyolojide *Clostridium perfringens*, *E. coli* ve *S. aureus* yer alır. Amfizematöz gastrit için risk faktörleri yakın zamanda gastroduodenal cerrahi, korozif madde alımı, gastrointestinal infarktadır.

Hastalar septik görünümündedir. Akut abdominal ağrı, peritonit, pürülan assit sıvısı, ateş ve hipotansiyonla prezentasyon olabilir. Endoskopide mukozada granülasyon, yeşil-siyah eksudalar görülebilir. Mortalite %70'e yakındır. Tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotikler, gastrik rezeksiyon veya drenaj yer alır.

KRONİK GASTRİT

Akut gastritten çok daha siktir. Klinik olarak sessiz olabilir. Peptik ülser hastalığı, adenokarsinom ve lenfoma (MALToma) gibi gastrik neoplaziler için risk faktörüdür. Kronik gastritin 3 tipi tanımlanmıştır:

1. Diffüz antral gastrit: Genellikle *H. pylori* enfeksiyonuna bağlıdır.
2. Çevresel metaplastik atrofik gastrit (multifokal atrofik gastrit)
3. Otoimmün metaplastik atrofik gastrit (diffüz korporal atrofik gastrit)

• *Helicobacter pylori* gastriti

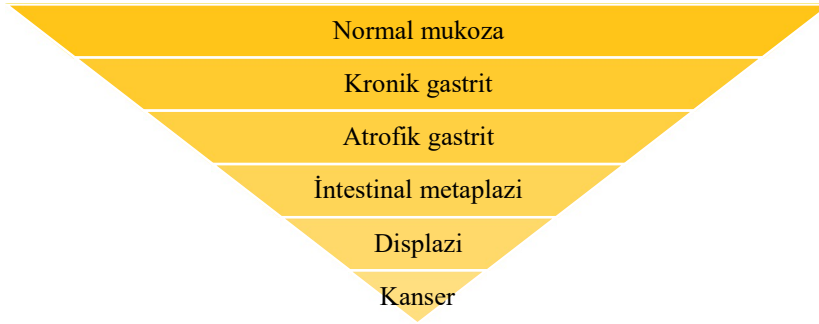
H. pylori gram negatif, helikal-spiral şekilli, flagella yapısına sahip hareketli bir bakteridir. Tipik olarak diffüz antral gastrite yol açar. Başlangıçta mukozanın yüzeyel kısmını etkiler. Tedavi edilmediğinde yaşam boyu sürer. Endoskopide nodüler gastrit görülebilir.

Dünya nüfusunun %50'sinden fazlası enfektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70-80'lere çıkar. Çocuklar 10 yaşından önce enfekte olurlar. Sıklığı yaşla artar. Düşük sosyoekonomik düzey en önemli risk faktörüdür. Bilinen tek rezervuar insandır. Bulaş yolu net olmamakla birlikte, fekal-oral, gastro-oral ve oral-oral geçiş en olası yoldur.

Patojenezin temelinde üreaz-katalaz aktivitesi ile oluşturulan doku hasarı yer alır (Tablo 2). Gastrik mukus tabakasının altında yerleşir, dokuda inflamasyon yapmaz. Gastrik tip mukozaya tropizm gösterir. Cag-A geni taşıyan suşlar ülser ve adenokanser gelişimi ile daha çok ilişkilidir. Bazı bireylerde peptik ülserle yol açarken bazı bireylerde kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik adenokarsinoma neden olabilir (Correa kaskadı, Resim 2). Bazen de gastrik lenfoid dokunun immün stimülasyonu sonucu gastrik lenfoma gelişiminde rol alır. *H. pylori* gastrik adenokarsinoma patojenezinde zorunlu bir faktördür ancak yeterli değildir muhtemelen ek bazı faktörler gereklidir.

Tablo 2. Gastrit patojenezinde etkili *H. pylori* özellikleri

- Cag patojenite adası (PAI), cag A ve cag E
- Flagella
- HP-nötrofil aktive edici protein (HP-NAP)
- Lipopolisakkarid
- Dış inflamatuvar protein A (Oip A)
- Peptidoglikan (murein)
- Üreaz
- Vakuolize edici toksin A (VacA)



Resim 2. İntestinal tip mide adenokarsinomu gelişimi (Correa kaskadı).

Antral *H. pylori* enfeksiyonu sonucu, inflamatuvar hücreler ve sitokinlerde artış meydana gelir, mukozal koruma azalır. Antral somatostatin azalması nedeni ile gastrin salınımı artar. Gastrin ise asit salınımını artırır. Artmış asit salınımı nedeni ile gastrik metaplazi ve duodenit meydana gelir. Ayrıca tüm bu patofizyolojik mekanizmalar duodenal ülser oluşumuna da yol açar. Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin de eklenmesiyle de (sigara, yüksek tuz yükü, tükülenmiş gıda, düşük antioksidanli diyet vb.) *H. pylori* mide kanseri etiyolojisinde yer alır.

– Klinik

H. pylori enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir. Kronik gastrit, gastrik adenokarsinoma ve nadiren MALT lenfoma oluşumuna da neden olabilir. Bakteri ilk defa alındığında akut gastrit gelişir. Şiddetli nötrofilik bir gastrittir. Hafif veya orta şiddette epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ile seyreder. 7. ila 39. günler arasında geçici bir aklorhidri tablosuna yol açar. *H. pylori* ile enfekte bireylerin %15 ile %20'sinde yaşam boyu peptik ülser gelişme riski mevcuttur. *H. pylori* ile enfekte bireylerde yaşam boyu mide kanseri riskinin %1.5-2.0 olduğu tahmin edilmektedir. Nispeten düşük bireysel riske rağmen, küresel olarak enfekte insan sayısı milyarlarca olarak tahmin edildiğinden, yüksek ölüm oranıyla birlikte yılda bir milyon üzerinde küresel bir mide kanseri yükü vardır. *H. pylori*'nin prekanseröz histolojik değişiklikler meydana gelmeden eradike edilmesinin mide kanserini önlediği gösterilmiştir. Bu nedenle, hastalık yükünün yüksek olduğu ve yeterli kaynaklara sahip ülkelerde genç erişkinlerde toplu test ve tedavi tarama programları yapılmalıdır. Mukozal atrofi ve/veya intestinal metaplazi geliştikten sonra *H. pylori*'nin eradike edilmesi mide kanseri riskini azaltabilir ancak ortadan kaldırmaz.

H. pylori enfeksiyonu açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve idiyopatik trombositopenik purpura etiyolojisinde de yer alır. Ayrıca fonksiyonel dispepsi ile birlikteliği de gösterilmiştir. Her ne kadar *H. pylori* eradikasyonun gastroözofageal reflü sıklığını arttırdığına yönelik yayınlar bulunsada bu konuda net veri bulunmamaktadır. Genellikle diffüz antral gastrit olarak

başlar ve korpusa yayılır. Kronik proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımında bu yayılım kolaylaşır.

- Tanı ve tedavi

Tanıda endoskopik ve nonendoskopik testler yer alır (Tablo 3). Gastrik histoloji, gaitada *H. pylori* antijeni, kültür gibi direkt yöntemlerle ya da üreaz aktivitesi saptanması, antikor yanıtı gibi indirekt tetkiklerle bakteri varlığı saptanabilir. Mevcut antibiyotik ve PPI kullanımı test sonuçlarının etkileyebileceğinden, hastaların son bir ayda antibiyotik ya da bizmut tuzları ve son iki haftada PPI kullanımının olmaması gerekir. Aktif üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda *H. pylori* testleri yanlış negatif olabilir. İnvazif testler üreaz testi, histolojik inceleme ve kültürdür. Endoskopik olarak alınan örnekte hızlı üreaz testinin sensitivitesi %90-95'tir. Hızlı sonuç verir. 1-24 sa. bekleme süresi vardır. Antrum ve korpus biyopsisi beraber alınırsa sensitivite artar. Histoloji, üreaz testine göre daha pahalıdır. Sensitivitesi %95-98'dir. Doku örneklerinde aktivasyon, atrofi ve metaplazi varlığı değerlendirilebildiği gibi Giemsa ve gümüş boyama ile *H. pylori* varlığı yoğunluğuna göre değerlendirilir. Kültür spesifitesini yüksek olmasına rağmen, bakterinin üreme koşulları zor olduğunda sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle kültür, tedavi başarısızlıkları sonrası antibiyotik duyarlılığı açısından planlanabilir. Noninvazif (nonendoskopik) testler ise seroloji, üre nefes testi ve gaita antijen testidir. Üre nefes testi ve gaita antijeni aktif enfeksiyonu gösterir. Seroloji ise aktif/geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Ayrım kantitatif ELISA yöntemi ile yapılır. Seroloji, pratikte rutin kullanılmaz. Toplumsal taramalarda kullanılır (Tablo 4).

Tedavi sonrası eradikasyon konfirmasyonu tüm hastalarda yapılmalıdır. Üre nefes testi, gaita antijen testi, endoskopi (gerekirse hücre kültürü açısından örnekleme) bu açıdan yapılabilecek tetkiklerdir. Eradikasyon doğrulanması öncesinde PPI tedavisi 2 hafta kesilmelidir. Antibiyotik ve bizmut tuzları ile tedavinin tamamlanmasından en az 4 hafta sonra konfirmasyon için test yapılmalıdır.

Tablo 3. *H. pylori* enfeksiyonunda test ve tedavi endikasyonları

- Komplike olmuş ya da komplike olmayan (obstrüksiyon, kanama, perforasyon vb.) bilinen ya da mevcut duodenal ve/veya gastrik ülser
- Gastrik mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması
- Gastrik mukozal atrofi ve/veya intestinal metaplazi
- Mide kanseri rezeksiyonu sonrası
- Birinci derece yakınlarında mide kanseri olanlar
- Hekim ile görüşme sonrası hastanın eradikasyon istemesi
- Fonksiyonel dispepsi
- NSAİİ tedavisine başlanacak hastalarda peptik ülser ve üst gastrointestinal kanama riskini azaltmak için
- Ülser ve ülserle ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan hastalarda uzun süreli aspirin tedavisine başlamadan önce
- Üst gastrointestinal kanama ve perforasyon öyküsü olan uzun süreli düşük doz aspirin tedavisi alan hastalar
- Uzun süreli proton pompası inhibitörlerine ihtiyaç duyan gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalar
- Mide kanseri insidansı yüksek olan topluluklarda önleme stratejisi olarak

Tablo 4. *H. pylori* enfeksiyonunu belirlemede kullanılan testler

Testler	Avantajlar	Dezavantajlar
Endoskopik		
Biyopsi üreaz	- Hızlı sonuç - Patolojik inceleme masrafının olmaması	- Endoskopi ihtiyacı - PPI kullanan hastalarda sensitivitenin düşmesi
Histoloji	- Yüksek sensitivite ve spesifisite - Gastrik mukoza hakkında ek bilgi	- Pahalı - Değerlendirene bağımlı - PPI ve antibiyotik kullanımından etkilenme
Kültür	- Spesifisite %100'e yakın - Antibiyotik duyarlılık testi imkanı	- Bakterinin üretilmesi zor - Yaygın değil - Pahalı
Nonendoskopik		
Seroloji	- Yaygın - Ucuz - Taramalarda uygun - Negatif prediktif değer yüksek	- Tedavi sonrası kullanışlı değil - Aktif/geçirilmiş enfeksiyon ayırımını sağlamaz.
Üre nefes testi	- Aktif enfeksiyonu gösterir. - Tedavi öncesi/sonrası kullanışlı	- PPI ve antibiyotik kullanımından etkilenir. - ¹⁴ C testinde radyasyon maruziyeti - Yaygın değil, pahalı
Gaita antijen testi	- Aktif enfeksiyonu gösterir. - Tedavi öncesi/sonrası kullanışlı	- Daha az veri mevcut - PPI ve antibiyotik kullanımından etkilenir.

PPI: proton pompa inhibitörü.

2017 American College of Gastroenterology (ACG) kılavuzuna göre *H. pylori* enfeksiyonu saptanan herkese tedavi önerilmelidir. Önemli olan kime test yapılacağına bilinmesidir. World Gastroenterology Organisation (WGO) 2021 *H. pylori* kılavuzuna göre *H. pylori* testi yapma kararı yalnızca tedavi amacıyla verilmelidir. Peptik ülser hastalığı tüm dünyada başta gelen tedavi endikasyonudur.

Bakterinin mukus tabakası altında yerleşmesi, midenin asidik ortamı ve yüksek antibiyotik direnç gelişimi nedeni kombine tedavi gerekir. Tedavide amaç %85'in üzerinde eradikasyon sağlamaktır. Son 10 yılda tedavide kullanılan özellikle metronidazol ve klaritromisin direncinde artış nedeniyle üçlü tedavide başarı %50-79 seviyesine düşmüştür. Türkiye'de klaritromisin direnci %27'nin üzerindedir. Metronidazol direnci ise ülkemizde %60'lara ulaşmaktadır. Dünya çapında amoksisilin ve tetrasikline dirençli *H. pylori* suşları ile pek karşılaşılmamaktadır.

Tedavide PPI'lerin önemli rolü mevcuttur. İntragastrik pH artınca antibiyotikler daha stabil ve daha etkin hale gelir. Nötral pH'da *H. pylori* çoğalma fazına geçer ve antibiyotiklere daha duyarlı hale gelir. PPI'ler asit salınımını inhibe ettikleri için mide salgısı ve viskozitesi azalır. Bu şekilde antibiyotik konsantrasyonu artar. PPI, aktif asit sekresyonu yapmakta olan pompaları inhibe eder, inaktif pompalara ise etkisi yoktur. Açlıkta midede asit salgılayan pompaların sadece %5'i aktiftir. PPI'ler yemekten 20-30 dak. önce alındığında, yemekle asit pompalarının %60-70'i faaliyete geçeceğinden etkili asit inhibisyonu sağlanır. Tedavide kullanılan antibiyotikler klaritromisin, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, levofloksasindir. Ülkemiz gibi antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkelere tedaviye bizmut tuzlarının eklenmesi tedavi başarısını arttıracaktır.

Tedavinin hangi şekilde yapılacağına kararı verilirken, ülkedeki antibiyotik dirençleri, penisilin alerjisi, daha önce makrolid antibiyotik kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Makrolid maruziyeti varsa ve direnç yüksek ise birinci basamak tedavide klaritromisin bazı

rejimlerin kullanımı uygun olmayacaktır. Bu durumda bizmut bazlı rejimlerin kullanımı ya da eş ardışık veya hibrit tedavi rejimleri uygun olacaktır. Levofloksasin içeren rejimler, yüksek ve hızlı direnç gelişimi nedeni ile ikinci basamak tedavide tercih edilmelidir.

Hastaların %50'sinde yan etki görülür. Genellikle hafiftir. Hastaların %10'u yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmaktadırlar. Metronidazolun yan etkileri arasında bulantı, kusma ve ağızda metalik tat vardır. Alkolle alındığında baş ağrısı, kızarma, terleme, çarpıntı yapabilir. Klaritromisin yan etkileri arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, disgezi bulunur. Bizmut tuzları dili, gaitayı siyaha boyayabilir. Kabızlığa yol açabilir. Diyare ve karın krampları tedavide kullanılan tüm ilaçlarda oluşabilir. Tedavi süresi bütün tedavi rejimlerinde 10-14 gün arasındadır. Tedaviye uyum, tedavi başarısı ve direnç gelişiminin engellenmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle hastalara tedavi öncesinde alacağı tedavinin önemi, yan etkiler hakkında muhakkak bilgilendirme yapılması gerekir.

• Kronik atrofik gastrit

Midenin kronik inflamasyonu sonucu kök hücrelerin kayıp hücreleri yerine koyma kapasitesi azalır ve mukoza inceler. Bu duruma bazen metaplazi de eşlik eder. Histopatolojik olarak kronik inflamasyonun da gösterilmesiyle bu durum kronik atrofik gastrit veya gastrik atrofi adını alır. Bölgesel, difüz ya da yamasal tutulum olabilir. Displazi ve kanser gelişimi için risk faktörüdür. Pariyetal ve esas hücrelerin kaybı nedeni ile intrinsik faktör (İF), hidroklorik asit ve pepsinojen sekresyonu azalır. Hidroklorik asitin azalması durumu hipoklorhidri/aklorhidri olarak adlandırılır. Vitamin B12 malabsorpsiyonu, gastrik bakteriyel aşırı çoğalma ve enterik enfeksiyonlar görülebilir.

Sydney sınıflaması, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazili hastalarda kanser riskine ilişkin prognostik bilgi sağlamaz. Bu hastalarda “Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA)” ve “Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia (OLGIM)” sistemleri, histolojik fenotipler ve gastritin tutulum alanı dahil edilerek kanser riskini belirlemede kullanılır. Bu sistemde atrofi derecesi 0 ile 3 puan arasında (yok, hafif, orta) bir ölçekte puanlanır ve genel antrum skoru, genel korpus skoru ile birleştirilerek işaretlenir ve evre (0- IV) belirlenir. Kronik atrofik gastritin iki tipi bulunmaktadır. Bunlar; çevresel metaplastik atrofik gastrit (EMAG, multifokal atrofik gastrit) ve otoimmün metaplastik atrofik gastrittir (AMAG, difüz korporal atrofik gastrit). EMAG genellikle kronik *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı iken, AMAG T ve B lenfositlerde, pariyetal hücre antijenine karşı gelişen otoreaktiviteye bağlıdır.

– Çevresel metaplastik atrofik gastrit (multifokal atrofik gastrit)

Antrum ve korpusun tutulumuyla karakterizedir. Gelişiminde *H. pylori* önemli role sahiptir. Glandüler atrofi ve intestinal metaplazi mevcuttur. Gastroskopiye soluk mukoza, mukozal incelmeye bağlı belirginleşen submukozal vasküler yapılar görülebilir. Endoskopi, kronik atrofik gastrit tanısı için sensitif ve spesifik değildir.

– Otoimmün metaplastik atrofik gastrit (difüz korporal atrofik gastrit)

Korpusdaki glanduların otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Pernisiyöz aneminin patofizyolojisinin altında yatar. Otoimmün tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Bazı hastalar asemptomatik olsa da çoğu hasta dispepsi ve postprandial dolgunluktan şikayet eder. Düşük gastrik asidite ve düşük pepsinojen I seviyelerine sekonder antral G hücre hiperplazisi nedeniyle hipergastrinemi görülür. Pepsinojen I/pepsinojen II oranı azalmıştır. Hipergastrinemi, enterokromafin hücre hiperplazisi ve gastrik karsinoid tümörler ile ilişkilidir.

Pariyetal hücre antikoru pozitifliği sıktır. CagA ve VacA üreten *H. pylori* suşların patojenezde rolü olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, nivolumab gibi immünoterapi ajanlarının otoimmün hemorajik gastrite yol açabileceği bildirilmiştir.

- **Diğer enfeksiyöz gastritler**

- **Viral**

- **CMV**

Genellikle immünsüpresif hastalarda görülür. Solid ve hematopoetik hücre transplantasyonu, AIDS, kanser öyküsü olan hastalar ve özellikle glukokortikoid gibi immünsüpresif tedavi alan hastalarda risk artmıştır. Ateşle beraber epigastrik ağrı ve atipik lenfositoz görülebilir. Görüntülemelerde infiltratif antral neoplazmı düşündüren daralmış gastrik antrum saptanabilir. Gastroskopide kalınlaşmış hemorajik katlantılar, konjesyonlu antral mukoza, çoklu ülserler; histopatolojik incelemede kronik aktif gastrit, inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Tedavide İV gansiklovir veya foskarnet uygulanır.

- **Diğer herpesvirüsler**

HSV-1 ve VZV gastriti nadirdir. Lenfoma seyrinde, kemoterapi ve radyoterapi alanlarda görülebilir. Gastroskopide çoklu, küçük, kabarık ülser plaklar veya lineer, yüzeyel, çaprazlama seyreden ülserler görülebilir. Tedavide asiklovir uygulanır.

- **Bakteriyel**

- **Mikobakteriler**

Seyrek görülür. Gastrik tüberküloza bağlı mide çıkış obstrüksiyonu görülebilir. Çoklu, küçük erozyonlar endoskopide saptanabilir. Biyopside kazeifiye granülom izlenir. ARB boyamada bakteri saptanabilir.

- **Actinomycoşis**

Nadir, kronik, süpüratif, çoklu apseler, abondan granülasyon ile karakterize bir enfeksiyondur. Fistül, karın duvarı apseleri ve kanamaya yol açabilir. Histopatolojide gram pozitif, filamentöz *A. İsrailii*'nin gösterilmesiyle tanı alır. Endoskopik görüntüsü gastrik karsinomla karışabilir. Eğer biyopside tanınırsa prognozu iyidir. 6-12 ay penisilin veya amoksisilin-klavulanik asit tedavisi uygulanır.

- **Sifiliz**

Gastrik yayılım sekonder ve tersiyer sifilizde olur. HIV enfeksiyonunda görülür. Eş zamanlı sifilitik hepatit ve proktit görülebilir. Endoskopide mukozada nodüler görünüm, üzeri eksudalı, düzensiz sınırlı, etrafı eritemli ülserler saptanabilir. Gastrik adenokarsinom, lenfoma, tüberküloz ve Crohn hastalığını taklit edebilir. Mide orta kısmında striktür nedeni ile kum saati görünümüne yol açabilir. Penisilin ile tedavi edilir.

- **Fungal**

- **Kandidiyazis**

Alta yatan malignite ve immünsüpresyon durumlarında görülür. Ayrıca alkolik hastalarda da görülebilir. Yüzeyel, beyaz, diffüz plaklar vardır. Erozyon ve ülserlere yol açabilir. Histopatolojide maya hücreleri ve psödohif yapıları görülür. Semptomatik kandidiyazis mevcutsa flukonazolle tedavi edilir.

o ***Mucormycosis***

Hemen her zaman fatal seyrederek. Malnütrisyon, diyabetik ketoasidoz, immünsüpresyon durumlarında izlenebilir. Mukozada hemorajik nekroz vardır. Tedavisi cerrahi olarak nekroze dokunun çıkarılmasıdır.

• **Granümatöz gastritler**

Crohn hastalığı, sarkoidoz, spiroket, mikobakteriyel enfeksiyon seyrinde görülebilir.

– **Sarkoidoz**

Sarkoidozda en çok etkilenen gastrointestinal sistem bölümü antrumdur. Vakaların %10'unda görülür. Epigastrik ağrı bulantı, kusma, kilo kaybı gibi semptomlar vardır. Masif gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Radyolojik olarak difüz gastrik karsinoma (linitis plastica) ve Menetrier hastalığı ile karışabilir. Biyopside nonkazeifiye granülomlar izlenir.

• **Özel gastritler**

Etiyolojinin belirsiz olduğu kollajenöz, eozinofilik ve lenfositik gastritler bu grupta yer alır.

– **Kollajenöz gastrit**

Kollajenöz duodenit, kolit, lenfositik kolit, Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Yetişkinlerde diyare şikayeti olur. Nadir görülür. Radyografide nodüler görünüm, mozaik patern olabilir. Endoskopide, büyük kurvatur boyunca korpus ve antrumda çok sayıda, dağınık erozyonlar, submukozal hemoraji saptanabilir. Korpus ve antrum biyopsilerinde lamina proprianın subepitelyal bölgesinde genellikle kapiller yapı içeren yamalı, kronik, yüzeysel gastrit, fokal atrofi ve düzensiz kollajen birikimi görülebilir.

– **Lenfositik gastrit**

Gastrik epitelin yoğun lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Endoskopide nodüller, kalınlaşmış katlantılar ve aftöz erozyonlar saptanır (varioliform gastrit). Tipik olarak *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda görülür. Gastrik MALToma prekürsörü olabilir. Erken başlangıçlı ve ağır Çölyak hastalarında görülebilir. Histopatolojide lamina propriada lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu vardır. İntraepitelyal CD3⁺ T lenfosit infiltrasyonu görülür. Çölyak hastalığı haricinde HIV enfeksiyonu, Crohn hastalığı, yaygın değişken immün yetmezlik ve ilaçlara bağlı olarak görülebilir.

– **Eozinofilik gastrit**

Gastrointestinal traktın eozinofilik infiltrasyonu, periferik kanda eozinofili ile karakterize bir patolojidir. Eozinofilik gastroenteritin sık görülen bir komponentidir. Gastrik tutulum, karın ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı, anemi ve protein kaybettirici enteropati ile sonuçlanabilir. Musküler tabakanın tutulumu gastrik çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir. Subserozal tutulumda assit gelişebilir. Gastroskopide normal mukoza görülebileceği gibi, belirgin gastrik katlantılar, hiperemi, ödem ve yüzeysel erozyonlar saptanabilir. Histopatolojide eozinofilik infiltrasyon, eozinofilik pit apseleri, nekroz görülebilir. Anormal eozinofilik infiltrasyon, her bir büyütme alanında en az 20 lenfosit görülmesidir. Musküler tutulumun gösterilmesi için tam kat mide biyopsisi gerekir. Diğer hipereozinofili durumlarının dışlanması sonrası (eozinofilik granülokoz, parazitik enfeksiyon vb.) glukokortikoid tedavisi verilir. Gastrik çıkış obstrüksiyonlarında balon dilatasyon ya da cerrahi tedavi yapılabilir.

- **İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında gastrit**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili gastritten sık görülen iki histolojik form kronik aktif ve kronik inaktif gastrittir. Fokal gelişimli gastrit denilen özel durumda gastrik pit ve glandları çevreleyen lenfosit ve histiyosit (makrofaj) koleksiyonları vardır. Crohn hastalığında görülebilir.

Crohn hastalığında mide tutulumu sık değildir. Nadiren izole gastrik ve duodenal tutulumu Crohn hastalığı olabilir. Bulantı-kusma, epigastrik ağrı, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olur. Tutulum en iyi radyolojik çalışmalar ile gösterilir. Endoskopide kızarıklık mukoza, irregüler ülserler, erozyonlar görülebilir. Nodüler lezyonlar var ise üzerinde erozyon görülür. Bazen de kaldırım taşı görünümü olur. Erozyon ve ülserler sıklıkla prepilorik antrumda ve prepilorik bölgededir.

Ülseratif kolitli vakaların %5'inde, endoskopide midenin görünümü anormaldir. Rektum ve kolondaki görünüme benzer. Ülseratif gastriti olan ülseratif kolit vakalarının tamamında pankolit ya da proktokolektomi öyküsü vardır.

- **Gastritis cystica profunda**

Muscularis mukoza ve submukozada kistik dilate gastrik glandlar ile karakterize gastrik psödötümör tablosudur. Genelde gastrojejunostomi alanında olur. Menetrier hastalığı ve gastrik kanserde nonopere midede de görülebilir. Gastrik polipektomi sonrası da iyatrojenik olarak oluşabilir. Endoskopik ultrasonografi, lezyonların kistik yapısını görüntüleyerek tanıda yardımcı olabilir. Erken evre mide kanseri ile beraberliği varsa endoskopik submukozal diseksiyon yapılabilir.

- **Alerjik gastrit**

Daha çok pediatrik grupta inek sütü alerjisi nedeni ile görülen, melena ve hematemeze yol açabilen, gastrit-gastropati durumudur. Besin alerjisi durumlarında gastrit insidansı, alerjisi olmayanlara göre daha sık değildir.

GASTROPATİLER

- **Reaktif (kimyasal) gastropati (erozif gastrit, hemorajik gastropati)**

Gastrik mukoza epitelyal hücreleri, birçok mekanizma ile belirgin inflamatuvar infiltrasyon olmadan hasara uğrayabilir (Tablo 5). Bu hasarlanma sonucu epitelyal rejenerasyon meydana gelir ve foveolar hiperplazi meydana gelir. İnflamatuvar hücrelerde azlık nedeni ile bu lezyonlar *reaktif gastropati* olarak isimlendirilir. Eski terminolojide *akut erozif gastrit* olarak isimlendirilirdi ve halen kullanılmaktadır. Endoskopik biyopsilerin %15'inde görülür. İnsidans yaş ve gastrointestinal sistemde inflamatuvar patolojilerin görüldüğü durumlarda artar. Endoskopide kırmızımsı çizgilenmeler, subepitelyal hemoraji, mukozal erozyon ve hatta akut ülserler görülebilir. Erozyon ve ülserler çok sayıdadır. Akut ülserler ve erozyonların tabanında gastrik asitin hemoglobin ile etkileşimine bağlı olarak kahverengi lekelenmeler olabilir. Lezyonlar çoğunlukla 1-2 mm çapındadır. Mikroskopik olarak erozyonlarda süperfisyal lamina propria nekrozu vardır. PET taramalarında reaktif gastropati nedeni ile midede tutulum olabilir.

– İlaçlar, toksinler ve yasadışı ilaçlar

NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri kullanımı reaktif gastritin en sık nedenidir. Genellikle asemptomatik seyrederler. Kronik olarak NSAİİ kullanan hastaların %40-60'ında erozyonlar %15-30'unda ise peptik ülserler gelişir. NSAİİ kullanan hastalarda ilk 3 ay içerisinde %10-20 oranında yeni mide ülseri, %4-10 oranında duodenal ülser gelişir.

Tablo 5. Reaktif gastropati etiyojisi

İlaçlar	Toksinler
- Aspirin, diğer NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri	- Kostik/korozif ajanlar
- Bifosfanatlar (alendronat)	- Kokain
- Bromazepam (intravenöz benzodiazapinler)	- Etil alkol
- Kemoterapi ilaçları	- Ağır metaller (civa, sülfat)
- Demir preparatları	- Ketamin (inhale formlar)
- Sodyum fosfat (kolonoskopi hazırlığı)	- Selenyum

NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, COX-2: siklooksijenaz-2.

NSAİİ'lere bağlı komplikasyonlar çoğunlukla bu ilaçların kullanımının ilk 30 gününde oluşur (Tablo 6). Daha sonra oluşan gastrik adaptasyon sayesinde zararlanma azalır. NSAİİ'ler daha önce mevcut olan sessiz ülserlerin kanamasına yol açabilirler. Düşük doz aspirin kullanımı dahi artmış gastrointestinal kanama ihtimaline yol açabilir. NSAİİ'lerin yol açtığı gastropati tedavisinde öncelikle ilaç alımı kesilmelidir. PPI ve misoprostol ile profilaksi, kronik kullanım endikasyonu var ise verilebilir. Bu durumlarda kullanılacak en düşük NSAİİ dozu kullanılmalıdır. NSAİİ kullanan bütün hastalarda profilaksi gerekmez. Komplikasyon riskini arttıran durumlar var ise profilaksi (PPI, misoprostol) verilir.

Yine alkol ve yasadışı ilaç kullanımı gastrik mukozayı hasarlayabilir. Akut alkol alımını takiben gastrik mukozada subepitelyal hemoraji endoskopide sık görülür. Histopatolojide inflamatuvar hücre yoktur. Kokain kullanımına bağlı gastrik ülserasyon, pilorik perforasyon bilinen bir antitedir.

Tablo 6. NSAİİ alan hastalarda gastrointestinal komplikasyon riskini arttıran durumlar

- Ülserle bağlı gastrointestinal sistem kanaması öyküsü bulunan hastalar
- 65 yaş üzeri kişiler
- Peptik ülser öyküsü olanlar
- Komorbiditeleri bulunan bireyler
- Yüksek doz NSAİİ kullanan bireyler
- NSAİİ beraberinde glukokortikoid ya da antiagregan tedavi alan bireyler

– Safra reflüsü

Peptik ülser, kanser ve obezite cerrahisi sonrası duodenogastrik safra reflüsü sık görülür. Kolesistektomi, biliyer sfinkterotomi sonrası da meydana gelebilir. Cerrahi ya da girişim öyküsü olmayan bireylerde de görülebilir. Gastropatinin endoskopik ya da histopatolojik bulgularının yanında intestinal metaplazi gelişiminde de rolü vardır. Dispeptik semptomlara yol açar. Tanı kriteri yoktur. Biyopside kronik inflamasyon ve *H. pylori* enfeksiyonu yoksa düşünülebilir. Safralı mide içeriği olan hastaların birçoğunda semptom yoktur. Endoskopide ödem, eritem, erozyonlar, safra ile kaplı mukoza görülebilir. Opere ya da intakt midede tedavisi ile ilgili geniş çalışmalar yoktur. Bir randomize kontrolü çalışmada PPI ve antiasit kombine

tedavi ile (rabeprazol 20 mg ve ile hidrotalsid 3x1 g) semptomlarda ve gastrik histopatolojik anormalliklerde düzelme saptandığı gösterilmiştir. Sükralfat bir çalışmada etkili bulunmuştur. Safra reflüsü gastropatisi için diğer tedavi seçenekleri ursodiol ve kolestiramindir. Güncel bir çalışmada ursodiolün PPI tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Eğer medikal tedaviye yanıt yoksa trunkal vagotomi ya da gastrojejunostomi önerilir. Daha önce Billroth II gastrojejunostomisi olan hastalara Roux-en-Y diversiyon uygulanabilir.

– Stres gastropatisi

Majör fiziksel veya termal travma, şok, sepsis, kafa yaralanmalarından sonra gastrik mukozada hızlıca erozyon ve ülserler gelişebilir. Bu duruma ayrıca 'stres ülserleri' adı verilir. Yoğun bakım hastalarında görülür. Etiyoloji, düşük kardiyak output ve şoka bağlı splanknik hipoperfüzyon ve mukoza iskemiye bağlıdır. Bir kohort çalışmasında yoğun bakım hastalarının %1.5'inde klinik olarak önemli kanama geliştiği gösterilmiştir. Respiratuvar yetmezlik ve koagülopati (INR >1.5 veya trombosit sayısı <50.000/mm³) stres ülseri kanaması için bağımsız risk faktörleridir. Karaciğer hastalığı, renal replasman tedavisi gereksinimi, yüksek organ yetmezlik skorları, üç ya da daha fazla komorbid hastalık olanlarda risk fazladır. Yanıklar ve travmatik beyin hasarı nedeni ile yoğun bakım takibi yapılan hastalar yine stres ülseri kanaması için yüksek risk grubundadır. PPI, H2 reseptör antagonistleri ve sükralfat stres ülseri profilaksisinde kullanılır. PPI profilakside daha etkindir, fakat nozokomiyal pnömoni riski daha fazladır. Ayrıca disbiosise bağlı *C. difficile* koliti riski de PPI kullanlarda daha fazladır.

– Radyasyon gastropatisi

Eksternal iyonize radyasyona bağlı mide hasarı, akut (<6 ay) ve kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Mide için tolerans seviyesi 4500 cGy'dir. 5500 cGy üstü dozlarda gastropati ve gastrik ülser çoğu hastada gelişir. Hepatosellüler karsinom için uygulanan internal radyasyon da gastropati yapabilir. Radyasyon ilişkili gastrik ülserler genellikle tek, 0.5-2 cm çapında ve antrumda lokalizedir. Endoskopik girişim ihtiyacı olan masif hemorajik gastropati vakaları bildirilmiştir.

– Graft versus host hastalığı

Graft versus host hastalığı (GVHD) genellikle allojenik kemik iliği trasnplantasyonundan sonra olur. Solid organ tranplantasyonunda daha az görülür. Akut GVHD 21-100 gün arasında, kronik GVHD 100 günden sonra olur. Genellikle ince bağırsaklar etkilenir. Gastrik GVHD'de bulantı, kusma, karın ağrısı ile karakterizedir. Diyare beklenmez. Endoskopide mukozal kayıp, ödem ve erozyonlar izlenir. GVHD tanısında biyopsi gerekli olup, normal mukoza dahi olsa rektal biyopsiler daha sensitiftir. Uzun süreli GVHD'de gland yıkımı, ülserasyon ve/veya submukozal fibrozis izlenir. İnflamasyon minimaldir.

• Vasküler gastropati

– Portal hipertansif (konjestif) gastropati ve gastrik valvüler ektazi

Portal hipertansiyon sonucunda midede oluşan mukozal değişikliklerdir. Sirozlu hastalarda gastrointestinal kan kaybının önemli bir nedenidir. Gastrik mukozal biyopside vasküler ektazi ve belirgin bir inflamasyon olmaksızın konjesyon saptanır. Tanısı, endoskopide karakteristik mozaik paternin görülmesine dayanır. Sadece mozaik görünüm varsa hafif; kiraz kırmızısı noktalanmalar eşlik ediyorsa şiddetli portal hipertansif gastropati (PHG) olarak isimlendirilir. Gelişimi siroz süresi ile koreledir fakat karaciğer disfonksiyonun derecesi ile ilişkisi yoktur. Gastrik vasküler ektazi, antrumda sınırlı ise bu duruma *gastrik antral vasküler ektazi (GAVE)*

adı verilir. Linear bir şekilde dizildikleri duruma ise 'karpuz mide' adı verilir. Kırmızı noktalanmalar difüz olarak proksimal ve distal midede yayılmış ise *difüz gastrik vasküler ektazi* olarak isimlendirilir. PHG daha çok proksimal midede lokalize iken, vasküler ektazi antrumda lokalizedir. Vasküler ektazide biyopside kapiller trombüs formasyonu görülürken PHG'de görülmez. PHG tedavisinde β adrenerjik blokaj, argon plazma koagülasyon (APC) ve transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPSS) kullanılır. PHG'de kanamayı engellemek için primer profilaksi önerilmez. Oktreotidin akut kanama kontrolünü sağlamada faydalı olabileceği belirtilmiştir. GAVE'de ise yine APC gibi endoskopik tedavi seçenekleri (INR <1.4 ve trombosit sayısı >45.000/mm³ ise), antrektomi uygulanabilir. TIPSS GAVE'de kanama riskini azaltmaz.

• Hiperplastik gastropati (Menetrier hastalığı)

Epitelyal hiperplazili dev gastrik katlantıları ile karakterize nadir bir durumdur. Zollinger-Ellison sendromu ve Menetrier hastalığında görülür. Foldlardaki hipertrofi, foveola hiperplazisi, ödem ve değişken derecedeki inflamasyona bağlıdır. *H. pylori*, CMV, HIV enfeksiyonları ile ilişkilidir. Kilo kaybı, epigastrik ağrı, bulantı, anoreksi, dispepsi, hematemez görülebilir. Gastrik kanser riski artar. Hastalığın fibröz varyantı linitis plastikayı taklit edebilir. Endoskopide bütün korpusu kaplayan beyin kıvrımları gibi görünen hipertrofik foldlar vardır. Histolojik tanı mukozal rezeksiyon ile konur. Endoskopik ultrasonografide gastrik duvarın ikinci tabakasında (derin mukozaya) kalınlaşma saptanır. Semptomatik tedavide PPI'ler kullanılır. Bir epidermal büyüme faktörü antikoruna olan setuksimab ve somatostatin analogu olan oktreotid ile bazı hastalarda tedavi yanıtı gözlenmiştir.

• İskemik gastropati

Kronik iskemik reaktif gastropati ya da kronik iskemik gastrik ülser, kronik mezenterik yetmezliğe ya da ateromatöz embolizasyona bağlı görülür. Yoğun fiziksel aktivite sonrası atletlerde de saptanabilir. Gastrik kardiya prolapsusu kusma ve öğürmelere bağlı görülebilir. Mukozada konjesyon, erozyon ve yüzeysel ülserler izlenir. Prolapsus gastropatisine bağlı gastroözofageal reflü insidansı artar.

KAYNAKLAR

1. Feldman M, Jensen PJ, Howden CW. Gastritis and gastropathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021:781-805.
2. Feldman M, Jensen PJ. Gastritis: Etiology and diagnosis [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [Erişim tarihi 16 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/gastritis-etiology-and-diagnosis>.
3. Feldman M, Jensen PJ. Acute and chronic gastritis due to Helicobacter pylori [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [Erişim tarihi 16 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/acute-and-chronic-gastritis-due-to-helicobacter-pylori>.
4. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. Helicobacter pylori. May 2021. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. [Erişim tarihi 16 Aralık 2021].

<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-english-2021.pdf>.

5. Kumar N, Thompson C. Remnant gastropathy due to bile reflux after Roux-en-Y gastric bypass: a unique cause of abdominal pain and successful treatment with ursodiol. *Surg Endoscopy*. 2017;31(12):5399-402. doi: 10.1007/s00464-017-5621-y.

6. Özden A. Hp'nin 30. yılı (1983-2013). *Helicobacter pylori* eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin yarattığı mucize. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013:119-31. [Erişim tarihi 16 Aralık 2021]. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/45/pdf/100118.pdf>.

100. BÖLÜM

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

Dr. Murat Kıyıcı

GİRİŞ

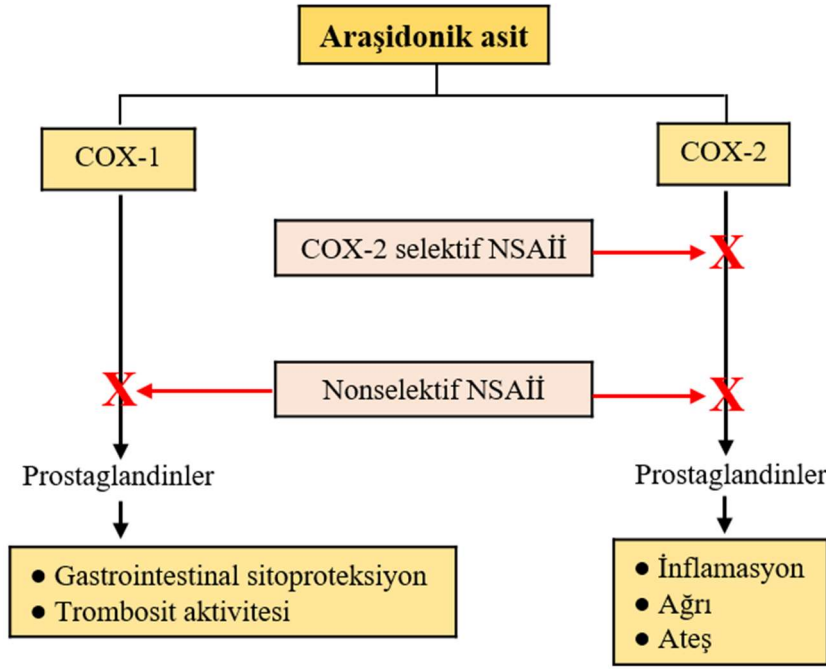
Ülser endoskopik veya radyografik olarak saptanan 5 mm'den daha geniş ve derinliği olan mukozal yüzey kayıplarıdır. Histolojik açıdan peptik ülser (PÜ) muskularis mukozaya kadar varan yüzey epiteli kaybı olarak tanımlanır. Erozyon ise 5 mm'den küçük ve yüzeysel lezyonlardır. Bu nedenle erozyonlar sızıntı şeklinde kanayabilirler, ancak skar ve perforasyona neden olmazlar.

ETİYOLOJİ

PÜ hastalığı peptik sıvıya (asit + pepsin) maruz kalan yerlerde olur. Duodenum, mide, özofagus, ince barsaklar, gastroenterik anastomozlar ile Meckel divertikülünde PÜ gelişebilir. Mide mukozasını koruyan defansif faktörler ile mukozada hasar oluşturan saldırgan faktörler arasındaki denge bozulduğu zaman PÜ meydana gelir. En önemli iki çevresel faktör *Helicobacter pylori* (HP) ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardır (NSAİİ). PÜ genellikle bu iki faktöre bağlı olarak oluşur. Ailede birkaç kişide PÜ olabilir, genellikle aile içinde HP bulaşı ile oluşmaktadır. Sigara midenin defansif faktörlerini (mukus salgısı, mukozal kan akımı gibi) bozar ve hem HP, hem de NSAİİ hasarını artırır. Duygusal stress, hipersekretuar durumlar (örneğin, Zollinger-Ellison sendromu), HSV, CMV, tüberküloz, Crohn hastalığı, steroid gibi diğer ilaçlar, hiperparatiroidi, sarkoidoz, myeloproliferatif hastalıklar, sistemik mastositoz, kritik yanık, travma ve yoğun bakım hastaları, KOAH ve kronik böbrek yetmezliğinde PÜ sıklığı artmaktadır. Malign ülserler %3-5 oranında görülmektedir. Etiyolojik bir sebep saptanamayan idiyopatik ülser sıklığı artmaktadır.

• Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

NSAİİ araşidonik asit metabolizmasındaki iki yolak üzerindeki COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek etkilerini gösterirler ve buna göre COX-2 selektif ve nonselektif NSAİİ'ler mevcuttur. COX-1 damar endoteli, trombosit, mide mukozası ve böbrek tübülleri gibi hücrelerde homeostazda yer alırken, COX-2 ise fizyolojik koşullarda dokularda bulunmaz, inflamasyon varlığında indüklenir. Aslında NSAİİ'lerin istenen etkileri ağrı, inflamasyon ve ateşin baskılanmasıdır ve bu COX-2 yolağında prostoglandin E2 ve prostosiklin (Pgi2) salınımının baskılanması ile olur. Gastrointestinal yan etkiler ve trombosit aktivitesinde bozulma COX-1 yolağının inhibisyonu ile olur ve bu yolak nonselektif NSAİİ ile inhibe edilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. COX-2 selektif ve nonselektif NSAİİ etki mekanizması.
Kaynak 3'ten uyarlanmıştır.

– NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkileri

Asetilsalisilik (ASA) ve diğer nonsteroid ilaçlar akut ve kronik gastrointestinal lezyonlara yol açarlar. 30-80 mg/gün dozda ASA trombosit disfonksiyonu meydana getirir ve ülserlerden kanama meydana gelebilir. Biraz daha yüksek dozlarda akut, yüzeysel gastrik erozyonlar gelişebilir. Haftalık 7-11 g gibi yüksek dozlar ise uzun dönemde kronik ülser oluşturabilir. Uzun dönem NSAİİ alanların en az 2/3'ünde endoskopide yüzeysel bir lezyon görülmektedir. PÜ görülme sıklığı ise yaklaşık %25'tir (%15 gastrik ülser, %10 duodenal ülser). Komplikasyon görülme sıklığı ise %1-2'dir.

NSAİİ hasarlandırıcı etkisi prostoglandin sentezi inhibisyonu ile olmaktadır. Prostoglandinler gastrik mukus ve bikarbonat sekresyonu ve mukusun hidrofobisitesini artırır. Midenin mukozal kan akımını ve anjiyojenezi artırır. COX-2 selektif NSAİİ'ler rofekoksib, selekoksib yanında COX-2'yi daha fazla inhibe eden meloksikam ve etodolakın gastrointestinal kanal yan etkileri diğer NSAİİ'lere göre daha azdır. Bunlar gastrik prostoglandin seviyelerini etkilemezler.

Hasta yaşı 65 üzerinde ise, öyküde PÜ varsa, yüksek dozda veya kombine NSAİİ kullanımı, NSAİİ ile birlikte ASA, antikoagülan ve kortikosteroid alımı olan, alkol ve sigara kullanan kişilerde gastrointestinal sistem komplikasyonu riski artmaktadır. Komplikasyonların en sık (%80) görüleni gastrointestinal kanamadır.

NSAİİ'ler özellikle yaşlı popülasyonda çok sık kullanılmaktadır. Araştırmalar 65 yaş üzeri popülasyonun %70'inin haftada bir ve yaklaşık %30'unun günlük NSAİİ kullandığını göstermiştir. En azından haftalık ASA kullanım prevalansı ise %60 iken, 50 yaş üzerinde düşük doz (80-325 mg) ASA kullanım oranı %25'tir. Kronik NSAİİ kullanan hastaların en az %25'inde PÜ geliştiği ve bu ülserlerin %2-4'ünde kanama veya perforasyon olduğu bilinmektedir.

Uzun dönem ASA kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riski 2.5-4 kat artmaktadır. ASA alımından 16 dak. sonra mide mukozasında hasar gelişmeye başladığı gösterilmiştir. NSAİİ

düşük dozda veya parenteral/rektal yolla uygulandığı zaman dahi mukozal hasar riski azalmamaktadır. NSAİİ'lerin direkt asit hasarı şeklinde lokal etkileri yanında prostoglandin sentezi inhibisyonu şeklinde sistemik yan etkileri mevcuttur ve bu sistemik etki NSAİİ uygulanım yolundan bağımsızdır. NSAİİ alanların yaklaşık %15'inde dispeptik yakınmalar olur.

ASA veya NSAİİ kullanan hastalarda mukozal hasar riskini azaltmak için ya NSAİİ kullanımı sınırlandırılmalı, mümkünse daha az gastrointestinal sistem toksisitesi olan ilaçlara geçilmeli veya beraberinde proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmalıdır. PPI'lerin NSAİİ kullanımı sırasında görülen gastrointestinal sistem semptomlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal sistem risk faktörleri yanında kardiyovasküler risk de değerlendirilmeli ve hasta için uygun tedaviye buna göre karar verilmelidir (Tablo 1 ve 2). *H. pylori* bağımsız bir aditif risk faktörüdür. Uzun süre NSAİİ kullananlarda kontrol edilmeli ve (+) ise tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası korunma risk faktörlerine göre olmalıdır.

Tablo 1. Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullananlarda gastrointestinal risk faktörleri

Yüksek risk
1. Komplike ülser öyküsü, özellikle son zamanlarda multipl (>2) risk faktörü
Orta risk
1. Yaş >65
2. Yüksek doz NSAİİ
3. Komplike olmamış ülser öyküsü
4. Birlikte ASA, kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı
Düşük risk
1. Risk faktörü yok

Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

Tablo 2. Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) alanlarda gastrointestinal sistem risk değerlendirme skalası

Kardiyovasküler risk	Gastrointestinal risk*		
	Düşük	Orta	Yüksek
Düşük	NSAİİ	NSAİİ + PPI/misoprostol	Mümkünse alternatif tedavi veya COX-2 inhibitörü + PPI/misoprostol
Yüksek (düşük doz ASA gerek)	Naproksen + PPI/misoprostol	Naproksen + PPI/misoprostol	NSAİİ veya COX-2'den kaçın. Alternatif kullan.

Gastrointestinal risk değerlendirmesi düşük (risk faktörü yok), orta (1-2 risk faktörü), yüksek (multipl risk faktörü veya geçirilmiş ülser komplikasyonu veya steroid veya antikoagülan). Ülser öyküsü olan tüm hastalar *H. pylori* için taranmalı ve eradike edilmelidir. Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

PÜ sık görülen bir hastalıktır. Hayat boyu semptomatik PÜ olma ihtimali yaklaşık %10-12'dir. Ancak olguların en az yarısı asemptomatiktir ve muhtemelen kişilerin hayat boyu PÜ olma ihtimali %20 kadardır. Duodenal ülser gastrik ülserden daha siktir. Erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülmektedir.

1950'lerden bu yana PÜ insidansı ve prevalansı giderek azalmaktadır. İyileşen hijyen ve yaygın antibiyotik kullanımı nedeniyle son yıllarda dünyada HP prevalansında da bir azalma olmuştur ve bu da PÜ prevalansında azalmaya yol açmıştır. Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatış oranları

65 yaş ve üstü yetişkinlerde (NSAİİ kullanımı nedeni ile) en yüksektir ve diğer tüm yaş gruplarında azalmaktadır.

KLİNİK

Epigastrik bölgede ağrı ve dispepsi, kazınma, acıma, açlık benzeri yakınmalar en sık görülen başvuru şikayetleridir. Duodenal ülser ağrısı ritmikdir, yiyecek süt ve antiasitle geçer, ancak yemekten 1.5-4 sa. sonra tekrarlar ve gece 01:00-03:00 saatleri arasında uykudan uyandırır. Ağrı sağ hipokondriyuma ve sırta yayılabilir. Sebat eden (persistans) sırt ağrısı penetrasyonda görülebilir. Ağrının diğer bir özelliği ise periyodisitedir; bu ağrının haftalar ve aylar süre periyotlar halinde belirmesi ve kaybolmasıdır. Duodenal ülser ağrısı özellikle bahar aylarında artarken yaz aylarında kaybolabilir. Gastrik ülser ağrısı da periyodik ve ritmikdir, ancak açlıkta azalır, yemekten hemen sonra artar, mide boşalınca azalır, bu nedenle hastada kilo kaybı olur. Gece ağrısı gastrik ülserde nadirdir. Gastrik ülser ağrısı sırta ve sol üst kadrana yansıyabilir. Bulantı ve kusma mide çıkış yolu obstrüksiyonu belirtisi olabilir. Fizik muayenede epigastrik bölgede özellikle mide ve duodenum noktasında hassasiyeti saptanır.

Her zaman anamnez ve fizik muayene ile PÜ tanısı konamaz, duodenal ve gastrik ülser ayrılamaz. Hastaların çoğu ağrı yoktur veya farklı tarif edilebilir. Bazen sadece hazımsızlık olur.

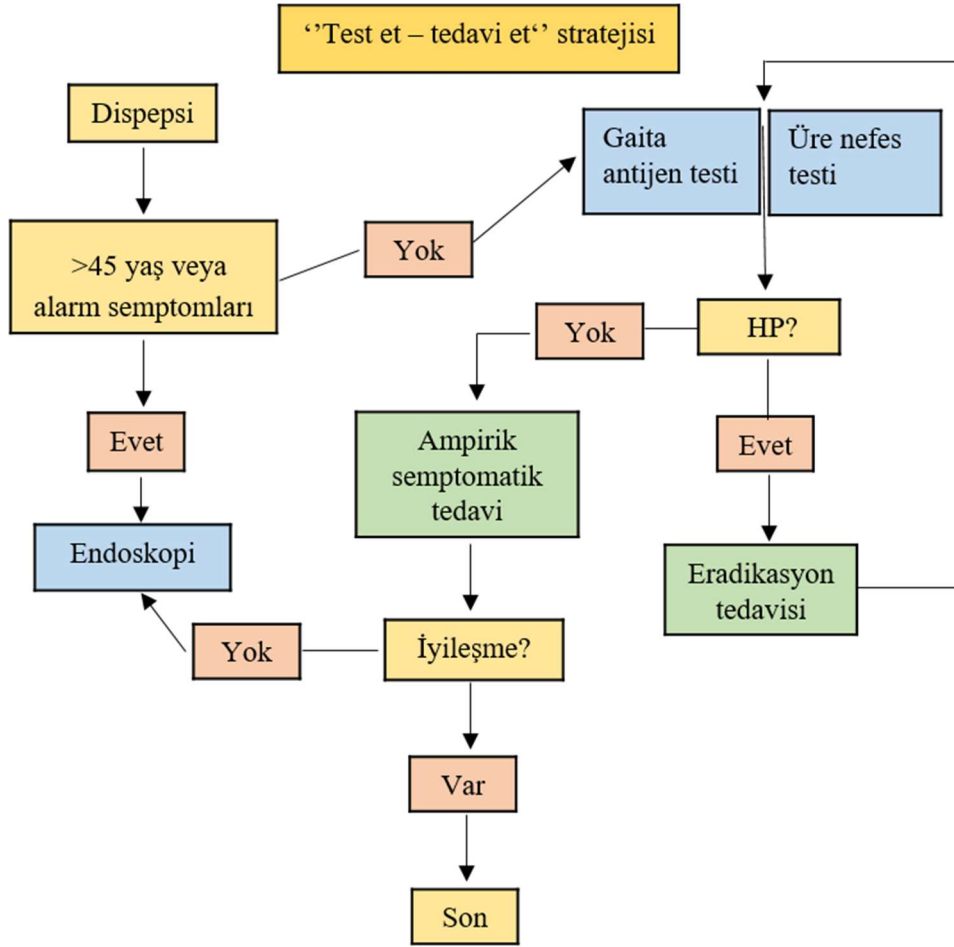
Duodenal ülserlerin %1'i ve post-bulber veya jejunal ülserlerin çoğu "hipersekreteruar hastalıklar" ile ilişkilidir; bunlar Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma), sistemik mastositoz, granülositik lösemi, hiperparatiroidi gibi hastalıklardır. Klinik olarak kansız diyare, kilo kaybı olur. Çok düşük gastrik pH (≤ 1) değerleri görülebilir, mutlaka serum gastrini ve kalsiyumu ölçülmelidir.

AYIRICI TANI

PÜ ayırıcı tanısında safra taşı hastalığı, reflü hastalığı, kronik pankreatit, mide ve pankreas kanseri, alkalen reflü gastritis, nonülser dispepsi (en az % 50 hastada vardır), yanında miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, mezenterik infarkt gibi kardiyak ve vasküler sebepler de düşünülmelidir.

TANISAL ÇALIŞMALAR

Dispepsi toplumda çok yaygındır ve sadece klinik ile PÜ diğer etiyojilerden ayrılamaz. Bu nedenle uzmanların ortak görüşü 40-45 yaş altında, klasik-ankomplike ülser semptomları olan, alarm semptomları olmayan hastaların PPI ile ampirik olarak tedavi edilebileceğidir. Eğer 2-4 hafta içinde cevap alınırsa ileri araştırma yapılmaz. Genç dispeptik hastalar için diğer bir öneri ise HP için "Test et – Tedavi et" stratejisidir. 45 yaşından genç ve alarm semptomları olmayan dispepsili hastaya noninvazif bir HP test yapılır, (+) olanlar eradike edilir, tedaviye cevap vermeyenlere ve HP (-) olanlara endoskopi yapılır (Şekil 2). Alarm semptomları; kanama, kilo kaybı, kusma, şiddetli veya ilerleyici semptomlardır.



Şekil 2. Dispepsili hastada “Test et-Tedavi et” stratejisi.
Kaynak 2’den uyarlanmıştır.

• Radyolojik çalışmalar

Düz filmler yararlıdır, ancak perforasyonda kullanılır. Özofagus-mide-duodenum baryumlu (ÖMD) grafisi yaygındır, ucuzdur, endoskopiye göre daha kolay tolere edilir. Ancak tanısal yanlışlık oranı yüksektir (%20-40), biyopsi alınmaz, tedavi amaçlı girişim yapılamaz, yüzeysel lezyonları gösteremez. Bu nedenle ampirik tedaviye yanıtız hastalarda endoskopi tercih edilmelidir. ÖMD’de duodenal ülser saptanırsa endoskopi gereksizdir, ancak gastrik ülser saptanırsa (ve hasta >40 yaş ise) maligniteyi ekarte etmek için yine de endoskopi ve biyopsi yapılmalıdır. ÖMD normal olsa bile şikayetler geçmiyorsa endoskopi yapılmalıdır.

• Endoskopi

Tanıda altın standarttır. Uygun şartlarda yapıldığında lezyonların %90’ı endoskopide saptanır. Duodenal ülserler çoğunlukla benignedir ve biyopsi alınması gerekmez. Ancak 40 yaş üstündeki kişilerde gastrik ülserden kesinlikle biyopsi alınması gerekir. Eğer malignite şüphesi kuvvetli ise ilk biyopsi benign dahi olsa yakın zamanda biyopsi tekrarlanmalıdır. Tüm hastalardan endoskopi sırasında ayrıca antrumdan HP çalışılmalıdır. Aktif kanamalı ülserden biyopsi alınmaz. Duodenal ülserde kontrol endoskopisi gerekli değildir, ancak gastrik ülserde tedaviden 3 ay sonra kontrol endoskopi yapılması malign lezyonların atlanmaması için uygun olabilir.

HELICOBACTER PYLORİ

HP mide ve duodenumda yerleşen, gram (-), mikroaerofilik bir bakteridir. Mide ve duodenum mukozasında kronik inflamasyona neden olarak duodenum ülseri, mide ülseri ve mide kanserine yol açabilir.

HP insanda bulunmayan üreaz enzimi üretir, bu enzim tanıda kullanılır. "Vacuolating cytotoxin A (VacA)" ve "Cytotoxin-associated gene A (CagA)" gibi çok sayıda virülans faktörleri vardır. HP VacA ile gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşmasını sağlayarak savunmasını gerçekleştirdiği düşünülmektedir. CagA ise tip 4 sekretuar sistemi yoluyla konak hücrelerindeki sinyal yollarının etkilenmesini sağlayarak hücrenin apoptozise vb. gidişine neden olabilir.

Dünyadaki en yaygın bakteriyel enfeksiyondur. Sadece gastrik epitelde kolonize olabilir. Eğer duodenumda gastrik metaplazi olmuşsa burada da yerleşebilir. Antrum-ağırlıklı kronik gastrit veya korpus-ağırlıklı kronik gastrit (pangastrit) yapabilir. %80 kişide asemptomatiktir. Antrum-ağırlıklı olan gastrit genellikle HP erişkin yaşlarda alınır ve duodenal ülser yol açabilir. Antral gastrit nedeni ile somatostatin salgısı azalırken gastrin salgısı artar. Böylece fundustaki pariyetal hücrelerden aşırı miktarda hidroklorik asit salgısı olur. Duodenuma gelen aşırı asit yükü nedeni ile duodenum mukozasında gastrik metaplazi ve duodenal ülser gelişir. Korpus-ağırlıklı kronik gastrit (pangastrit) ise genellikle HP çocukluk döneminde alınır ve meydana gelir ve atrofik gastrite ve dolayısıyla mide ülseri-kanserine ilerleyebilir.

HP ilişkili PÜ hastalığı mide mukozasında Th1 efektör hücrelerin kronik bir şekilde çoğunluktadır ve bunlar interferon (İFN) salgırlar. Asemptomatik kronik gastritte ise Th0 hücreler baskındır. Bu hücreler hem İFN, hem de IL-4 salgırlar. IL-4 ise Th0 cevabı Th2'ye çevirir.

HP'nin saptanması için endoskopik ve nonendoskopik testler kullanılabilir. Tek başına %100 doğru test yoktur. Endoskopiye ihtiyaç olup olmamasına göre ikiye ayrılır.

• Nonendoskopik testler

– **Seroloji:** Anti-helicobacter IgG ELİSA ile bakılan kantitatif bir testtir (sensitivite %85, spesifisite %79). Aktif enfeksiyondan sonra yıllarca seroloji pozitif kalabilir. Bu nedenle aktif enfeksiyonu her zaman göstermezler.

– **Üre nefes testi:** Noninvaziftir ve aktif enfeksiyonu gösterirler. Biyopside olan örneklem hatası dezavantajı bunda yoktur. Üreaz enzimi sadece HP tarafından yapılır ve memelilerde yoktur. Üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür. 14C radyoaktiftir veya 13C nonradyoaktiftir. Sensitivitesi ve spesifisitesi %90'ların üzerindedir. Nefesten veya kandan CO₂ ölçülerek tanı konur. Son 4 haftada antibiyotik, bizmut veya son 1-2 haftada PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Pahalı bir testtir.

– **Gaita antijen testi:** Poliklonal anti-HP antikor testidir. Gaita 2-8 °C'de 3 gün veya -20 °C'de uzun süre saklanabilir. Sensitivitesi ve spesifisitesi %90'ların üzerindedir. Aktif enfeksiyonu gösterir. Tedavi sonrası cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Son 4 haftada antibiyotik, bizmut veya son 1-2 haftada PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gaita ile çalışmanın güçlükleri vardır.

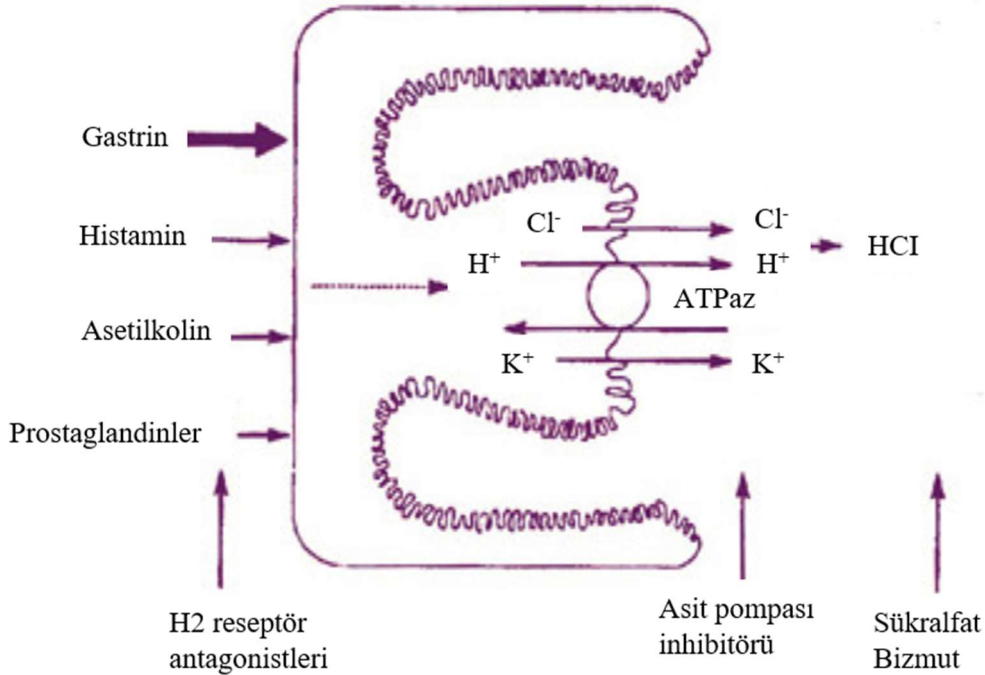
• Endoskopik testler

- **Hızlı üreaz testi:** İçinde üre içeren bir jel matriks ve pH'ya duyarlı indikatör içerir. Korpus ve antrumdan alınan mukozal doku test jeli içine konur ve renk değişikliği aranır. Sensitivite >%89, spesifisite >%90'dır. Son 4 haftada antibiyotik, bizmut veya son 1-2 haftada PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Fiyatı daha ucuzdur.
- **Histoloji:** HE boyası ile mukoza üzerinde HP (zorlukla) görülür. PNL görülmesi de HP ilişkili gastriti gösterir.
- **Kültür:** Kültür yavaş ürer, zor ve pahalıdır. Sensitivitesi düşüktür. Rutinde kullanılmaz. Metronidazol ve klaritromisin rezistansını değerlendirmede kullanılır.

İnatçı veya komplike ülser varlığında HP infeksiyonunun eradikasyonundan sonra başarımın değerlendirilmesi önerilmekteydi. Günümüzde mümkün olan tüm hastalarda tedaviden yaklaşık 1 ay sonra noninvazif testlerle eradikasyonun değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

TEDAVİ

PÜ tedavisinde asidi nötralize edici ajanlar (antasidler), mukoza-koruyucu ajanlar (sükralfat, bizmut bileşikleri), asit-baskılayıcı ajanlar (H₂-reseptör antagonistleri, PPI) ve HP eradikasyon tedavisi (asit süprese edici ajanlar ile kombine antibiyotik tedavisi) kullanılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların etki yerleri.

- **Antiasidler:** Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi (HCl) nötralize ederek mide sıvısının asiditesini azaltan ve ağız yolundan alınan lokal etkili ilaçlardır. Antasidler, kimyasal bakımdan HCl ile reaksiyona giren bazik metal tuzları ve hidroksidleridir. Metalin türüne göre alüminyum, magnezyum, kalsiyum bileşikleri ve sodyum bikarbonat olabilir. Antasidlerin etkisinin kısa süreli olması nedeniyle etkinlikleri kısıtlıdır.

• **Mukoza-koruyucu ajanlar:** Sükralfat ülser üzerindeki proteinli yapılarla birleşerek bariyer oluşturur ve mukozanın pepsin ve asitle temasını önler. Pepsinin enzimatik etkisini inhibe eder. Prostaglandin sentezini artırır. Bizmut bileşiklerinin etki mekanizması ve etkisi sükralfata benzer. Prostaglandin sentezini uyarır. Ayrıca bakterisidal etkisi olduğu için HP eradikasyonunda kullanılabilir.

• **H2-reseptör blokerleri:** Duodenum ve gastrik ülserlerin hem kısa, hem de uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. PPI'lere göre kısa etkilidirler. Gece yatarken tek doz veya günde iki kez önerilirler. Asit süprese edici etkilerine tolerans (=taşıflaksi) gelişir ve etkinlikleri zamanla azalabilir. Bu nedenle günümüzde tercih edilmemektedirler.

• **Proton pompası inhibitörleri (PPI):** Mide asidini baskılayıcı etkileri H2-reseptör antagonistlerine göre daha güçlüdür. Uzun süreli etkili oldukları için günde tek doz kullanıma uygundur. Duodenal ülserde 2-4 hafta, gastrik ülserde ise 4-8 haftada yüksek oranda iyileşme sağlarlar. HP eradikasyonunda antimikrobiyallerle birlikte kullanılırlar. Kısa ve uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilirler.

Asit süprese edici tedavi hem ülser iyileşmesi, hem de idame tedavisinde tüm PÜ ve hiperasidite ile ilgili durumlarda tedavinin temelini oluşturur. PÜ'de iyileşme oranları mide asiditesinin süpresyon derecesi ile yakından ilgilidir. Bu ilişki duodenal ülserde gastrik ülsere göre daha güçlüdür. Ülser iyileşmesi için mide içi pH gün içinde 18-20 sa. boyunca 3'ün üzerinde olmalı ve bu durum 3-4 hafta sürdürülmelidir. Ülser iyileşmesi için 4-8 hafta PPI kullanılmalı ve buna HP pozitif olan hastalarda HP eradikasyonu eklenmelidir. Nükse meyilli kişilerde, yaşlı hastalarda (yandaş ciddi hastalığı olanlarda), ciddi PÜ komplikasyon öyküsü olanlarda, düzensiz NSAİİ ya da antikoagülan kullananlarda düşük dozda PPI ile idame tedavisine devam edilmelidir.

– Proton pompası inhibitörlerinin güvenliliği

PPI kullanımında yan etki sıklığı %1-3'tür ve PPI'ler arasında belirgin yan etki farkı yoktur. Yan etkilerin çoğu baş ağrısı, diyare, bulantı, kusma, döküntü, baş dönmesi gibi minör yan etkilerdir. İnterstisyel nefrit, hepatit, görme bozukluğu gibi ciddi yan etkiler çok nadirdir.

HP negatif ise PPI kullanımı gastriti arttırmaz ve atrofik gastrit yapmazlar. Ancak HP pozitif hastalarda akut ve kronik gastrit, mukozal atrofik ve intestinal metaplazi yapabilir. Antrum-ağırlıklı gastriti korpus-ağırlıklı gastrite (=gastrik atrofi) dönüştürebilir.

PPI'ler serum gastrin seviyesini orta derecede artırır ancak PPI'leri gastrik veya özofageal kanser sıklığını arttırmazlar. Uzun dönem PPI kullanımının enterokromofin-benzeri hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör meydana getirdiği gösterilmemiştir. Zollinger-Ellison sendromu ve MEN-1'de bile gastrik karsinoid nadirdir. PPI'ler pariyetal hücre hiperplazisi yaparlar ve uzun dönem kullanımda fundik gland polipleri sıklığı 4 kat artar. HP eradikasyonu ve PPI kesilmesi ile gerilerler. Fundik gland poliplerinde nadiren (FAP hastalarında) displazi gelişebilir.

Yüksek dozda ve uzun süre PPI kullanımı organik-nonorganik demirin duodenumdan emilimini azaltır. Ancak Fe eksikliği anemisi nadirdir. Vitamin B12 içeren besinlerden B12'nin ayrılabilmesi için pepsinojenin pepsine dönüşmesi gereklidir. Yaşlılarda atrofik gastrit varlığında vitamin B12 eksikliği görülebilir. Gençlerde B12 eksikliği yaptığı gösterilmemiştir. PPI'lerin kemik metabolizması üzerine etkileri vardır. Kalsiyum emilimi üzerine etkileri

değişkendir: pernisiyöz anemisi olan aklorhidrik hastalarda kalsiyum emilimi azalmış veya normaldir. 5 yıldan uzun süre PPI kullanımı osteoporotik kırık riskini 1.62 kat artırır. 7 yıldan uzun süre PPI kullanımı osteoporotik kalça kırığı riskini 4.5-5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu ilişki birçok faktöre bağlıdır. 223.210 fraktür hastasını içeren bir meta-analizde PPI kullanımı ve kırık gelişimi arasında sadece zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Kalça kırığı riskinin 1.25 kat, vertebra kırığı riskinin 1.50 kat arttığı tespit edilmiştir.

Uzun süreli (>1 yıl) PPI kullanımı ile serum magnezyum seviyesinin düşebileceği bildirilmiştir. Hipomagnezemi ile karpopedal spazm, kas spazmları, hissizlik, kramplar, kuvvetsizlik, letarji, konfüzyon, nöbet ve EKG'de QT uzaması görülebilir. 1 yıldan uzun süre PPI alanlarda magnezyum düzeyi bakılmalı ve hipomagnezemi varsa PPI kullanımı kesin endike değilse kesilmeli, PPI zorunlu ise oral magnezyum desteği verilmelidir.

PPI kullanımı ile intragastrik aerobik bakteri artışı olur. Pulmoner mikroaspirasyonlar ile akciğerde kolonizasyon olur. Normalde toplum kaynaklı pnömoni riski 0.6/100 hasta yılı iken PPI kullananlarda bu risk 1.89/100 hasta yılıdır. Ancak bu risk 14 günden kısa PPI kullananlar içindir. Uzun süreli PPI kullananlarda risk artmamıştır. PPI kullanımı ile nozokomiyal pnömoni riski artmaz. Meta-analizler PPI kullanımının "*Clostridium difficile*-ilişkili diyare" sıklığını 1.96 kat arttırdığını gösterdi, kronik böbrek yetmezliği hastalarında PPI kullanımı ile bu risk 5.7 kat artar.

PPI'lar diğer ilaçların metabolizmalarını da etkileyebilir. İntragastrik asidite azalır ve ketokonazol, itrakonazol, indinipur, sukralfat metabolizması etkilenir. PPI'lerin ayrıca sitokrom p450 üzerinden etkileri de vardır. Bu konuda en önemli ilişki klopidogrel ve PPI arasındakidir. Klopidogrel bir ön-ilaçtır ve aktif hale geçmesi için sitokrom p450 sisteminde aktive olması gereklidir. PPI'leri CYP2C19 üzerinden klopidogrel ile yarışır ve aktifleşmesini önleyebilir. Bu nedenle bu iki ilaç beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda yayınlanan meta-analiz ve derlemelerde PPI-klopidogrel beraber kullanımı ile kardiyovasküler olay riskinin artmadığı bildirilmektedir. Pantoprazol CYP2C9 üzerinden metabolize olduğu ve rabeprazol nonenzimatik yolla metabolize olduğu için klopidogrel ile etkileşmezler. Aslında klopidogrel ülserojenik değil, ancak varolan ülser-erozyonları kanatabilir. Genel popülasyona göre kanama riskini 2 kat artırır, düşük doz aspirinden daha az sıklıkla kanatır, ancak ASA + klopidogrel kullanımı tek başına ASA kullanımından 2 kat fazla kanatır.

• *Helicobacter pylori* eradikasyonu

Tedavi bittikten bir ay sonra HP'nin testlerde hala negatif olması eradikasyon olarak adlandırılır. Klasik ülser tedavilerinden sonra ilk 2 yılda ülser nüks oranı %80-85 iken, HP eradikasyonu ile ülser nüksü %0-20'lere inmektedir. HP eradikasyonunun başarısı tedaviden en az 4 hafta sonra üre nefes testi veya gaita antijen testi ile doğrulanmalıdır. HP eradikasyonu gereken durumlar Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. *Helicobacter pylori* eradikasyonu endikasyonları

- Nonülser dispepsi
- Duodenal ve gastrik ülser
- Atrofik gastrit
- Gastrik MALT lenfoma
- Araştırılmamış dispepsi (toplumda HP sıklığı >%20 ise)
- Gastrik kanser rezeksiyonu sonrası
- Gastrik kanser hastasının birinci derecede yakınları
- Açıklanamamış Fe eksikliği anemisi ve İTP
- Uzun süreli NSAİİ kullanan ve gastrointestinal kanama – PÜ gelişen hastalar
- Hastanın isteği

HP eradikasyonunda birinci basamak tedavisi olarak 3'lü tedavi kullanılır: Bu tedavide PPI 2x1 aç + klaritromisin 500 mg 2x1 + amoksisilin 1000 mg 2x1 veya metronidazol 500 mg 2x1 dozda 14 gün uygulanır. Alerji öyküsü yoksa amoksisilin tercih edilmelidir. Tedavi süresi klaritromisin direnci %15-20 üzerinde ve metronidazol direnci %40 üzerinde ise 14 gün olmalıdır. Tüm PPI'leri kullanılabilir, ancak minimum inhibitör konsantrasyonu en düşük olduğu için lansoprazol tercih edilmelidir.

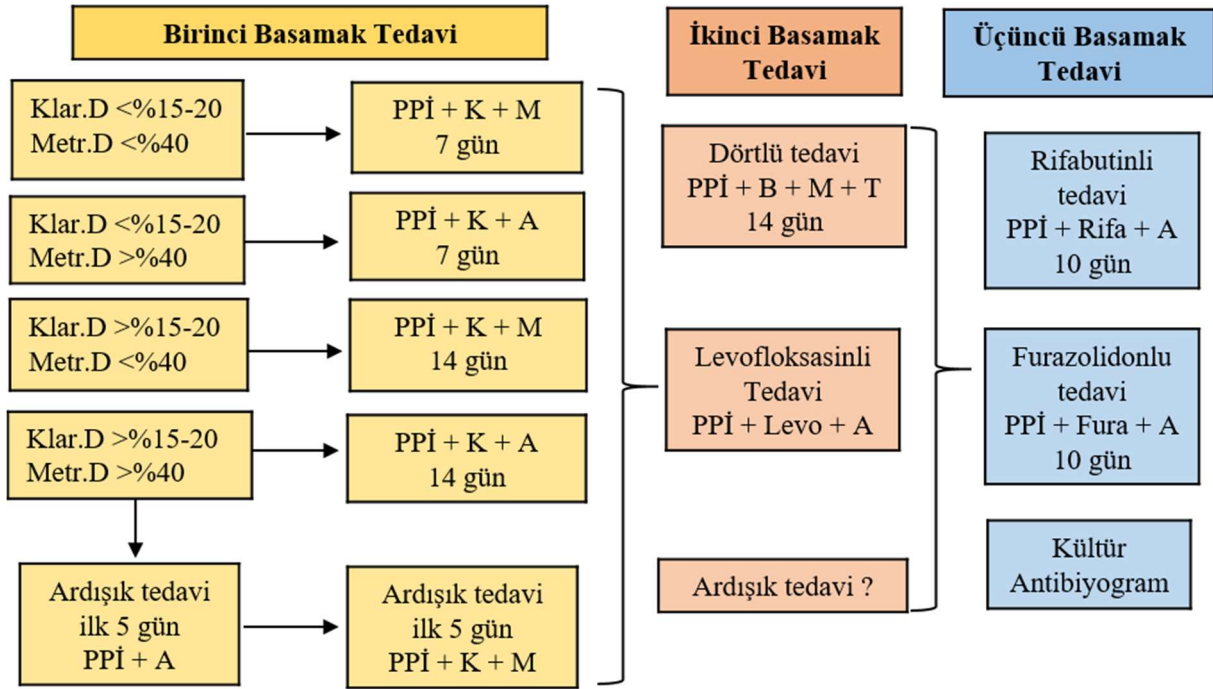
Son yıllarda dünyada ve ülkemizde HP eradikasyon oranları giderek düşmektedir. Bunun sebebi olarak antibiyotik direnci (özellikle klaritromisin ve metronidazol), PPI metabolizmasının değişimi (sitokrom p450), hastaların ilaca uyumunun düşük olması, tedavi süresini yetersizliği, tedavi süresinde sigara içimi olduğu ileri sürülmektedir. Ülkemizde metronidazol direnci %47, klaritromisin direnci %28-31 oranında bildirilmektedir. Özellikle klaritromisin direncinde HP eradikasyonu başarısı belirgin (%88 den %17'ye) düşmektedir.

Birinci basamak tedavi başarısız olduğu zaman ikinci basamak tedavi olarak 4'lü tedavi önerilmektedir: PPI 2x1 aç + bizmut subsalisilat/subsitrat 120 mg 4x1 + metronidazol 500 mg 3x1 + tetrasiklin 500 mg 4x1 dozda 14 gün kullanılır. Bizmut yerine amoksisilin de verilebilir. İkinci basamakta 4'lü tedavinin etkinliği %76 bulunmuştur. Uygulama şeması karışıktır ve bu nedenle hasta toleransı düşüktür. Dörtlü tedavi halen en iyi ikinci basamak tedavidir. İkinci basamakta diğer bir seçenek PPI 2x1 + amoksisilin 1000 mg 2x1 + levofloksasin 500 mg 2x1 dozda 10 gün kullanılmasıdır. Bu tedavinin ikinci basamaktaki etkinliği %79 olarak bildirilmesine rağmen toplumda giderek artan kinolon direnci nedeni ile bu oran düşmektedir. Bu tedaviler de başarısız olduğu zaman üçüncü basamakta rifabutın (antitübeküloz ilaç) veya furazolidon (üriner antiseptik) denenebilir, ancak bunlar yerine mide mukozası besiyerine konarak kültür ve antibiyogram yapılması önerilmektedir. Ancak mikroaerofilik olan HP için kültür zordur ve ancak ileri merkezlerde yapılabilmektedir.

Son yıllarda HP eradikasyonunda "Ardışık Tedavi" uygulanması önerilmektedir. Bu tedavi iki aşamalı bir tedavi olup 4'lü tedavi benzeridir (Şekil 4). Ardışık tedavi birinci basamakta klasik üçlü tedaviden üstündür (%58-72). Ardışık tedavi ayrıca klaritromisine dirençli olgularda üçlü tedaviden üstün bulunmuştur (%29-77). Şekil 5'te HP tedavi algoritması verilmiştir.

İlk 5 gün		
PPİ 2x1	Amoksisilin 2x1000 mg	
İkinci 5 gün		
PPİ 2x1	Klaritromisin 2x500 mg	Metronidazol 2x500 mg

Şekil 4. Ardışık tedavi şeması.



Şekil 5. HP tedavi algoritması.

KAYNAKLAR

1. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
2. Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA. Nonulcer dyspepsia. Current concepts and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):807-18. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70148-5.
3. Vane JR, Botting RM. A better understanding of anti-inflammatory drugs based on isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1995;23:41-8.

Dr. Selim Giray Nak, Dr. Mehmet Kürşad Keskin

AKUT ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMAYA YAKLAŞIM

Akut üst gastrointestinal (Gİ) kanaması olan hastalar genellikle hematemez (kan veya kahve telvesi benzeri materyalin kusması) ve/veya melena (siyah, katran rengi dışkı) ile başvururlar. Akut üst Gİ kanaması olan hastaların ilk değerlendirmesi, hemodinamik stabilitenin ve gerekirse resüsitasyonun değerlendirilmesini içerir. Teşhis çalışmaları genellikle endoskopi, kanamanın teşhisi ve mümkün olduğunda spesifik bozukluğun tedavisini içerir. Erişkinlerde akut şiddetli üst Gİ kanamanın başlıca nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Üst gastrointestinal kanama nedenleri

• Sık karşılaşılan nedenler	1. Duodenal ülser 2. Gastrik ülser 3. Eroziv gastrit ve/veya duodenit 4. Özofagus varisleri 5. Mallory-Weiss sendromu
• Az karşılaşılan nedenler	1. Dieulafoy lezyonu 2. Vasküler ektazi ve anjiodisplaziler 3. Portal hipertansif gastropati 4. Gastrik antral vasküler ektazi (watermelon stomach) 5. Gastrik varisler 6. Neoplaziler 7. Özofajit (reflü, ilaç, enfeksiyon, skleroterapi, radyoterapi) 8. Gastrik erozyonlar
• Nadir nedenler	1. Özofagus ülseri 2. Aorta-enterik fistül 3. Hemobilia 4. Hemosukkus pankreatikus 5. Crohn hastalığı 6. Belirlenemeyen nedenler

• İlk değerlendirme

Klinik olarak anlamlı akut üst Gİ sistem kanaması olduğundan şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirilmesi; öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerini içerir. Değerlendirmenin amacı, kanamanın şiddetini değerlendirmek, kanamanın olası kaynaklarını belirlemek ve sonraki yönetimi etkileyebilecek mevcut koşulların olup olmadığını belirlemektir. İlk değerlendirmenin bir parçası olarak toplanan bilgiler; triyaj, resüsitasyon, ampirik tıbbi tedavi ve tanı testleri ile ilgili kararları yönlendirmek için kullanılır.

– **Kanama belirtileri:** Hematemez (kırmızı kan veya kahve telvesi şeklinde kusma), Treitz ligamentinin proksimalinde kanama olduğunu düşündürür. Açıkça kanlı kusmanın varlığı, devam eden orta ila şiddetli kanamayı gösterirken, kahve telvesi şeklinde kusma daha sınırlı

kanamayı gösterir. Melenanın çoğu (siyah, katranlı dışkı) Treitz ligamentinin proksimalinden (%90) kaynaklanır, ancak orofarenks veya nazofarenks, ince bağırsak veya kolondan da kaynaklanabilir. Melena, en az 50 mL kadar olmakla birlikte değişken derecelerde kan kaybıyla görülebilir. Hematokezya (dışkıda kırmızı veya kestane rengi kan) genellikle alt Gİ kanamasından kaynaklanır. Bununla birlikte, tipik olarak ortostatik hipotansiyon ilgili ilişkili olan masif üst Gİ kanaması ile ortaya çıkabilir.

– **Geçmiş tıbbi öykü:** Hastalara önceki üst Gİ kanama epizodları sorulmalıdır, çünkü üst Gİ kanaması öyküsü olan hastalarının %60'ı aynı lezyondan kanamaktadır. Ek olarak, üst Gİ kanamasına yol açabilecek veya hastanın sonraki tedavisini etkileyebilecek önemli komorbid durumlarını belirlemek için hastanın geçmiş tıbbi öyküsü gözden geçirilmelidir.

Bir hastanın tıbbi geçmişi ile ilişkili potansiyel kanama kaynakları şunları içerir:

- Karaciğer hastalığı veya aşırı alkol kullanımı öyküsü olan bir hastada varis veya portal hipertansif gastropati
- Abdominal aort anevrizması veya aort grefti öyküsü olan bir hastada aorto-enterik fistül
- Böbrek hastalığı, aort darlığı veya kalıtsal hemorajik talenjiyektazisi olan bir hastada anjiyodisplazi
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu, nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, antitrombotik kullanım veya sigara öyküsü olan bir hastada peptik ülser hastalığı
- Sigara, aşırı alkol kullanımı veya *H. pylori* enfeksiyonu öyküsü olan bir hastada malignite
- Gastroenterik anastomozlu bir hastada marjinal ülserler (anastomoz bölgesinde ülserler)

Komorbid hastalıklar, akut üst Gİ kanaması durumunda hasta yönetimini etkileyebilir. Komorbid hastalıklar etkileri şunlar olabilir:

- Hastaları aneminin olumsuz etkilerine karşı daha duyarlı hale getirir (örneğin; koroner arter hastalığı, akciğer hastalığı). Bu tür hastaların, bu bozuklukları olmayan hastalardan daha yüksek hemoglobin seviyelerinde tutulması gerekebilir.
- Şiddetli sıvı resusitasyonu veya kan tranfüzyonu (örneğin; böbrek hastalığı, kalp yetmezliği) durumunda hastaları aşırı hacim yüklenmesine yatkın hale getirir. Bu tür hastaların resusitasyon sırasında daha invazif izlemeye ihtiyacı olabilir.
- Kontrolü daha zor olan kanamalara neden olur (örneğin; pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni, önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu). Bu tür hastaların ek hemostatik tedavilere ihtiyacı olabilir.
- Gİ içeriğinin akciğerlere aspirasyonuna yatkınlık (örneğin; demans, hepatik ensefalopati). Bu hastalarda endoktrakeal entübasyon düşünülmelidir.

– **İlaç geçmişi:** Aşağıdaki ilaçlara özellikle dikkat edilerek kapsamlı bir ilaç öyküsü alınmalıdır:

- Aspirin ve COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler gibi peptik ülser oluşumuna yatkınlık ilaca bağlı özofajit ile ilişkilidir.
- Antikoagülanlar (warfarin ve doğrudan oral antikoagülanlar dahil) ve antiplatelet ajanlar (örneğin; P2Y12 inhibitörleri ve aspirin) gibi kanama riskini artırır.
- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), kalsiyum kanal blokerleri ve aldosteron antagonistleri dahil olmak üzere Gİ kanaması ile ilişkilendirilmiştir.
- Dışkıyı siyaha çevirebilen bizmut, odun kömürü, meyan kökü ve demir gibi ilaçlar klinik görünümü değiştirebilir.

– **Semptom değerlendirmesi:** Hastalara kanamanın ciddiyetinin değerlendirilmesinin bir parçası olarak ve potansiyel kanama kaynaklarının değerlendirilmesinin bir parçası olarak

semptomlar sorulmalıdır. Kanamanın şiddetli olduğunu gösteren semptomlar arasında ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, konfüzyon, anjina, şiddetli çarpıntılı ve soğuk/terleme bulunur.

Üst GI kanamasının spesifik nedenleri, hastanın semptomlarına göre belirlenebilir:

- Peptik Ülser: üst karın ağrısı
- Özofagus ülseri: odinofaji, gastroözofageal reflü, disfaji
- Mallory-Weiss yırtığı: hematemazden önce kusma, öğürme veya öksürük
- Varis kanaması veya portal hipertansif gastropati: sarılık, abdominal distansiyon (assit)
- Malignite: disfaji, erken doyma, istemsiz kilo kaybı, kaşeksi

● Fizik muayene

Fizik muayene, hemodinamik stabilitenin değerlendirilmesinin önemli bir bileşenidir. Hipovolemi belirtileri şunları içerir:

- Hafif ile orta derecede hipovolemi (kan hacminin %15'inden daha az kayıp): istirahat taşikardisi.
- En az %15'lik kan hacmi kaybı: ortostatik hipotansiyon, pozitif tilt testi (sistolik kan basıncında yatar pozisyondan oturur pozisyona geçişte 20 mmHg'den fazla azalma ve/veya kalp atış hızında dakikada 20 vuruşluk artış).
- En az %40 kan hacmi kaybı: sırtüstü hipotansiyon ve taşikardi.

Dışkı renginin incelenmesi, kanamanın yeri hakkında bir ipucu verilebilir, ancak güvenilir bir gösterge değildir. Hassas veya spesifik bir test olmasa da kanamanın üst GI yolundan kaynaklanıp kaynaklanmadığına dair şüphe varsa nazogastrik lavaj yapılabilir. Karın ağrısının varlığı, özellikle şiddetliyse ve rebound hassasiyeti veya istemsiz defans ile ilişkiliyse, perforasyon için endişe yaratır. Herhangi bir akut karın belirtisi varsa, endoskopiden önce perforasyonu dışlamak için daha fazla değerlendirme yapılması gerekir. Son olarak, geçmiş tıbbi öyküde olduğu gibi, fizik muayene, önemli komorbid hastalıkların kanıtlarını da içermelidir.

● Laboratuvar verileri

Akut üst GI kanaması olan hastalarda alınması gereken laboratuvar testleri, tam kan sayımı, serum kimyası, karaciğer testleri ve pıhtılaşma çalışmalarını içerir. Ek olarak, yaşlı yetişkinler gibi miyokard enfarktüsü riski taşıyan hastalarda, koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda veya göğüs ağrısı veya nefes darlığı gibi semptomları olan hastalarda seri elektrokardiyogramlar ve kardiyak enzimler endike olabilir. Akut üst GI sistem kanaması olan hastalarda başlangıç hemoglobun seviyesi, hemokonsantrasyon nedeniyle kanama miktarı hakkında bilgi vermeyebilir. Zamanla, ekstravasküler sıvının vasküler boşluğa akışı ve resüstasyon sırasında verilen sıvı ile kan seyreltikçe hemoglobun seviyesi düşecektir. Hemoglobun seviyesi, kanamanın şiddetine bağlı olarak başlangıçta her 2 ila 8 saatte bir izlenmelidir. Akut kanama ortalama korpüsküler hacmi (MCV) değiştirmez. MCV düşükse, kronik kanamanın neden olabileceği demir eksikliği düşündürülebilir. Akut kanama olayının düzelmesinden sonra devam eden tam kan sayımındaki (CBC) anemi veya diğer anormallikler değerlendirilmelidir. Kan, ince bağırsaktan geçerken emildiğinden ve hastalarda böbrek perfüzyonu azalmış olabileceğinden, akut üst GI kanaması olan hastalarda tipik olarak yüksek

kan üre nitrojeni (BUN)-kreatinin veya üre-kreatinin oranı vardır. Oran ne kadar yüksekse, kanamanın bir üst Gİ kaynağından olma olasılığı o kadar yüksektir.

• Nazogastrik lavaj

Akut üst Gİ sistem kanamasından şüphelenilen hastalarda nazogastrik tüp (NGT) yerleştirilmesinin kullanılması, çalışmaların klinik sonuçlar açısından bir fayda göstermediği için önerilmemektedir. NGT lavaj yapılan ve yapılmayan hastalar arasında tekrar kanama oranları veya mortalite açısından fark bulunmamaktadır. NGT lavaj, bir hastanın devam eden kanaması olup olmadığı belirsiz olduğundan kullanılabilir ve bu nedenle hasta erken endoskopiden fayda görebilir. Ek olarak, endoskopiye kolaylaştırmak için partiküler maddeyi, taze kanı ve mideden pıhtıları çıkarmak için NGT lavaj kullanılabilir. Nazogastrik aspiratta kırmızı kan veya kahve telvesi şeklinde materyalin varlığı da üst Gİ kanama kaynağını doğrular ve kanamanın devam eden veya tekrarlayan kanama için yüksek risk taşıyan bir lezyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığını tahmin eder. Ancak kanama durmuşsa veya pilorun ötesine geçmişse lavaj pozitif olmayabilir. Kansız safıralı sıvının nazogastrik aspirasyonu pilorun açık olduğunu ve pilor distalinde aktif üst Gİ kanaması olmadığını düşündürür.

• Takip ve tedavi

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar üst Gİ kanaması olan tüm hastaların tedavisinin ardındaki prensipler benzer olsa da konu hemodinamik instabilite (şok, ortostatik hipotansiyon) ile başvuran hastalar söz konusu olduğunda bazı özel hususlar vardır. İki adet 18 gauge veya daha büyük intravenöz kateter ile yeterli periferik erişim sağlanmalıdır. Sıvı resüsitasyonu hemen başlamalı ve hastanın yoğun bakım ünitesine nakledilmesini beklemeden dolayı ertelenmemelidir.

– **Transfüzyon:** Aktif, hızlı kanaması ve hipovolemisi olan hastalar için, transfüzyon, hemodinamik parametreler (örneğin; nabız ve kan basıncı), kanamanın hızı, tahmini kan kaybı ve kanamayı durdurma amaçlı seri hemoglobin ölçümleri ile yönlendirilmelidir. Başlangıç hemoglobin düzeyi düşükse (<7 g/dL) transfüzyonlar başlatılmalıdır. Ancak akut kanaması olan bir hastada, laboratuvar test sonuçlarını beklerken transfüzyon desteği geciktirilmemelidir.

Sıvı resüsitasyonu ile hemodinamik olarak stabil hale gelen aktif kanaması olmayan hastalar, hemodinamik olarak stabil olan diğer hastalar gibi yönetilir. Stabil hastaların çoğu için, kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisi uygundur (hemoglobin daha yüksek hemoglobin yerine <7 g/dL [<70 g/L] ise transfüzyon yapılması).

– **Triyaj:** Hemodinamik dengesizliği veya aktif kanaması olan (hematemez, nazogastrik tüp drenajında parlak kırmızı kan veya hematokezya ile kendini gösteren) tüm hastalar kan basıncı, nabızı, parsiyel oksijen basıncı, elektrokardiyogram takibi amaçlı monitörize edilerek mümkünse şartlar dahilinde yakın gözlem için yoğun bakım ünitesine kabul edilmelidir.

Diğer hastalar normal bir tıbbi servise yatırılabilir, ancak düşük riskli hastalar dışında kabul edilen tüm hastaların elektrokardiyografik izleme alınması daha uygundur. Bazı düşük riskli hastalar için ayakta tedavi uygun olabilir. Bir hasta için uygun bakım yerinin belirlenmesi, Glasgow-Blatchford skoru gibi risk sınıflandırma skorları kullanılarak kolaylaştırılabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Glaskow-Blatchford skoru (GBS)

Risk belirteçleri			Skor değeri
BUN (mmol/L x 0.357 = mg/dL)	mmol/L	mg/dL	
	6.5-8.8	18.2-24.6	2
	8-10	24.6-28	3
	10-25	28-70	4
	≥25	≥70	6
Hemoglobin (gr/dL)	Kadınlar için	Erkekler için	
	10-12	12-13	1
		10-12	3
	≤10	≤10	6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100-109		1
	90-99		2
	<90		3
Diğer bulgular	Nabız (≥100/dak)		1
	Melena		1
	Senkop		2
	Karaciğer hastalığı		2
	Kalp yetmezliği		2

– **Genel destek:** Hastalar nazal kanül ile ek oksijen almalı ve neden ortaya konulana kadar oral alımı kısıtlanmalıdır. Devam eden hematemez veya değişen solunum veya mental durumu olan hastalarda elektif endotrakeal entübasyon endoskopiye kolaylaştırabilir ve aspirasyon riskini azaltabilir. Ancak kritik hastalığı olan hastalarda elektif endotrakeal entübasyon daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte masif üst Gİ kanaması veya mental durum değişmiş olan, aspirasyon açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda entübasyon yapılması daha uygun bir yaklaşımdır.

– **Sıvı resüsitasyonu:** Tedaviye bağlı komplikasyonları en aza indirmek için endoskopiden önce yeterli resüsitasyon ve hemodinamik stabilizasyon şarttır. Aktif kanaması olan hastalara, kan transfüzyonu için tipleme ve çapraz karşılaştırma yapılırken intravenöz sıvılar (örneğin; 500 mL normal salin veya 30 dakika boyunca laktatlı Ringer solüsyonu) verilmelidir. Sıvı resüsitasyonunun hızı kısmen hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmamasına bağlı olacaktır. Sıvı yüklenmesi riski olan hastalar yakın takibi önemlidir. Kan basıncı, ilk resüsitasyon çabalarına yanıt vermiyorsa, sıvı uygulama hızı arttırılmalıdır. Bazı hastalarda vazopressör ilaçlarla geçici destek gerekebilir (ciddi hipotansiyon ve şok).

– **Kan ürünü transfüzyonları**

○ **Anemiye genel yaklaşım:** Kan transfüzyonu başlatma kararı bireyselleştirilmelidir. Genel olarak hemoglobin <7 g/dL (<70 g/L) ise kan transfüzyonunu başlanmalıdır. Çoğu hasta için hedef hemoglobini daha yüksek bir seviyeden ziyade 7 g/dL (70 g/L) seviyesinde tutmaktır. Bununla birlikte, koroner arter hastalığı olanlar veya devam eden aktif kanama kanıtı bulunanlar gibi önemli anemi ortamında artan advers olay riski taşıyan hastalarda, hedefimiz hemoglobini 8 g/dL (80 g/L) düzeyinde tutmaktır. Hangi hastaların hemoglobin hedefinin ≥8 g/dL (80 g/L) olması gerektiğini belirlemek için bir yaş sınırı yoktur ve bunun yerine kararı hastanın komorbid durumlarına dayanarak vermek daha doğru bir yaklaşımdır.

○ **Şüpheli varis kanaması:** Şüpheli varis kanaması olan hastalarda aşırı transfüzyondan kaçınmak önemlidir. Varis kanaması olan hastalarda, hemoglobin <7 g/dL (<70 g/L)

olduğunda, hemoglobini ≥ 7 g/dL'ye (70 g/L) çıkarmak amacıyla transfüzyon yapılması daha uygundur. Çünkü transfüzyon kanamanın kötüleşmesini hızlandırabilir.

○ **Aktif kanama ve hipovolemi:** Aktif kanaması ve hipovolemisi olan hastalar için, transfüzyonla ilgili kararlar hemodinamik parametreler (örneğin; nabız ve kan basıncı), kanamanın hızı, tahmini kan kaybı tarafından yönlendirilir. Bu amaçla seri hemoglobin ölçümleri yol göstericidir. Yoğun transfüzyon gerektiren hastalarda genellikle bir saatte >3 ünite eritrosit veya 24 saatte 10 ünite eritrosit ayrıca pıhtılaşma faktörlerinin ve/veya trombositlerin tüketileceği için replasmanı gerekebilir.

○ **Trombositopeni:** Kritik veya yaşamı tehdit eden kanaması olan ve trombosit sayısı düşük ($<50.000/\text{mcL}$) hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Sınırlı veriler, trombositopenisi olan hastalarda üst endoskopiye devam etmenin genellikle güvenli olduğunu, ancak endoskopinin ertelenmesi gereken bir alt sınırın olup olmadığı belirsizdir. Güvenli sınır trombosit sayısı $>20.000/\text{mcL}$ ise üst Gİ endoskopi yapmaktır, ancak hastanın aktif kanaması olduğundan şüpheleniliyorsa, endoskopi öncesi trombosit sayısını $>50.000/\text{mcL}$ 'ye yükseltilmesi yapılabilecek endoskopik girişimlerde güvenli kılar. Geçmişte, aspirin veya klopidogrel gibi antiplatelet ajanlar alan hayati tehdit edici kanaması olan trombositopenik olmayan veya hafif trombositopenik hastalarda trombosit transfüzyonu düşünülürdü. Bununla birlikte, trombosit transfüzyonunun yararına ilişkin kanıtlar yeterli değildir ve bazı kanıtlar trombosit transfüzyonunun zararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu vakalar karmaşık olabileceğinden, tam klinik tabloya dayalı bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir. Trombosit transfüzyonunun potansiyel yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta yakın zamanda (bir yıldan az) vasküler stent yerleştirilmesi veya akut koroner sendrom nedeniyle antitrombosit ilaçlar alıyorsa, ilaçlar kesilmeden önce mümkünse bir kardiyologa danışılmalıdır.

Çoğu hasta için endoskopi, antikoagülan veya antitrombosit ajan kullanımı nedeniyle ertelenmemelidir. Hastanın hemodinamik olarak stabil olması koşuluyla, acil endoskopi genellikle antitrombotik ilaçların yönetimi ile aynı anda devam edebilir. Ancak, üst endoskopi yapılan hastalarda, mümkünse endoskopi yapmak için INR <2.5 olana kadar beklenmesi güvenlik açısından doğru bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hafif ila orta derecede antikoagüle olan hastalarda endoskopinin güvenli ve endoskopik tedavinin etkili olduğunu öne süren verilere dayanmaktadır. Hemostaz sağlandıktan sonra bu ilaçlara ne zaman yeniden başlanacağı hastanın tromboz ve tekrarlayan kanama risklerine bağlı olacaktır.

○ **Siroz koagülopatiler:** siroz hastalarında koagülopatilerin yönetimi, özellikle karmaşıktır. Sirozlu hastalarda INR, yalnızca prokoagülan faktörlerdeki değişiklikleri yansıttığı ve hem prokoagülan hem de antikoagülan faktörler azaldığı için doğru bir pıhtılaşma ölçüsü değildir.

○ **Diğer kanama bozuklukları:** Diğer kanama bozuklukları olan kişiler için hematoloji ile konsültasyon daha doğru bir yaklaşımdır (hemofili vb.).

– İlaçlar

○ **Asit süpresyonu:** Akut üst Gİ kanaması ile hastaneye kabul edilen hastalar tipik olarak bir proton pompası inhibitörü (PPI) ile tedavi edilir. Endoskopi öncesi PPI uygulamasına optimal yaklaşım belirsizdir. Seçenekler, her 12 saatte bir intravenöz PPI vermeyi veya sürekli bir infüzyon başlatmayı içerir. Kanamanın şiddeti ve klinik duruma göre iki yaklaşımdan biri seçilir.

- **Prokinetik:** Hem eritromisin hem de metoklopramid, akut üst Gİ kanaması olan hastalarda incelenmiştir. Prokinetik bir ajan kullanmanın amacı, mideyi kan, pıhtı ve yiyecek artıklarından temizleyerek endoskopi sırasında gastrik görüntülemeyi iyileştirmektir.
- **Vazoaktif ilaçlar:** Somatostatin, onun analogu oktreotidi ve terlipressin varis kanamasının tedavisinde kullanılır ve ayrıca varis dışı nedenlere bağlı kanama riskini azaltabilir.
- **Sirozlu hastalar için antibiyotikler:** Gİ kanama ile hastaneye yatırılan sirozlu hastaların %20'sine kadar bakteriyel enfeksiyonlar mevcuttur; ek %50'ye kadar hastanede yatarken enfeksiyon geliştirir. Bu tür hastalarda mortalite artmıştır. Gİ kanaması nedeniyle hastaneye yatırılan sirotik hastalarda profilaktik antibiyotiklerin etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma, enfeksiyöz komplikasyonlarda genel bir azalma ve muhtemelen mortalitede azalma olduğunu düşündürmektedir. Antibiyotikler ayrıca özofagus varislerinden kanaması olan hastanede yatan hastalarda tekrarlayan kanama riskini azaltabilir. Bu verilerden elde edilen makul bir sonuç, akut üst Gİ sistem kanaması (varisler veya diğer nedenlerle) ile başvuran sirozlu hastalara tercihen endoskopiden önce profilaktik antibiyotik verilmesi gerektiğidir.

• Tanı

– Üst Gİ endoskopi

Üst endoskopi, akut üst Gİ kanaması için tercih edilen tanı yöntemidir. Endoskopi, üst Gİ yolundaki kanamalı lezyonların bulmak ve tanımlamak için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Ek olarak bir kanama lezyonu tanımlandığında, terapötik endoskopi akut hemostaz sağlayabilir ve çoğu hastada tekrarlayan kanamayı önleyebilir. Akut üst Gİ sistem kanaması olan çoğu hasta için erken endoskopi (24 sa. içinde) önerilir. Varis kanaması şüphesi olan hastalar için başvurudan sonraki 12 sa. içinde endoskopi yapılmalıdır. Kanayan peptik ülseri olan hastalardaki endoskopik bulgular, değiştirilmiş Forrest sınıflaması kullanılarak tarif edilmiştir (Tablo 3). Endoskopik görünüm, hangi lezyonların endoskopik tedavi gerektirdiğini belirlemeye yardımcı olur.

Tablo 3. Forrest sınıflaması

Sınıflama	Anlamı	Tekrar kanama oranı
Forrest Ia	Fışkırır tarzda aktif kanama	%90-100
Forrest Ib	Sızıntı tarzında aktif kanama	%80-85
Forrest IIa	Kanamayan görünür damar	%40-50
Forrest IIa	Yapışık pıhtı	%20-30
Forrest IIc	Kirli zemin	%5
Forrest III	Temiz tabanlı ülser	%1-2

– Diğer tanı testleri

Akut üst Gİ kanaması için diğer tanı testleri arasında aktif kanamayı tespit edebilen bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve anjiyografi, derin ince bağırsak endoskopisi ve nadiren intraoperatif enteroskopi vardır. Akut üst Gİ sistem kanaması durumunda üst Gİ sistem baryum çalışmaları kontrendikedir. Acil servise üst Gİ sistem kanaması şüphesi ile başvuran hastalarda kablosuz kapsül endoskopi kullanımına da ilgi vardır. Acil serviste bir özofagus kapsülü (20 dak.'lık kayıt süresine sahiptir) verilebilir ve kanama kanıtı için hemen gözden geçirilebilir. Mide veya duodenumda kan varlığının doğrulanması hasta triyajına yardımcı olabilir ve erken endoskopiden fayda görme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirleyebilir. İnce barsak

kapsül endoskopisi, hematemez olmaksızın akut Gİ kanaması olan hastalarda kanamanın lokalize edilmesine yardımcı olmak için de kullanılabilir. Kanama için alternatif bir kaynak tanımlanmadıkça, hematokezya ve negatif bir üst endoskopi olan hastalarda genellikle bir kolonoskopi gereklidir. Ek olarak, melenalı ve negatif üst endoskopisi olan hastalar, sağ taraflı lezyonlar melena ile ortaya çıkabileceğinden, kanama için kolonik bir kaynağı dışlamak için sıklıkla kolonoskopiye tabi tutulur.

• Risk stratifikasyonu

Endoskopik, klinik ve laboratuvar özellikler, akut üst Gİ sistem kanaması olan hastaların risk sınıflandırması için faydalı olabilir.

- Hemodinamik dengesizlik (sistolik kan basıncı 100 mmHg'nin altında, kalp atış hızı dakikada 100 vuruştan fazla)
- 10 g/L'den az hemoglobin
- Endoskopi sırasında aktif kanama
- Büyük ülser boyutu (çeşitli çalışmalarda 1 ila 3 cm'den büyük)
- Ülser konumu (arka duodenal bulbus veya mide küçük kurvatur)

Başlangıç ile karşılaştırıldığında 24 saatte BUN seviyesinde bir artış, kötü sonuçların başka bir göstergesi olabilir.

• Risk puanları

Yaygın olarak belirtilen iki puanlama sistemi Rockall puanı ve Blatchford puanıdır. Ölüm riski çok düşük olan ve ayaktan tedavi için düşünülecek hastaları belirlemek için Glasgow Blatchford skorunun (GBS) ≤ 1 kullanılmasını önermektedir. Endoskopiden sonra hesaplanan Rockall skoru, yaşa, şok varlığına, komorbiditeye, tanıya ve son kanamanın endoskopik stigmataasına dayanmaktadır. GBS, Rockall skorunun aksine, endoskopik verileri dikkate almaz ve bu nedenle hasta ilk geldiğinde hesaplanabilir. Skor, BUN, hemoglobin, sistolik kan basıncı, nabız ve melena, senkop, karaciğer hastalığı ve/veya kalp yetmezliğinin varlığına dayanır. Skor sıfırdan 23'e kadar değişmektedir ve artan skorla birlikte endoskopik müdahale gerektirme riski de artmaktadır.

Yukarıda sunulan veriler, risk sınıflandırmasının uygulanabilir olduğunu ve hastaneye kaldırılmadan güvenli bir şekilde yönetilebilecek hastaların belirlenmesine izin verdiğini göstermektedir. Ancak bu sistemlerin başarılı olması için risk sınıflandırma sistemi, hastanın taburcu edilmesiyle ilgili kararlara doğrudan bağlanmalıdır. Yayımlanan risk puanlarının hiçbiri henüz geniş çapta benimsenmemiştir.

Genel bir kural olarak, üst endoskopide yüksek tekrar kanama riski ile ilişkili olmayan olası bir kanama kaynağı tespit edilmişse, hastaları endoskopi sonrasında:

- Komorbiditesi olmayan
- Stabil yaşamsal belirtilere sahip olan
- Normal bir hemoglobin düzeyine sahip hastalar endoskopik bulgularda tekrar kanama riskini göstermiyorsa hasta rahatlıkla taburcu edilebilir.

Sonuç olarak, hastanın taburcu olma kararı, takibin güvenilirliği ve endoskopistlerin tanıya olan güveni gibi bireysel faktörlere de bağlıdır. Yüksek riskli stigmata nedeniyle endoskopik tedavi gören hastaların çoğu, yeniden kanamayı izlemek için 72 sa. hastanede kalmalıdır.

ERİŞKİNLERDE AKUT ALT GASTROİNTESTİNAL KANAMAYA YAKLAŞIM

Akut alt Gİ kanama, kolondan kaynaklanan yeni başlayan kan kaybını ifade eder. Akut alt Gİ kanamasının nedenleri birkaç kategoride gruplandırılabilir: anatomik (divertiküloz), vasküler (anjiodisplazi, iskemik, radyasyona bağlı), inflamatuvar (enfeksiyöz, inflamatuvar bağırsak hastalığı) ve neoplastik. Ayrıca polipektomi gibi terapötik müdahalelerden sonra akut alt Gİ sistem kanaması meydana gelebilir. Erişkinlerde akut şiddetli üst Gİ kanamanın başlıca nedenleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Alt gastrointestinal kanama nedenleri

• Sık karşılaşılan nedenler	1. Benign anorektal hastalıklar (hemoroid, anal fissür, anal fistül) 2. Divertiküler hastalık (kolon ve ince barsak divertikülozisi) 3. Arteriyovenöz malformasyonlar 4. Neoplazmlar (ince barsak, kolon, rektum malign hastalıkları) 5. İnflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, nonenfeksiyöz gastroenterit ve kolit) 6. Koagülopatiler
• Nadir nedenler	1. Kronik radyasyon koliti ve proktiti 2. İskemik kolit veya mezenterik vasküler yetmezlik 3. Meckel divertikülü 4. Kolon ve rektal varisler 5. Portal kolopati 6. Soliter rektal ülser 7. Vaskülitler 8. İnce barsak ülserleri 9. İntussepsiyon 10. İnce barsak ve kolonun Dieulafoy lezyonu

• Genel bakış

Akut alt Gİ kanaması olan hastalarda tipik olarak hematokezya görülür, ancak masif üst Gİ veya ince bağırsak kanaması olan hastalarda hematokezya da görülebilir. Nadiren sağ kolon kanaması olan hastalar melena ile başvurabilir. Hastaların %80 ila %85’inde kanama kendiliğinden durur ve ölüm oranı %2 ila %4’tür. Akut alt Gİ kanaması olduğundan şüphelenilen hastalarda;

- Yeterli intravenöz erişimin sağlanması, hastanın uygun bakım düzeyine getirilmesi ve oksijen takviyesi gibi destekleyici önlemlerin sağlanması dahil olmak üzere genel yönetim
- Tanısal değerlendirmeye paralel olarak gerçekleşmesi gereken sıvı resüsitasyonu
- Akut üst Gİ kanamasının endoskopi ile ekartasyonu
- Tipik olarak kolonoskopi ile kanamanın kaynağı için değerlendirme uygun bir yaklaşımdır.

Sonraki tedaviye yaklaşım, kanamanın kaynağına bağlıdır. Kolonoskopi veya anjiyografi sırasında kanama veya son kanamaya ait stigmata tespit edilirse kanamayı kontrol altına almaya yönelik girişimlerde bulunulabilir. Ancak sıklıkla aktif kanama görülmez ve kanamanın kaynağına (örneğin, divertikülü olan ve başka potansiyel kaynağı olmayan bir hastada divertiküler kanama) ilişkin bir varsayımsal tanı konur. Bu durumlarda, tedavi yaklaşımı lezyon tipine bağlı olarak değişecektir (örneğin, endoskopik tedavi anjiyodisplazi için uygundur, ancak kanamayan divertikül için uygun değildir.). Herhangi bir kanama belirlenmezse, hastanın üst ve orta Gİ kanaması açısından değerlendirilmesi gerekebilir.

• Klinik bulgular

Alt Gİ kanaması olan bir hasta tipik olarak hematokezya (kestane rengi veya parlak kırmızı kan veya rektum başına kan pıhtıları geçişi) ile başvurur. Sol kolondan gelen kan parlak kırmızı renkte olma eğilimindeyken, kolonun sağ tarafındaki kanama genellikle koyu veya bordo renkli görünür ve dışkı ile karıştırılabilir. Nadiren, kolonun sağ tarafından kanama melena ile kendini gösterir. Kanamalı olan hastaya yaklaşım üst Gİ sistem kanamalar ile yaklaşımla aynıdır.

• İlk değerlendirme ve yönetim

Akut alt Gİ kanama şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi ve yönetimi paralel olarak gerçekleşmelidir. Hedefler, kanamanın alt Gİ yolundan gelip gelmediğini belirlemek, kanamanın şiddetini belirlemek, hastaları uygun ortama triyaj etmek, genel destekleyici önlemler sağlamak ve resüsitasyona başlamaktır. Bu adımlar tamamlandıktan sonra ek tanısal çalışmalar (örneğin, kolonoskopi) yapılabilir.

– **İlk değerlendirme:** İlk değerlendirme bir öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve bazı durumlarda üst endoskopiye içerir. Değerlendirmenin amacı, kanamanın şiddetini değerlendirmek, kanamanın üst Gİ yolundan gelip gelmediğini değerlendirmek ve sonraki yönetimi etkileyebilecek koşulların olup olmadığını belirlemektir.

– **Geçmiş:** Hastalara önceki Gİ kanama epizodları sorulmalı ve olası kanama kaynaklarını belirlemek ve hastanın sonraki yönetimini etkileyebilecek komorbiditeleri belirlemek için hastanın geçmiş tıbbi geçmişi gözden geçirilmelidir. Hastalara ilaç kullanımı, özellikle de NSAİİ'ler, antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar gibi kanama ile ilişkili veya pıhtılaşmayı bozabilecek ajanlar hakkında sorular sorulmalıdır. Hastalara ayrıca kanama için belirli bir etioloji önerebilecek semptomlar (örneğin; divertiküler kanamalı ağrısız hematokezya, malignite ile birlikte bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, kolit ile karın ağrısı) sorulmalıdır.

– **Fizik muayene:** Fizik muayene, hematokezya veya melena varlığını doğrulamak için hastanın dışkısının muayenesinin yanı sıra hemodinamik stabilitenin bir değerlendirmesini içermelidir. Karın ağrısının varlığı, iskemik veya enfeksiyöz kolit veya perforasyon (örneğin, şiddetli üst Gİ kanaması olan bir hastada perfore peptik ülser) gibi inflamatuvar bir kanama kaynağının varlığını düşündürür.

– **Başlangıç yönetimi:** Akut alt Gİ kanaması olduğundan şüphelenilen bir hastanın ilk yönetimi, uygun yönetim ortamına (ayakta tedavi, yatan hasta, yoğun bakım ünitesi), genel destekleyici önlemlere (örneğin, oksijen, yeterli intravenöz erişimin sağlanması), uygun sıvıya göre triyaj yapılmasını içerir ve kan ürünü resüsitasyonu ve koagülopatilerin, antikoagülanların ve antitrombosit ajanların yönetimini içerir.

– **Triyaj ve konsültasyonlar:** Erişkinlerde meydana gelen görünür rektal kanama, değerlendirmesinin zamanlaması ve uyarı, kanamanın şiddetine ve hastanın komorbid hastalıklarına bağlıdır. Akut alt Gİ kanaması olan hastalarda hastane yatışı sırasında erken bir gastroenteroloji konsültasyonu alınmalıdır. Masif hematokezya vakalarında veya komplikasyon riski yüksek olanlarda genel cerrahi ve girişimsel radyoloji de dahil edilmelidir. Hemodinamik instabilite (şok, ortostatik hipotansiyon), inatçı kanama ve/veya önemli komorbid hastalıklar gibi yüksek risk özellikleri olan hastalar resüsitasyon, yakın gözlem ve olası terapötik müdahaleler için yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Birkaç çalışma, akut alt Gİ kanaması olduğu varsayılan hastalarda komplikasyon riskini öngören klinik özellikleri

tanımlamıştır. Bu özellikler, hastaları düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. Yüksek riskli özellikler şunlar içerir:

- Hemodinamik instabilite (hipotansiyon, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, senkop)
- Kalıcı kanama
- Önemli komorbid hastalıklar
- İlerlemiş yaş
- Başka bir nedenle hastaneye yatırılan hastada meydana gelen kanama
- Divertiküloz veya anjiyodisplaziden önceki bir kanama öyküsü
- Mevcut aspirin kullanımı
- Uzamış protrombin zamanı
- Hipoalbüminemi
- Hassas bir karın
- İshal
- Anemi
- Yüksek BUN seviyesi
- Anormal beyaz kan hücresi sayımı

Mevcut yüksek riskli özelliklerin sayısı, kötü bir sonuç olasılığı ile ilişkilidir. Şok indeksi kalp hızı/sistolik kan basıncı), Gİ kanaması olan stabil olmayan hastalar belirlemek için bir araçtır. Endeksi >1 olan hastalar BT anjiyografi ile ilk değerlendirme için düşünülebilir. Ayakta tedavi bazı düşük riskli hastalar için uygun olabilir (örneğin, küçük, kendi kendini sınırlayan rektal kanaması olan ve hemodinamik bozulma olmayan genç, sağlıklı bir hasta). Bu hastalarda değerlendirmenin kapsamı (sigmoidoskopiye karşı kolonoskopi), en azından kısmen hastanın yaşına bağlıdır.

• Genel destekleyici önlemler

– Tanı çalışmaları

Bir üst Gİ kanama kaynağı dışlandığında, akut alt Gİ kanamasının tanı ve tedavisi için kolonoskopi ilk tercih edilen tanı yöntemidir. Yararlı olabilecek diğer tanı prosedürleri arasında radyonüklid görüntüleme, BT anjiyografi (çok dedektörlü, spiral BT) ve mezenterik anjiyografi yer alır. Bu radyografik prosedürler, bir kanama kaynağının belirlenmesi için muayene sırasında aktif kanama gerektirir ve bu nedenle ciddi, devam eden kanaması olan hastalar için uygun olacaktır.

○ **Kolonoskopi:** Alt Gİ kanaması için diğer testlerle karşılaştırıldığında kolonoskopinin avantajları, etioloji veya kanama hızından bağımsız olarak kanama bölgesini tam olarak lokalize etme potansiyeli, patolojik örnekleri toplama yeteneği ve terapötik müdahale potansiyelidir. Kolonoskopinin dezavantajları arasında bağırsak hazırlığı ihtiyacı, hazırlıksız veya kötü hazırlanmış bir kolonda tanısal olmayan değerlendirme ve akut kanamalı bir hastada sedasyon riskleri sayılabilir. Alt Gİ kanaması için yapılan kolonoskopilerin %2'sinden daha azında komplikasyonlar bildirilmiştir.

İnce bağırsakta proksimal bir lezyondan kanamayı dışlamak için terminal ileum incelenmelidir. Alt Gİ kanaması nedeniyle kolonoskopi yapılan hastaların %45 ila %90'ında kesin veya potansiyel bir kanama kaynağı görülür. Aktif olarak kanamayan potansiyel bir kanama bölgesinin görselleştirilmesi, daha yakın bir kaynağın varlığını dışlamaz. Birden fazla potansiyel kanama bölgesinin tanımlanması yaygındır (örneğin; divertiküloz ve hemoroid).

Endoskopik tedavi, divertikül, anjiyodisplazi, hemoroid, polipektomi sonrası kanama ve radyasyon telenjiyektazisi veya proktit dahil olmak üzere alt Gİ kanamanın birçok nedenini tedavi etmek için kullanılabilir.

Kolonoskopinin zamanlaması önemlidir. Kolonoskopi, daha düşük Gİ kanaması olan hastalarda yeterli kolon hazırlığından sonra hastaneye yatışları sırasındaki uygun zamanda yapılmalıdır. Bağırsak hazırlığı yapılır. Bazı klinisyenler, taze kanama için hazırlıksız bir bağırsakta kolonoskopi yapmayı tercih edebilirler. Bununla birlikte alt Gİ kanaması için hazırlık yapılmayan kolonoskopi dışkı kanama kaynağını gizleyebilmektedir. Perforasyon veya obstrüksiyondan şüpheleniliyorsa, kolonik hazırlıktan önce radyografik incelemeler yapılmalıdır.

○ **Radyografik görüntüleme:** Gİ kanaması için tüm radyografik testlerin bir avantajı, ince bağırsak kaynakları da dahil olmak üzere Gİ yolu boyunca kanamayı teşhis etme yeteneğidir. Ek olarak, anjiyografi sırasında kanama bölgesinin tedavisi denenebilir (ancak radyonüklid görüntüleme veya BT anjiyografi ile tedavi mümkün değildir). Bununla birlikte bir kanama bölgesini tespit etmek için o sırada aktif kanama devam ediyor olması gerekir. Kolonoskopi için stabilize edilemeyen şiddetli kanaması olan veya kolonoskopiye rağmen devam eden ciddi kanaması olan hastalarda, cerrahiden önce kaynağı lokalize etmek için BT anjiyografi seçeneğinin saklı tutulması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

○ **Radyonüklid görüntüleme:** Radyonüklid tarama, 0.1 ila 0.5 mL/dak. hızında meydana gelen kanamayı saptar ve Gİ kanaması için en hassas radyografik testtir. Pozitif radyonüklid taramasından hemen sonra anjiyografinin yapılması önemlidir. Bununla birlikte radyonüklid görüntülemenin önemli bir dezavantajı, bir kaynağı saptamak için aktif kanama gerektirmesi ve kanamayı yalnızca karın bölgesinin genel bir bölgesine lokalize edebilmesidir. İki tip nükleer tarama kullanılmıştır: ^{99m}Tc kükürt kolloid ve ^{99m}Tc perteknetat etiketli otolog kırmızı kan hücreleri. Her iki teknik de noninvaziftir ve Gİ kanaması için duyarlıdır.

○ **BT anjiyografi:** Aktif kanamanın lokalizasyonu için BT anjiyografi, yaygın olarak bulunması, hızlı olması ve minimal invazif olması nedeniyle çekici bir tanı yöntemidir. Ek olarak, anjiyografi gibi sonraki müdahaleler için yardımcı olabilecek anatomik detaylar sağlar. BT anjiyografi ile 0.3 ila 0.5 mL/dak. hızında kanamaları saptanabilir.

○ **Anjiyografi:** Anjiyografi, bir kanama bölgesinin görüntülenmesi için optimal koşullar altında 0.5 ila 1.0 mL/dak. aktif kan kaybını gerektirir. Anjiyografi tipik olarak, hemodinamik instabilite ile birlikte şiddetli kanama nedeniyle endoskopinin mümkün olmadığı hastalar için kullanılması uygun olacaktır. Kanama bölgeleri ayrıca ince bağırsağın daha distal bölümlerinde de ortaya çıkabilir. İnce bağırsağı değerlendirmek için kapsül endoskopisi ve derin ince bağırsak enteroskopisi gibi çeşitli yöntemler vardır. Bazı hastalarda kanama durmuş olabilir, bu da bölgeyi tanımlamayı daha zor hale getirir. Bu tür hastalar 24-48 sa. gözlemlenmelidir. Kanama devam ederse kanama bölgesini belirlemek için acil bir BT anjiyogram/etiketlenmiş kırmızı kan hücresi taraması yapılabilir.

● Kanama bölgesi tedavisi

Alt Gİ kanamanın tedavisi kanamanın kaynağına bağlıdır. Çoğu durumda kolonoskopi veya anjiyografi sırasında uygulanan tedavilerle kanama kontrol altına alınabilir. Nadiren, aşırı derecede alt Gİ kanaması olan hastalarda acil ameliyat gerekebilir. Ameliyat öncesi kanama yeri lokalizasyonunun yokluğunda kolektomi ile ilişkili morbidite ve mortalite, ameliyattan

önce kanama yeri tespit edilen hastalardan daha yüksektir. Bu nedenle ameliyattan önce kanama kaynağını belirlemek için tüm çaba gösterilmelidir. İlk hastaneye yatış sırasında tekrarlayan alt Gİ kanaması olan hastalarda endoskopik hemostaz ile tekrar kolonoskopi yapılmalıdır. Yeniden kanama ile ilişkili faktörler arasında altta yatan komorbiditelerin varlığı, antitrombosit/antikoagülan/NSAİİ kullanımı, kanama kaynağı ve yetersiz hemostaz yer alır.

KAYNAKLAR

1. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:390.
2. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, et al. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1562.
3. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1060.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:3.
5. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318.
6. Chandran S, Testro A, Urquhart P, et al. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:891.
7. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin North Am.* 2008;92:491.
8. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:971.
9. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology.* 1988;95:1569.
10. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am.* 1996;80:1035.
11. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:345.
12. Laine L. Treatment of thrombocytopenic patients with GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2018;88:62.
13. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:635.
14. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:354.
15. Richards RJ, Donica MB, Grayer D. Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:500.

16. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW Jr. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med.* 2017;65:759.
17. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53:850.
18. Velayos FS, Williamson A, Sousa KH, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:485.
19. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:290.

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise; mide içeriğinin özofagus ya da oral kaviteye geri akışından kaynaklanan, semptom ve/veya komplikasyonlara neden olan bir gastrointestinal motilite bozukluğudur. Reflü olan materyalin endoskopik ya da histopatolojik olarak saptanmasına ise reflü özofajit denir. Mide içeriğinin özofagusa kaçması fizyolojik olarak da oluşabilir. Fizyolojik reflü kısa sürelidir, daha çok yemek sonrası oluşur, asemptomatiktir ve asla gece oluşmaz. GÖRH, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) en sık görülen gastrointestinal sistem ilişkili tanıdır.

ABD’de yetişkin nüfusta GÖRH’nin insidansı yılda 5/1.000 kişi iken; prevalansı ise %20’dir. Ülkemizdeki GÖRH sıklığı da batı toplumlarındakine benzer şekilde %20 olarak saptanmıştır. Hastaların kendi kendine reçetesiz ilaçlar ile tedavi uygulaması ya da endoskopik tanıya rağmen asemptomatik olan vakaların olabilmesi nedeniyle hastalığın sıklığı ile alakalı net bilgi sahibi olabilmek zordur.

ETİYOLOJİ

GÖRH’nin patofizyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Özofagus, antireflü mekanizmalar tarafından reflüye uğrayan mide içeriğinin zararlı etkilerinden korunur. Var olan bu savunma mekanizmalarının bozulması patolojik reflüye neden olur. Antireflü mekanizmalar; antireflü bariyer, özofagusun klirens mekanizmaları ve özofagus epitelinin direncidir.

- Antireflü bariyer: alt özofageal sfinkter, krural diyafram ve özofagusun diğer bazı anatomik özellikleri (alt özofagus ve mide arasındaki dar açılı his açısı), alt özofagusun bir kısmının abdominal kavite içinde yer alması gibi) tarafından oluşturulur.
- Özofagus klirens mekanizmaları: yer çekiminin etkisi, özofagus peristaltizmi, alkali tükürük salgısı, özofagusun kendisinin bikarbonat üretmesidir.
- Özofagus epitelinin direncine katkı sağlayan faktörler ise; mukus, mukozal kan akımı, submukozal bezlerin salgıladığı bikarbonat iyonları, özofagus epitelinde bulunan tight junctionlardır.

Gastroözofageal reflüye karşı major bariyer alt özofageal sfinkterdir (AÖS). AÖS’ün geçici olarak gevşemesi ya da düşük seyreden AÖS basıncı, intraabdominal basınç artışına karşı (gebelik, öksürük, hapşırık, ıkınma vb.) yetersiz AÖS cevabı (stres reflüsü) reflüye neden olabilir.

Hiatus hernisi ile GÖRH arasındaki ilişki tartışmalıdır, hiatus hernisinin varlığının GÖRH’yi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. GÖRH olan her bireyde hiatus hernisi bulunmazken, hiatus hernisi olan bireylerin çoğunda GÖRH bulunur.

Gastrik asit hipersekresyonu (örneğin, Zollinger Ellison sendromu vb.), pepsin, safra, pankreatik enzimlerde reflüye neden olabilir. Gastroparezi, mide çıkış yolu obstrüksiyonu gibi gastrik boşalmanda gecikmeye neden olabilecek durumlarda gastroözofageal reflüyü kolaylaştırabilirler.

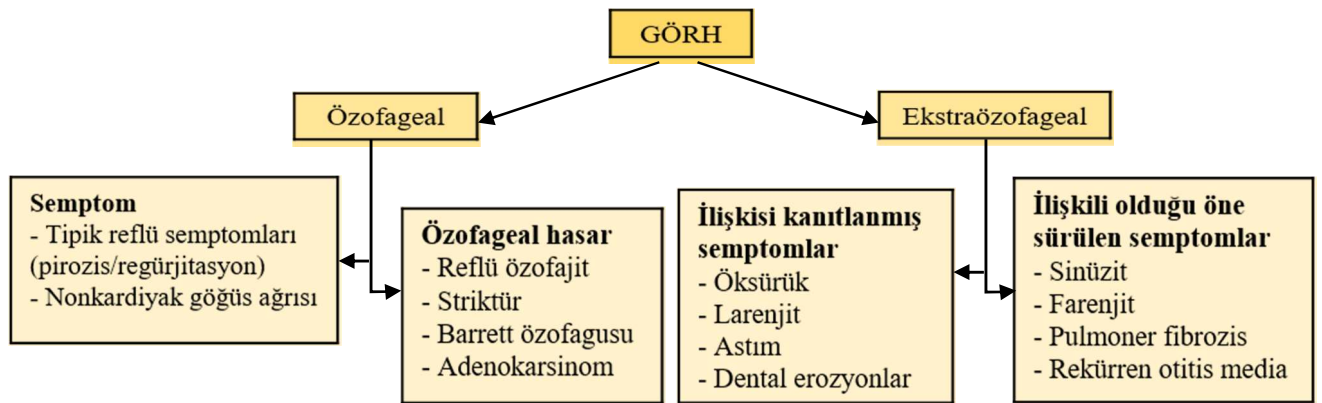
Peristaltizmde azalma, azalmış tükrük salgısı, özofagusun bikarbonat sekresyonunda problemler yaparak özofageal klirens mekanizmalarında defekte sebep olan skleroderma, Sjögren sendromu, sigara kullanımı, antikolinergik ilaç kullanımı gibi durumlarda GÖRH gelişimine katkıda bulunur. Travma ya da ilaç kullanımı gibi özofagus mukoza bütünlüğünün bozulması durumunda fizyolojik sınırlardaki reflüde özofagusta hasar oluşturabilir.

KLİNİK

GÖRH'nin klasik semptomları pirozis (retrosternal yanma, heartburn) ve regürjitasyondur (ekşime). Pirozis; boyun, boğaz, üst epigastrium ve sternum bölgesinde duyulan yanma hissidir. Sıklıkla postprandial olur (yemekten 30-60 dak. sonra); yatmakla, öne eğilmekle şiddetlenir; genellikle antiasit ya da proton pompa inhibitörü (PPI) ile geçer. Regürjitasyon ağıza asidik sıvının gelmesidir. Gelen asidik sıvıya yanıt olarak tükrük bezlerinden hafif ekşi, tuzlu bir sıvının salgılanmasına "waterbrash" denilir, özofagosalivyer bir reflekstir. Disfaji, odinofaji, geçirmede GÖRH'de görülebilen diğer özofageal semptomlardır. Disfaji; şiddetli özofajit, motilite bozukluğu, peptik striktür gelişimi ya da malignite gelişimi nedeniyle oluşabilir.

GÖRH bazı atipik, ekstraözofageal belirtilere de neden olabilir. Nonkardiyak göğüs ağrısı en önemli atipik semptomlardan olup; bronşiyal astım, bronşit, pulmoner fibrozis, aspirasyon pnömonisi, apne, ateletazi gibi pulmoner sorunlar; kronik öksürük, ses kısıklığı, ses kalınlaşması, larenjit, vokal kordlarda granülom, sinüzit, farenjit, diş erozyonları, diş minesini kayıplarının etiolojisinde GÖRH yer alabilir.

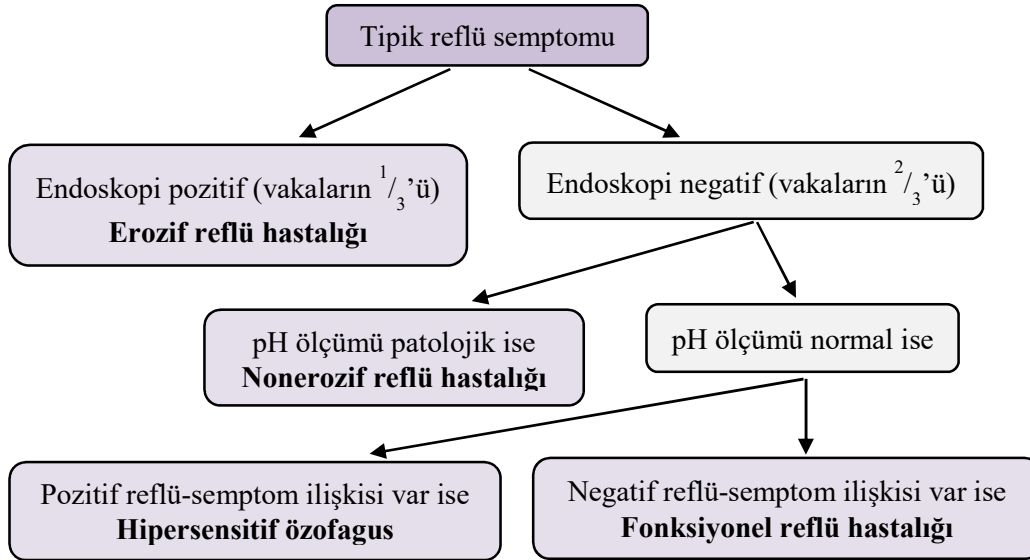
Astımın erişkinlik döneminde başlaması, ailesel astım öyküsünün bulunmaması, astımın başlamasından önce reflü semptomlarının görülmesi, yemekler, egzersiz veya sırtüstü pozisyonda kötüleşen hırıltı, gece öksürüğü, teofilin veya beta2-agonistler ile kötüleşen, uzun süreli sistemik steroid tedavisi gerektiren astım bize GÖRH ile ilişkili astımı düşündürmelidir. GÖRH sınıflandırılması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. 2006 Montreal konsensusuna göre GÖRH semptomları ve sınıflandırılması.

TANI

GÖRH için tipik hikayesi olan (örneğin; tipik pirozis [heartburn] ve regurjitasyon tanımlayan) ve asit süprese edici tedaviye cevap veren bir hastada tanı amaçlı ek bir araştırmaya ihtiyaç yoktur; anamnez ve klinik bulgular tanı koymak için yeterlidir. Sürekli ya da tedaviye rağmen semptomları devam eden; muhtemel komplikasyonları olan hastada ise ileri tanısal tetkikler planlanmalıdır. Baryumlu grafi, özofagoskopi ve mukozal biyopsi ile mukozal hasar gösterilebilir. Baryumlu grafi genelde normal olmakla birlikte ülser, striktür gelişimini ya da belirgin hiatal herniyi gösterebilir. Disfaji tanımlayan hastada seçilecek ilk tanısal yöntem olabilir. Özofagoskopi erozyon, ülser, striktür varlığını; biyopsi alınmasına olanak sağlayarak da Barret metaplazisi ya da adenokarsinomu göstermede, GÖRH'yi taklit eden eozinofilik özofajit gibi tanıları ekarte etmede faydalıdır. Özofagoskopi reflü özofajiti tanısında altın standart olmakla birlikte; GÖRH vakalarının $\frac{1}{2}$ ila $\frac{2}{3}$ 'ü endoskopik olarak bulgu vermeyeceğinden GÖRH için tanısal değildir, normal endoskopik bulgular reflü hastalığı olmadığı anlamına gelmez (Şekil 2).



Şekil 2. GÖRH tanısında endoskopik inceleme ve pH'metik ölçüm sonuçlarına göre değerlendirme.

GÖRH'de endoskopik değerlendirme endikasyonları:

- Uygun medikal tedaviye rağmen devam eden ve artan GÖRH semptomları
- Atipik GÖRH semptomları
- GÖRH'nin ekstraözofageal semptomlarından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi
- Disfaji, odinofaji
- Demir eksikliği anemisi, kilo kaybı, şiddetli karın ağrısı gibi alarm semptom ve bulguları varsa
- Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde kitle, strüktür veya ülser görülmesi
- Klinik olarak endike ise Barrett özofagusunu araştırmak için
- Cerrahi ve endoskopik tedavi öncesinde
- Cerrahi ve endoskopik tedavi sonrasında semptomların tekrarlanmasında
- 50 yaşından yaşlı erkeklerde kronik (5 yıldan uzun süren) GÖRH semptomlarının olması

- Displazisi olmayan Barrett özofagusunda her 3 yılda bir
- Low grade displasiyi doğrulamak için 6 ay sonra ve daha sonra her yıl
- High grade displazisi olan hastalarda her 3 ayda bir

Reflü özofajiti endoskopik ağırlık derecesine göre Los Angeles (LA) sınıflamasında A'dan D'ye kadar derecelendirilmektedir. Asit perfüzyon testi (Bernstein testi) semptomların (örneğin, göğüs ağrısı) asit reflüsüne bağlı olup olmadığını araştırmak için gösterilir. Spesifitesi ve sensitivitesi sınırlıdır. Özofagusun 24 saatlik ambulatuvar pH monitörizasyonu GÖRH tanısında en duyarlı (%88) yöntemdir. Özgüllüğü %95'tir. Semptomlar ve reflü epizotları arasındaki ilişkiyi gösterir. Pahalı ve vakit alıcıdır.

Özofagusun 24 saatlik ambulatuvar pH monitörizasyonu endikasyonları:

- Özellikle nonerozif GÖRH olan hastalarda, ameliyat öncesi özofagusa anormal asit geçişini dökümante etmek için
- Endoskopik bulguları negatif veya şüpheli olgularda
- GÖRH'nin ekstraözofageal atipik semptomlarından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde (nonkardiyak göğüs ağrısı, pulmoner sorunları olan hastalarda vb.)
- Tedaviye (PPI) dirençli olgularda
- Antireflü cerrahisi sonrası şikayetleri süren hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Özofageal manometri akalazya gibi başka bir hastalığa ait tanı şüphesi olması durumunda, özellikle nonkardiyak göğüs ağrısı gibi atipik semptomların ayırıcı tanısında yapılabileceği gibi antireflü cerrahiden önce özofageal değerlendirme için de mutlaka yapılmalıdır. İzotop testleri GÖRH tanısında duyarlı tanı yöntemleri değildir.

KOMPLİKASYONLAR

GÖRH komplikasyonları şunlardır:

- Kanama
- Peptik striktürler (darlık)
- Barrett özofagusu
- Displazi
- Özofagusun adenokarsinomları

Peptik striktürler uzun süreli reflüye bağlı mukoza hasarının fibrozis ile iyileşmesi sonucu oluşan darlıklardır. Hastalar genellikle ciddi kilo kaybı olmaksızın gelişen ilerleyici, katı gıdalara yönelik disfaji şikayeti ile başvururlar. Radyolojik olarak alt özofagusta, düzgün duvarlı, çepeçevre daralma şeklinde saptanırlar; endoskopik ve histolojik olarak değerlendirilerek maligniteden ayırımı yapılmalıdır. Tedavide diyet (gıdaları iyi çiğneme, bol sıvı alımı vb.), ilaç alışkanlıklarının değişimi (NSAİİ, aspirin, oral potasyum klorür gibi ilaçların kullanımından kaçınma), antireflü tedavi ve buji dilatasyon yer alır.

Barrett özofagusu şiddetli özofajite sekonder özofagusun yassı (skuamöz) epitelinin yerini metaplastik kolumnar epitelin almasıdır. İntestinal tipte epitelten oluşur ve goblet hücrelerini içerir. Tanısı en iyi endoskopi ve biyopsi ile histopatolojik değerlendirilme sonucu konulur.

Kronik GÖRH olan hastaların yaklaşık %5-15'inde gelişir. Özofagusun adenokarsinomu gelişme ihtimali normal popülasyona göre 40 kat artmıştır. Barrett hastalarında yıllık adenokarsinom gelişme insidansı %0.5'tir, toplam %10 kadarında adenokarsinom gelişir. Barrett özofagusu olan hastaların ömür boyu PPI tedavisi almaları ve periyodik olarak endoskopik takiplerinin (3 yılda bir) yapılması gerekir.

TEDAVİ

Tedavide amaç; semptomların giderilmesi, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek ve remisyonun idamesini sağlamaktır.

Hastalara aşağıdaki hayat tarzı değişiklikleri önerilir:

- Yatmadan en az 3 sa. önce yiyecek ve içecek alımının kesilmesi
- Yatağın baş kısmını 10-15 cm yükseltmek
- Fazla kilosu olanlar için kilo verilmesi
- Seyrek ve büyük öğünlerden kaçınmak, öğünlerdeki yiyecek miktarını azaltmak
- Yağlı gıdalardan kaçınma
- AÖS basıncını düşüren ilaç* ve gıdalardan (çikolata, baharat, kahve, çay, kola, domates, asitli meyve suları vb.) kaçınılması
- Sigara ve alkol alınmaması
- Dar giysi ve korselerden kaçınılması
- Sakız çiğnemek

AÖS basıncını düşüren ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. GÖRH'de kaçınılması gereken ilaçlar

Antikolinerjikler
Antikolinerjik etkisi olan fenotiazinler ve trisiklik antidepresanlar
Teofillin preparatları
Kalsiyum kanal blokerleri
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Sedatifler/trankilizanlar. (örneğin, diazepam)
Narkotikler
Beta adrenerjik agonistler
Progesteron
Alfa adrenerjik antagonistler
Alendronat

• İlaç tedavisi

Medikal tedavide amaç GÖRH gelişiminde suçlanan en önemli etken olan mide asidinin azaltılması olmalıdır.

– **Antiasitler ve aljinik asit:** Hafif ve nadir reflü semptomları olan hastalarda kullanılır. Özofajitin iyileşmesinde etkili değildirler. Yatmadan önce ve yemeklerden 20-30 dak. sonra alınmaları önerilir. Aljinik asit içeren ilaçlar mide yüzeyinde visköz bir mekanik bariyer oluşturarak etki ederler.

– **Prokinetik ilaçlar:** Bethanechol ve metoklopramid semptomatik fayda sağlasa da özofajit tedavisinde etkinliği tartışmalıdır. Yemeklerden 20-30 dak. önce ve yatmadan önce alınır. Yan etkileri siktir.

– H2 reseptör antagonistleri: Hafif/orta semptomlu GÖRH’de ve hafif özofajitli vakalarda önde gelen tedavidir, asit reflüsünün en sık görüldüğü akşam yemeğinden 30 dak. sonra sonra alınması tercih edilir.

– **Proton pompa inhibitörleri:** Bu ilaçlar (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol) mide pariyetal hücrelerindeki asit sekresyonunun son basamağında görev alan H-K ATPaz enzimi olarak da bilinen proton pompasını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Hem bazal hem de stimüle asit sekresyonunun uzun etkili ve potent inhibitörleridir. Şiddetli reflü, şiddetli özofajitte, rekürrensi önlemede ve idamede en etkili tedavidir. Her ne kadar güvenlik profili iyi olan ilaçlar olsalar da baş ağrısı ve ishal gibi kısa süreli yan etkiler görülebilir. Uzun süreli kullanımlarında artmış riskte *Clostridium difficile* enfeksiyonu, kalça kırığı, vitamin B12 eksikliği, toplum kökenli pnömoni ile ilişkilendirilmektedirler.

Medikal tedaviye 8 hafta devam edilmeli ardından doz azaltımı denenmelidir.

• Endoskopik antireflü işlemleri

- Gastroözofageal bileşkeye radyofrekans enerjisi verilmesi
- Transoral endoskopik kardiyoplasti
- Skleroterapi
- Endoskopik sütür
- Kollajen enjeksiyonu
- Biopolimer enjeksiyonu

• Antireflü cerrahi

Gastrik fundusun özofagus etrafına sarıldığı fundoplikasyon antireflü bir bariyer oluşturur (Nissen fundoplikasyonu/laparoskopik Toupet [parsiyel] fundoplikasyonu). Cerrahi öncesi özofagus fonksiyonlarının korunduğu gerekli testlerle teyit edilmelidir. Çok uzun süreli medikal tedavi ihtiyacı duyacak ya da medikal tedaviye yanıtız şiddetli GÖRH olan genç hastalar, rekürren striktürü olan ve dilatasyonu zor vakalar, iyileşmeyen ülseri olan ya da özofajit kaynaklı şiddetli kanamaları olan hastalar ile GÖRH’e bağlı aspirasyon bulguları olan vakalar antireflü cerrahi için adaydırlar.

Alkalen özofajitte genel reflü önlemlerine ek olarak kolestimamin, alüminyum hidroksit veya sükralfat ile safra tuzlarının nötralizasyonu yapılabilir ya da cerrahi tedavi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Araz F, Özer B. Özofagus Hastalıkları. In: Falk GW, Katzka DA, eds. Goldman’s Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier; 2015.
2. Aslan F, Akpınar Z. Özofagus Hastalıkları. In: Goyal Raj K, ed. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 17th ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
3. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey. Am J Gastroenterology. 2005;100:759-65.
4. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal reflux disease. Prim Care. 2017;44(4):561-73. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.001.
5. Mungan Z. Özofagus Hastalıkları. İç: Büyüköztürk K, ed. İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.

6. Soylu AR. Özofagus Hastalıkları. In: Stevens T, Richter JE, eds. Cleveland Klinik İç Hastalıkları Yoğunlaştırılmış Gözden Geçirme. 5th ed. İstanbul Tıp Kitapevi; 2014.
7. Tanrıöver Ö, Gastroözofagial reflü hastalığı. In: Floch Neil R, ed. Netter's Gastroenterology. Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.

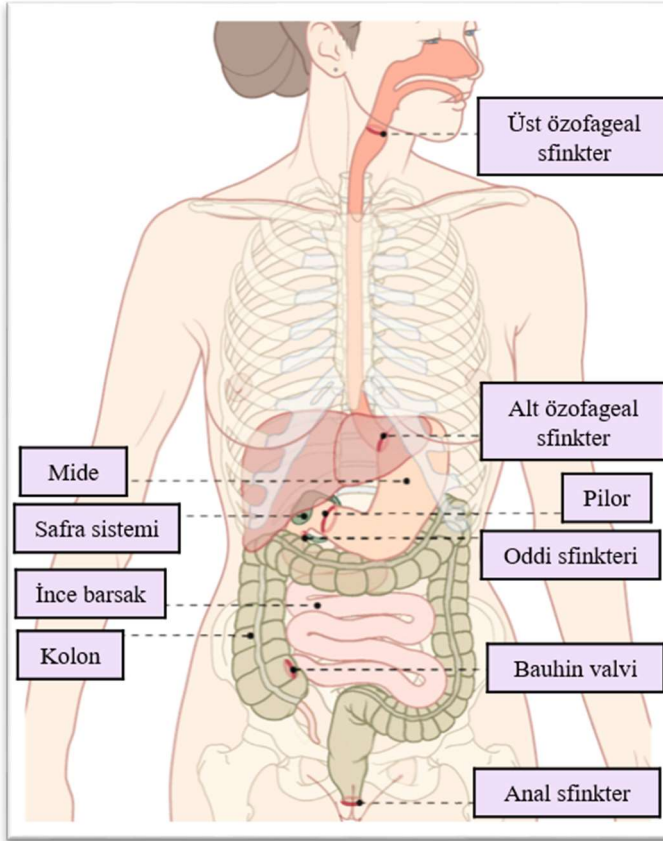
103. BÖLÜM

GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Dr. Selim Giray Nak

FONKSİYONEL ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

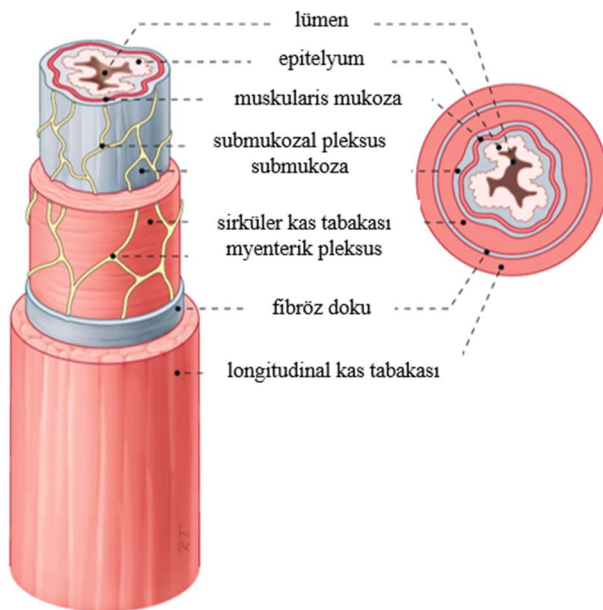
Gastrointestinal traktüs (GIT); özofagus, mide, ince barsaklar, kalın barsaklardan oluşan tubuler bir yapıdır. Bu yapının yanı sıra değişik glandlar sindirimi sağlayan enzimleri üretir. Tükürük bezleri (tükürük), mide (pepsin ve asit), karaciğer (safra), pankreas (amilaz, lipaz ve tripsin) bu bezleri oluşturur. Bu yapılar arasında farklı sfinkterler (üst özofageal sfinkter, alt özofageal sfinkter, pilor, ileoçekal valv ve anal sfinkter) bulunur (Resim 1).



Resim 1. Gastrointestinal traktüs.

Yiyecek görüldüğünde veya koklandığında, sindirime hazırlık başlar. Tükürük salgılanması uyarılır, mide kontraksiyonları başlar ve mide sekresyonları salgılanması uyarılır. Gıdalar ağızda çiğnenerek yumuşak bir gıda bolusu oluşur. Yutma refleksi istemli olarak başlatılır. Üst özofagus sfinkteri gevşer ve gıdalar özofagusa geçer. Özofagus gövdesi gıdaların mideye transportunu sağlar, özofagusun sindirim ve absorpsiyon fonksiyonu yoktur. Ardından alt özofagus sfinkteri gevşer, gıdalar özofagusa geçer. Daha sonra bu sfinkter yeniden kasılarak

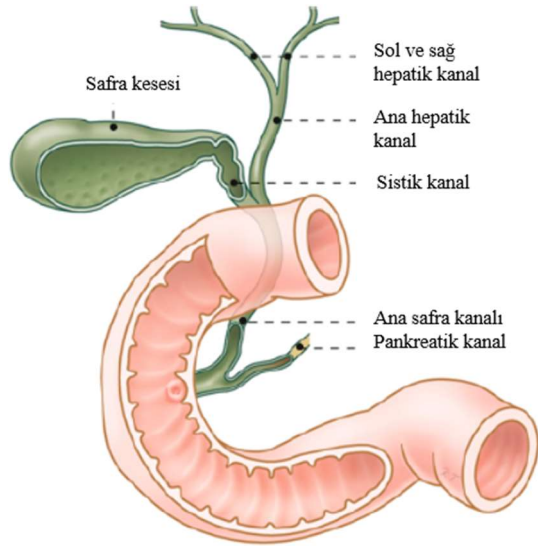
mide içeriğinin gerisin geriye dönmesine engel olur. Mide torba şeklinde bir organdır. Midenin fundusu, gıdaların geçici olarak depolandığı bir bölgedir. Yemeye başladıktan sonra, proksimal mide intragastrik basıncı arttırmadan gıdalara uyum sağlayarak gevşer. Bu fenomene yutulan gıdalara midenin adaptatif gevşemesi denir. Mide korpusundaki silindirik hücrelerden oluşan epitelde, asit ve intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreler, pepsinojen salgılayan esas (chief) hücreler ve asidin mide mukozasına zarar vermesini engelleyen mukus üreten hücreler bulunur. Besinlerin varlığı gastrik asit üretimini uyarır. Mide pH'sı 2'dir. Bu asit ortamda pepsinojen pepsine dönüşür. İlk gıda mideye girdikten kısa bir süre sonra, fazik kasılmalar dakikada 3 kez olarak başlar. Distal midedeki (antrumdaki) kasılmalar yiyeceği karıştırır ve son olarak da duodenuma nakleder. Mide boşalma hızı, gıdaların hacmine ve yiyecek tipine bağlıdır. Midenin tamamen boşalması genellikle 3 sa. sürer. Ardından safra ve pankreas sıvıları duodenuma akar ve besin bolusuyla karışır, besinlerin sindirimini ve çözünürlüğü kolaylaştırır. Duodenumun pH'sı 7-8'dir ve 25 cm uzunluğunda bir organdır. 5 m uzunluğundaki ince bağırsak (2 m jejunum, 3 m ileum), gıdaları propulsif kontraksiyonlar ile kolona doğru taşırken, ince barsakların villüslerden oluşan geniş yüzeyi gıdaların emilimini sağlar. İnce barsaktan kalan içerik, ileoçekal valvden geçerek kolona girer. Bu sfinkter aynı zamanda yüksek miktarda bakteri içeren kolonik içeriğin ince barsaklara geriye dönmesine engel olur. Kolon ince barsak içeriğinden elektrolitlerin ve suyun emilimini sağlar. Kolonda oluşan feçes rektumda depolanır ve anal sfinter gevşeyerek defekasyon istemli olarak yapılır. Anüsün en önemli fonksiyonu dışkı kaçırmamanın engellenmesi dışkılamamanın uygun zamanda yapılmasının sağlanmasıdır. Bu kontinensin sağlanmasında pelvik tabanının kasları da önemli rol oynarlar. Pilordan kolona ince basak pasajı 90 dak. kadar sürer. Barsak içeriğinin kolonda kalış süresi oldukça değişkendir. Gastrointestinal traktüsün tubuler yapısı içden dışa doğru mukoza (mukoza, muskularis mukoza ve lamina propria), submukoza (bu tabakada submukozal pleksus adı verilen bir sinir ağı bulunur), muskularis mukoza (iç kısmında longitudinal kas tabakası, dış kısmında ise sirküler kas tabakası ve bu iki tabaka arasında myenterik pleksus adı verilen bir sinir ağı bulunur) ve seroza (özofagusta bulunmaz) denilen tabakalardan oluşur (Resim 2).



Resim 2. Gastrointestinal traktüsün tabakaları.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI

Karaciğerde oluşan safra, safra yolları vasıtası ile duodenuma taşınır. Distalde safra yolları pankreasın baş kısmından geçer ve burada pankreatik kanal ile birleşir. Safra yollarının en distal bölgesi bir sfinkter olarak iş görür ve oddi sfinkteri olarak adlandırılır. Bu sfinkter safranın duodenuma akışını düzenler ve diğer yandan da bakterilerin safra yollarına geçişini engeller. Duodenumda gıda olmaz ise safra, safra kesesine dolar ve burada geçici olarak depolanır. Diğer yandan safra kesesi safradaki suyu absorbe ederek safranın daha konsantre hale gelmesini sağlar. Gıdalar duodenuma girdiğinde safra kesesi kasılarak, oddi sfinkteri de gevşeyerek safranın duodenuma akması sağlanır. Duodenuma geçen safra yağların sindirimini sağlar (Resim 3).



Resim 3. Biliyer sistemin anatomisi.

ENTERİK SINİR SİSTEMİ

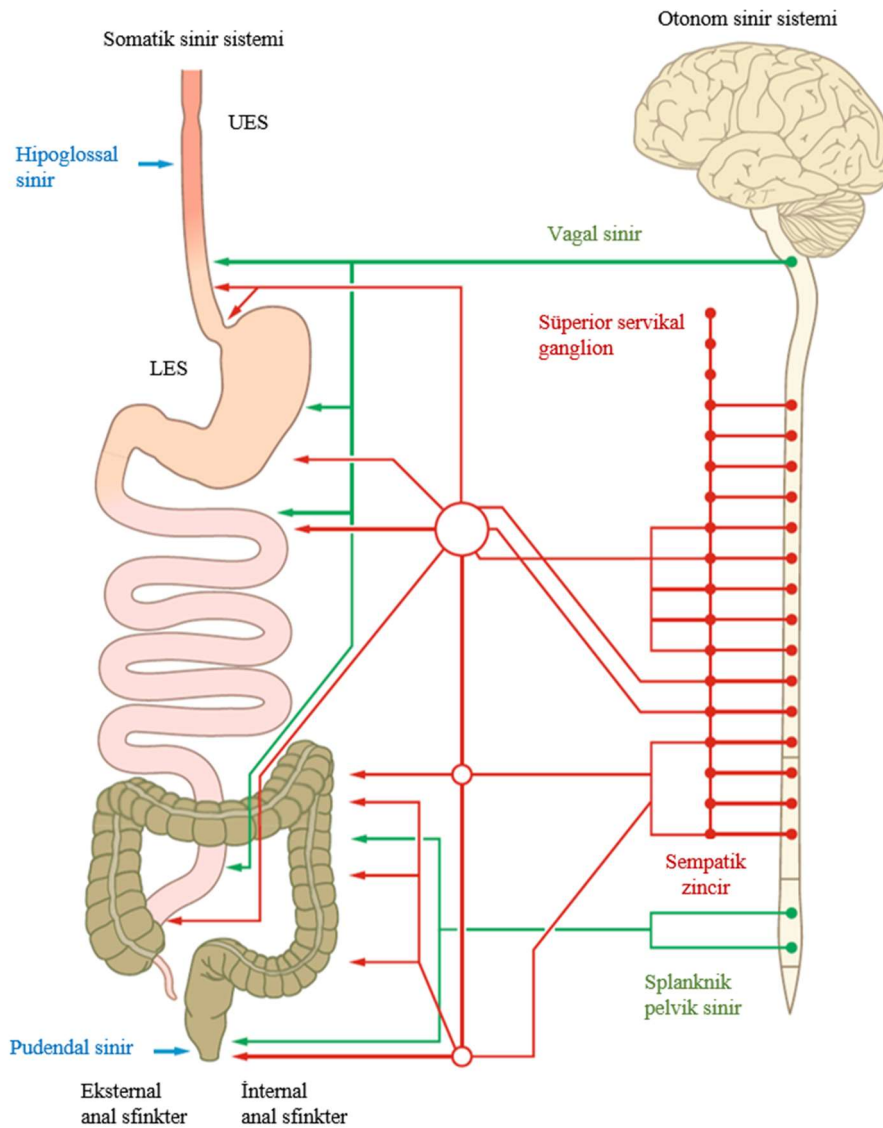
Gastrointestinal sistemin merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak çalışan bir sinir sistemi mevcuttur. Bu sinir sistemi gastrointestinal traktüsü oluşturan tüm organların duvarlarında bulunur. Enterik sinir sistemi, otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik sinirleri vasıtasıyla santral sinir sistemi ile bağlantı içindedir. Gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını idare eden enterik sinir sistemi istemsiz olarak çalışır. Bunun iki istisnası yutma ve defekasyondur, sadece bu iki fonksiyon istemli olarak gerçekleşir. Ayrıca gastrointestinal hormonlar da sindirim fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir. Enterik sinir sistemi gastrointestinal traktüsün hareketlerini, sekresyonları ve mikrosirkülasyonu düzenler. Enterik sinir sisteminin hücreleri myenterik ve submukozal pleksusta yerleşirler. Enterik sinir sisteminde bulunan sinir hücrelerinin sayısı 10 milyondan fazladır, bu sayı spinal korttaki sinir hücrelerinin sayısından fazladır. Muskularis mukozada longitudinal ve sirküler kaslar arasında bulunan myenterik pleksus gastrointestinal traktüsün motilitesini yönetir. Submukozal pleksus ise sekresyonları kontrol eder. Pankreasın, safra kesesi ve safra yollarının sinirleri de enterik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bu sinir sisteminde 30'dan fazla nörotransmitter görev yapar. Bu nörotransmitterlerden en önemlileri; asetilkolin, nitrik oksit (NO), serotonin, noradrenalin, somatostatin, substance P ve kolesistokinindir (CCK).

• Parasempatik sinir sistemi

Parasempatik sinir sistemi gastrointestinal sistemin sekresyonlarını ve motilitesini uyarırken sempatik sinir sistemi bu fonksiyonları inhibe eder. En önemli nörotransmitteri asetilkolindir. En önemli parasempatik sinir 10. kranial sinir olan vagus siniridir. Distal kolon ve rektumun parasempatik innervasyonu ise spinal kortun sakral seviyesinden çıkan splanknik sinirler ile sağlanır.

• Sempatik sinir sistemi

Gastrointestinal sistemin sekresyonlarını ve motilitesini inhibe eder. Sinir hücreleri, spinal kortun torakolomber bölgesinde yer alır. Bu sistemin en önemli nörotransmitteri noradrenalindir. Ağız boğaz ve üst özofageal sfinkter fonksiyonları 12. kranial sinir olan hipoglossal sinir tarafından istemli olarak sürdürülür ve yutma fonksiyonunu yerine getirir. Eksternal anal sfinkterin çizgili kasları ise pudental sinir tarafından innerve olur ve istemli olarak defekasyonun zamanlamasını yönetir (Resim 4).

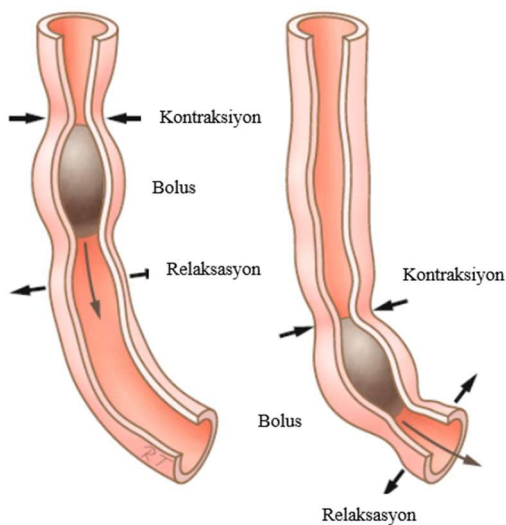


Resim 4. Gastrointestinal traktüsün innervasyonu.

GASTROİNTESTİNAL TRAKTÜSÜN MOTİLİTESİ

Gastrointestinal traktüsünün hareketleri büyük ölçüde düz kaslar ile sağlanır. Bu hareketler istem dışı olarak oluşur. Bunun istisnası üst özofagus sfinkteri, proksimal özofagus ve eksternal anal sfinkteri oluşturan çizgili kaslardır. Bu kasların iki tür kontraksiyon şekli vardır: *fazik* ve *tonik* kontraksiyonlar. Fazik kontraksiyonlar kısa süreli ve ritmik kontraksiyonlardır. Tonik kontraksiyonlar ise uzun sürer. Proksimal mide, safra kesesi ve sfinkterlerde başlıca tonik kontraksiyonlar oluşur. Özofagus, distal mide ve ince barsaklarda başlıca fazik kontraksiyonlar oluşur. Kolon hareketlerinde ise hem fazik hem de tonik kontraksiyonlar görev alır. Düz kas hücrelerinin *bazal ritmik aktivitesi* (yavaş dalgalar, elektriksel kontrol aktivitesi olarak adlandırılır.) olarak adlandırılan bu tür kontraksiyonlar pacemaker olarak çalışan interstisyel *cajal hücreleri* tarafından yönetilir. Bu hücreler bazı pacemaker bölgelerinde gruplaşır. Örneğin, midede büyük kurvaturanın proksimalinde yer alırlar. Duodenumda dağınık olarak yerleşen birkaç pacemaker bölgesi bulunur. Bu bölgelerdeki cajal hücreleri ritmi kas hücrelerine iletir ve bu hücreler de ritmi distale iletir. Bazal elektriksel aktivite midede dakikada 3 kez, duodenumda dakikada 12 kez, terminal ileumda dakikada 9 kez tekrarlar. Bazal elektriksel aktivite dışında *spike aktivite* veya *aksiyon potansiyeli* olarak adlandırılan ikinci bir elektriksel aktivite türü daha vardır. Aksiyon potansiyelleri enterik sinir sisteminin motor nöronları tarafından başlatılır. Bu nöronlar asetilkolin salgıladığında düz kas hücrelerinin üzerindeki muskarinik reseptörleri uyarırlar. Düz kas hücresinde depolarizasyon oluşur ve düz kas hücresi kasılır. Motor nöronlar gastrointestinal hormonlardan, otonom sinir sisteminden ve enterik sinir sisteminin diğer nöronlarından etkilenir. Oluşan kontraksiyonlarda proksimalden distale doğru yayılır.

Düz kasların fazik kontraksiyonları distale doğru ilerleyen itici karakterdedir ve bu kasılmalar peristaltizm olarak adlandırılır. Peristaltik refleks barsak duvarının gerilmesi ile başlatılır, peristaltik dalgalar da barsak içeriğinin distale doğru transportuna yol açar. Gerilme barsak duvarındaki mekanoreseptörleri uyarır, oluşan sinyal enterik sinir sistemine iletilir. Gerilen segmentin distalindeki segment ise gevşer, lümendeki bolusun proksimalindeki segment ise kasılarak daralır ve bolus ilerletilir. Enterik sinir sistemi bu peristaltik hareketleri koordine eder (Resim 5).



Resim 5. Peristaltik hareket.

Tonik kontraksiyonlar dakikalar veya saatlerce sürebilen kas kontraksiyonlarıdır. Bu kontraksiyonlar tüm gastrointestinal traktüste, özellikle de geçici depolama görevi olan proksimal mide, safra kesesi ve rektumda oluşur. Ayrıca sfinkterlerde de önemlidir.

Beslenmeler arası dönemin 40 dak. süren faz 1 bölümünde motilite ve sekresyonlar tamamen durur. 40 dak. süren faz 2’de motilite yavaş yavaş başlar. Daha sonra 10 dak. süren faz 3 döneminde kontraksiyonlar ve sekresyonlar maksimum kapasiteye ulaşır. Ardından yeniden faz 1’e geçilir ve 90 dakikalık bu döngü tekrarlanır. Bu tekrarlayan döngüler *migrating motor complex (MMC)* olarak adlandırılır. Bu döngülerin amacı artmış motilite ve sekresyonlar ile sindirilemeyen gıda kalıntılarında kurtulmak ve aşırı bakteriyel üremeye engel olmaktır. Bu aktiviteye barsakların temizlik aktivitesi denilebilir.

GASTROİNTESTİNAL TRAKTÜSÜN FONKSİYONEL BOZUKLUKLARI

Bu hastalıklarda gastrointestinal sistem ile ilişkili yakınmalar olmasına karşın hiçbir objektif bulgu (muayene bulgusu, laboratuvar bulgusu, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik anormallik) saptanamaz. Ancak yeni yapılan araştırmalarda giderek artan sayıda motilite, duyu, permeabilite, inflamasyon ve sekresyon anormalliği saptanmıştır. Örneğin; özofagusun aside hassasiyetinde artma, mide fundusunun adaptatif gevşemesinde bozulma, gastrik boşalmanın azalması, kolonda artmış mukus sekresyonu, ince barsaklarda su ve elektrolit sekresyonunda artma, rektumda artmış sensitivite gibi anormallikler saptanmaktadır. Ancak bu anormallikler hala bu hastalıkların tanısında kullanılamamaktadır. Günümüzde bu hastalıkların tanısı hala bazı semptom birlikteliklerine ve bu semptomları izah edecek organik bozuklukların bulunmamasına göre konulmaktadır. En son tanısal kriterler 2015’de yayınlanan Rome IV kriterleridir. Motilite bozukluklarının tanısında kullanılan tetkikler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Motilite bozukluklarının tanısında kullanılan tetkikler

1. Manometri	a. Perfüzyon ve solid state manometri b. Yüksek çözünürlüklü manometri
2. PH kaydı	
3. İmpedans motiterizasyonu	
4. SmartPill kapsülleri	
5. Radyolojik çalışmalar	a. Baryumlu özofagus grafisi b. Defekografi c. Pellet transit testi d. Düz abdominal grafi
6. Sintigrafi	a. Gastrik boşalma testleri b. İnce barsak ve kolonun transit zamanının ölçülmesi c. HIDA sintigrafisi
7. Ultrasonografi	
8. Elektromyografi	
9. Elektrogastrografi	
10. Soluk testleri	a. Hidrojen soluk testi b. 13C soluk testi
11. Barostat tekniği	
12. İmpedans planimetri	

Gastrointestinal sistemde özofagus, gastrik, ince barsak, kolon, anorektal bölge ve safra sisteminde değişik nedenlerle motilite bozuklukları görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Gastrointestinal sistemde motilite bozukluklarının nedenleri

Organ	Mekanizma	Nedenler
Özofagus	Primer motilite bozuklukları	- Orofarengeal disfaji, akalazya, distal özofageal spazm, hiperkontraktıl özofagus, hipertansif alt özofagus sfinkteri, kontraktilitenin yokluğu, özofagus gövdesinin hipomotilitesi, minör peristaltik bozukluklar
	Sekonder motilite bozuklukları	- Skleroderma, mikst konnektif doku hastalığı, polimiyozitis, dermatomyozitis, diabetes mellitus, kronik idiyopatik intestinal psödoobstrüksiyon, tiroid hastalıkları, amiloidoz, alkol, yaşlılık
	Gastroözofageal reflü hastalığı	- Nonerozif reflü hastalığı, reflü özofajiti, özofagusun hipersensitivitesi
	Diğerleri	- Eosinofilik özofajitis, ruminasyon sendromu, aşırı geğirme, globus, fonksiyonel heartburn
Gastrik	Gastroparezi	- Akut gastropareziler: peritonit, akut abdominal ağrı, inflamasyon, postoperatif durum, gastrit, enfeksiyonlar, gastroenterit, metabolik bozukluklar (hiperglisemi, asidoz), hiper- ve hipokalsemi - Kronik gastropareziler: idiyopatik, sinirlerin tahribatı (diyabet, malign infiltrasyon, vagatomi, enfeksiyon [<i>Trypanosoma cruzi</i>]), düz kas hastalıkları (skleroderma, polimiyozitis, amiloidoz vb.), nörolojik hastalıklar (felçler, parkinson, multipl skleroz), hipotiroidi, anoreksiya nervosa, kronik intestinal psödoobstrüksiyon, psikojenik kusma - Akut ve kronik gastropareziler: mekanik obstrüksiyon, ilaçlara bağlı (opioidler, antikolinergikler, antihipertansifler, trisiklik antidepressanlar, levodopa, GLP-1 analogları, amilin), gebelik, tabes dorsalis
	Midenin hızlı boşalma bozuklukları	- Vagatomi, parsiyel gastrektomi, hipertiroidizm, ekzokrin pankreatik yetersizlik, Zollinger-Ellison sendromu
	Diğerleri	- Fonksiyonel dispepsi, dumping sendromu, siklik kusma sendromu
İnce barsak	İnce barsak hastalıklarına bağlı	- Kronik intestinal psödoobstrüksiyon - İnce barsaklarda aşırı bakteriyel üreme - İnce barsakların hızlı transit motilite bozukluğu - Mekanik kısmi obstrüksiyon
	Diğer hastalıklara bağlı	- Paralitık ileus (ketoasidoz, hipokalemi, peritonit, postoperatif), kronik (ailesel viseral nöropatiler, ailesel olmayan visseral nöropatiler, hipertiroidi, kronik idiyopatik psödoobstrüksiyon [CIIP], diabetes mellitus, skleroderma)
Kolon		- İrritabl barsak sendromu - Fonksiyonel konstipasyon - Fonksiyonel diyare - Akut megakolon, Ogilvie sendromu - Kronik intestinal psödoobstrüksiyon - Diğer durumlardaki kolon motilite bozukluğu
Anorektal bölge		- Anorektal konstipasyon - Dissinerjik defekasyon - Hirschsprung hastalığı - Fekal inkontinans (myojenik ve nörojenik bozukluklar) - Levator ani sendromu - Coccygodynia - Proctalgia Fugax
Biliyer sistem		- Safra kesesi disfonksiyonu - Sfinkter oddi disfonksiyonu

• Özofagusun motilite bozuklukları

Başlıca semptomlar disfaji ve nonkardiyak göğüs ağrısıdır. Disfaji; servikal disfaji veya hem katı hem de sıvı gıdalara karşı disfaji şeklinde olabilir. Ayrıca göğüs ağrısı (nonkardiyak göğüs ağrısı) görülebilir. Kardiyak kökenli göğüs ağrısı tipik olarak stres ve egzersiz ile agreeve olur. Boyuna, omuza ve sol kola yayılır. Özofagus kökenli ağrılarda bazen stres ve egzersiz ile agreeve olabilir. Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı göğüs ağrısı boyun ağrısı ve çeneye yayılabilir

ancak kola yayılmaz. Ağrı ile ilişkili disfaji, özofagus orijinli ağrıyı düşündürür. Eğer disfaji hem katı hem sıvı gıdalara karşı oluşuyor ise özofagusun motilite bozukluğu düşünülmelidir. Kardiyak kökenli ağrılar yemekten sonra ağıza gelebilir. Ancak yemek yemekle ilişkili göğüs ağrısında ağrının özofagus veya safra kesesi hastalıklarına bağlı olma ihtimali daha fazladır. Özofagus kökenli göğüs ağrısının tanısında; öncelikle kardiyak ve diğer organik kökenli göğüs ağrıları ekarte edilmelidir.

Özofagus hastalıklarının tanısı için kullanılan testler; baryumlu özofagus grafisi, endoskopi ve özofagusun mukozal biyopsisi, özofagusun motilite tetkikleri, özofagusun manometrisi, Bernstein testi, ambulatuvar pH monitörizasyonu ve diğer testlerdir (abdominal ultrasonografi, mide ve duodenumun baryumlu grafileri, bilgisayarlı tomografi).

– Hipofarenks, üst özofagus sfinkteri ve servikal özofagusun bozuklukları

Bu bölgenin motilite bozukluklarında ortaya çıkan klinik tablo servikal disfaji = orofarengeal disfajidir. Servikal disfajisi olan hastaların çoğu yaşlıdır. Yutma disfonksiyonuna bağlı aspirasyon pnömonisi gelişebilir. Gençlerde de nörolojik veya miyopatik durumlara bağlı servikal disfaji gelişebilir.

o **Etiyoloji**

Krikofarenjial hipertansiyonda üst özofagus sfinkterinde basınç artışı söz konusudur. Globus hissine yol açabilir. Vakaların çoğunda neden gastroözofageal reflü hastalığıdır (GÖRH). Yutma anında üst özofagus sfinkterinin (ÜÖS) gevşemesi primer yetersizlik (krikofarenjeal akalazy) olarak adlandırılır, son derece az görülür. Amyotrofik lateral skleroz, myasteni ve miyotonik distrofi de anormal derecede düşük ÜÖS basıncı görülebilir. Farenks kaslarında genel bir güçsüzlük vardır. Zenker divertikülünde de ÜÖS motor bozuklukları bildirilmiştir.

Hipofarenks, ÜÖS ve servikal özofagusun bozukluklarına yol açan nörolojik bozukluklar arasında serebrovasküler ataklar (stroke, inme) en sıklıkla gözlenen nedendir. Semptomlar aniden çıkar ve diğer nörolojik belirtiler ile birlikte dir. Neden beyin sapındaki birden çok enfarkt olabilir. Dejeneratif nöron değişiklikleri ve psödobulber paralizide farenks ve dilde paralizisi gelişebilir. Poliomyelitis ve polio sonrası sendrom, amyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı, medüller ve vagal sinir hastalıkları, rekürren laringeal sinirlerin yaralanması (tiroid cerrahisi, aort anevrizması, pnömonektomi), primer mediastinal maligniteler, mediastene metastatik lezyonlar, okülofarenjeal musküler distrofi, miyotonik distrofi, myasteni gravis, multipl skleroz ve diğer nadir nedenler de (beyin sapı tümörleri [medullablastomalar], siringomyeli, tetanoz, botilism, kurşun zehirlenmesi, alkolik nöropati, karsinom, kemoterapi, radyoterapi) görülebilir. Primer kas hastalıkları; polimyozit, dermatomyozit, miyotonik distrofi, okülofarenjeal distrofi, myastenia gravistir. Ayrıca sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, hipo- ve hipertiroidi de görülebilir.

o **Klinik bulgular**

Hastalar yutma işlemini başlatamaz veya lokmayı hipofarenksten özofagusa gönderemez. Hastaların yedikleri gıdalar burnundan geri gelir. Solunum yollarına kaçır (aspirasyon gelişir). Ağızlarında sulanma oluşur. Gıdalar farenkse takılır, hasta takılan gıdayı parmağı ile çıkarmak zorunda kaldığını anlatır (*servikal disfaji = orofarengeal disfaji*). Seste kabalaşma sinir disfonksiyonunu ve vokal kordun hastalığını yansıtabilir. Dizatri, nazone konuşma, yumuşak damak ve farenks konstriktör kaslarındaki güçsüzlüğü düşündürür. Serebrovasküler atakta nörolojik fokal defisit, myastenide pitoz ve gün sonunda güç kaybı, Parkinson hastalığında hareketlerde durgunluk gözlenir.

○ **Tanı testleri**

Sineradyografi: Yutma sırasında ağız, farenks ve üst özofagustaki karmaşık ve hızlı olaylar dizisini kaydeder.

Manometri: Bu bölgenin manometrisi teknik nedenler ile çok güçtür ve yararı azdır.

Diğer tanısal yöntemler: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, lümen içi lezyonları ekarte etmede yardımcıdır.

Direkt larengoskopi: Bu bölgeyi ve larenksi görmeyi sağlar.

Sintigrafik incelemeler: hipofarenksteki stazi, regürjitasyon ve trakeal aspirasyonu gösterir.

Diğerleri: beyin bilgisayarlı tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, edrofonyum testi (myasteni tanısında kullanılır.)

○ **Tedavi ve prognoz**

İlk aşama Parkinson hastalığı, myasteni, hipertiroidi, hipotiroidi ve polimyojit gibi tedavi edilebilir nedenleri teşhis etmektir. Orofarenjeal disfajisi olan bazı hastalar ÜÖS'nin yüksek basıncını azaltmak için farenjeal miyotomiye adaydırlar. Servikal disfajisi olan ve yeterince beslenemeyen hastaları nazogastrik sonda ile veya gastrostomi tüpü ile beslemek gerekebilir.

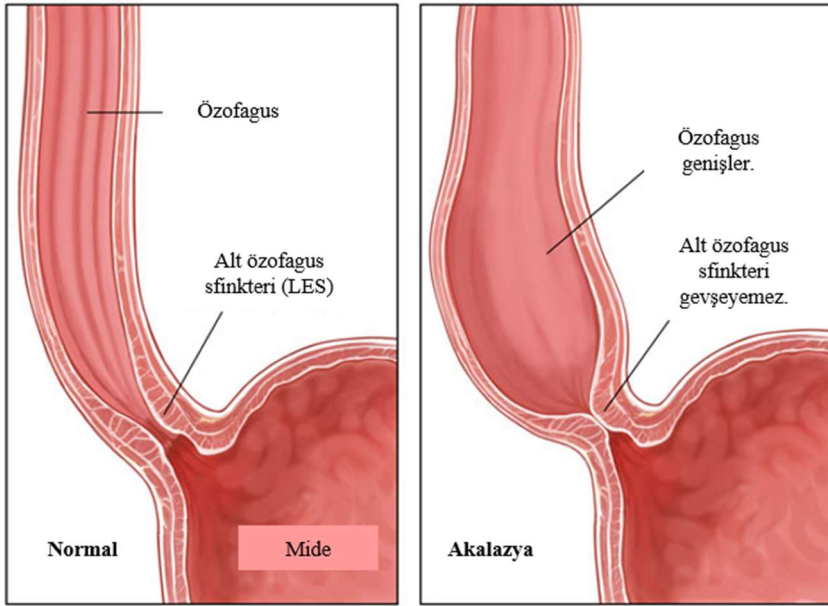
– **Akalazya**

Alt özofagus sfinkterinin (LES) yetersiz gevşemesi veya gevşemenin tamamen kaybı ile karakterize sık görülmeyen bir özofagusun motilite bozukluğudur. Özofagogastrik bileşkede fonksiyonel bir obstrüksiyon gelişir. Hastalığın nedeni bilinmez. Temel patoloji özofagusun myenterik pleksusunun tahribatıdır. Mevcut kanıtlar genetik yatkınlığı olan kişilerde, otoimmün sistemin aracılığı ile ortaya çıktığını göstermektedir. Otoimmün sistem, özofagusun myenterik pleksusunda bulunan inhibitör nitroksinerjik (NO) nöronları tahrip eder. Bunun sonucu olarak alt özofagus yetersiz gevşer ve özofagus gövdesinin kontraksiyonları bozulur. Genellikle 25-60 yaş arasında görülür. Ancak tüm yaşlarda görülebilir. Cinsiyet farkı yoktur. ABD ve Avrupa'da yıllık insidans 100.000'de 1'dir. Prevalans Avrupa'da 100.000'de 7.1-13.4'tür.

Akalazyanın etiyolojik faktör bilinmez. Akalazya özofagusun düz kaslarının (LES dahil) innervasyonundaki hasardan kaynaklanır (Resim 6). Myenterik (Auerbach's) pleksusu içindeki ganglion, hücrelerinin kaybı, vagus sinirin dejenerasyonu, vagusun dorsal motor çekirdeğinde dejenerasyon, erken dönemlerde postganglionik inhibitör nöronlarda dejenerasyon mevcuttur. Bu nöronlar nitrik oksit ve VIP salarlar. İlerlemiş hastalıkta postganglionik eksitatör nöronlar da etkilenir. Artan kanıtlar genetik hassasiyeti olan şahıslarda latent insan herpes virus-1 (HSV-1) ile tetiklenen otoimmün süreci göstermektedir. Myenterik pleksus aktive olmuş sitotoksik T hücreleri ile infiltredir. Myenterik gangliyonlarda immünglobulin M antikoru ve kompleman birikimi vardır. Akalazyada anti-HSV-1 antikoru olguların %84'ünde; HSV-1 DNA ise olguların %63'ünde saptanmaktadır.

○ **Akalazya alt tipleri**

Yüksek çözünürlüklü manometri ile yapılan incelemelere dayanılarak 3 tip akalazya tanımlanmıştır. Bütün tiplerde LES gevşemesi bozulmuştur. Tip I, klasik akalazyada, özofagus gövdesi dilatedir ve gövdede peristaltik dalgalar saptanmaz. Tip II akalazyada, yutma esnasında tüm özofagusta basınç artışı (pan-esophageal pressurization) izlenir. Tip III'te (vigorous akalazya), özofagus gövdesinin spastik kontraksiyonları mevcuttur.



Resim 6. Normal insanlarda ve akalazyada anatomi.

○ **Akalazyayı taklit eden patolojiler**

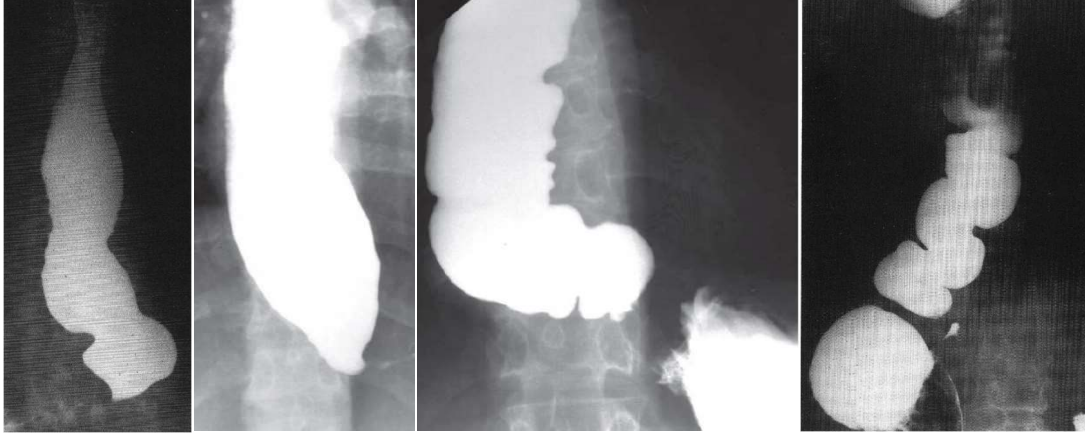
Gastroözofageal bileşkenin adenokarsinomları direkt olarak özofagusta bası oluşturabilirler veya myenterik pleksus habis hücreler ile infiltre olabilir. Diğer tümörler (örneğin; Hodgkin hastalığı, akciğer kanseri, hepatosellüler kanser) paraneoplastik mekanizmalar yolu ile akalazyaya neden olabilir. Chagas hastalığı; *Trypanosoma Cruzi* adlı bir protozoon özofagustaki ganglionları tahrip eder, güney Amerika'da endemik olarak bulunur. Megaiüreter, megaduodenum, megakolon veya megarektum olması hastalığın akalazyadan ayırımının yapılmasını sağlar. İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sfingolipid, eosinofil veya sarkoidoz), diyabet, intestinal psödoobstrüksiyon, pankreas psödokisti, von Recklinghausen hastalığı, multipl endokrin neoplazi tip IIB, juvenil Sjögren sendromu, ailesel adrenal yetmezlik de akalazyayı taklit eden patolojilerdir.

○ **Klinik tablo**

Semptomlar alt özofagus sfinkterindeki fonksiyonel obstrüksiyon sonucu özofagusun boşalmasındaki yetersizlik nedeni ile oluşur. Tüm hastalarda disfaji mevcuttur. Tüm hastalar katı gıdaları yutmada zorluk çekerler. Ayrıca bu hastaların çoğu sıvı gıdalarla da disfaji geliştiğini bildirir. Semptomlar aralıklı olabilir. Başlangıcı sinsidir. Tanı anında semptomların başlangıcı ortalama 2 yılı bulur. Hastalar lokmanın mideye geçmesini sağlamak için bu süre zarfında omuzları geriye atma, boynu kaldırma, valsalva manevrası ve karbonatlı meşrubat içme gibi bir takım hareketleri öğrenirler. Göğüste dolgunluk ve fokurtu hissedebilirler, Saatlerce hatta günlerce önce yenmiş, ancak sindirilmemiş gıdalar ağıza geri gelebilir (regürjitasyon). %10 olguda tükürük ve gıdaların regürjitasyonu sonucu boğaza kaçma (aspirasyon), öksürük, bronşit, aspirasyon pnömonisi, trakeya baskı (stridor) ve akciğer apseleri oluşabilir. Hastaların üçte birinde hastalığın erken dönemlerinde yemek sonrası veya geceleri göğüs ağrısı gelişir, göğüs ağrısı hastalık ilerledikçe iyileşme gösterir. Özofagusta bakterilerin ürettiği laktik asit ekşime ve yanmaya (pirozis) neden olur. Ayrıca hıçkırık, ağız kokusu, kilo kaybı gözlenebilir.

○ *Laboratuvar testleri*

Göğüs filiminde mediyasten genişlemesi, mide havasının kaybı, özofagusta hava sıvı seviyesi ve akciğerlerde kronik aspirasyona bağlı değişiklikler görülür. Akalazyada ilk tarama testi baryumlu grafidir. Kontrast maddenin genişlemiş bir lümen içinde takılması ve geçişinin bozulmasını, peristaltik hareketlerin kaybını, AÖS'nin gevşeyememesini, distal özofagusun karakteristik olarak giderek incelmelerini (kuş gagası) gözlenir (Resim 7). Üst gastrointestinal endoskopi maligniteyi ekarte etmek için yapılır. Akalazyaya tanısı daima manometri ile doğrulanmalıdır. Peristaltik hareketlerin olmadığı gözlenir. Akalazyası olan hastalarda AÖS'nin gevşemesi genellikle (>%80) tam değildir. Hastaların %60'ında AÖS basıncı artmıştır (>35 mmHg). Özofagusun boşalması ile ilişkili sintigrafik çalışmalar yarı-katı gıdaların retansiyonunu gösterebilir. Ancak akalazyanın başlangıç tanısında nadiren yararlıdır. Bazen özofagus retansiyonundaki azalmayı değerlendirmek için tedavi sonrasında sintigrafi uygulanır.



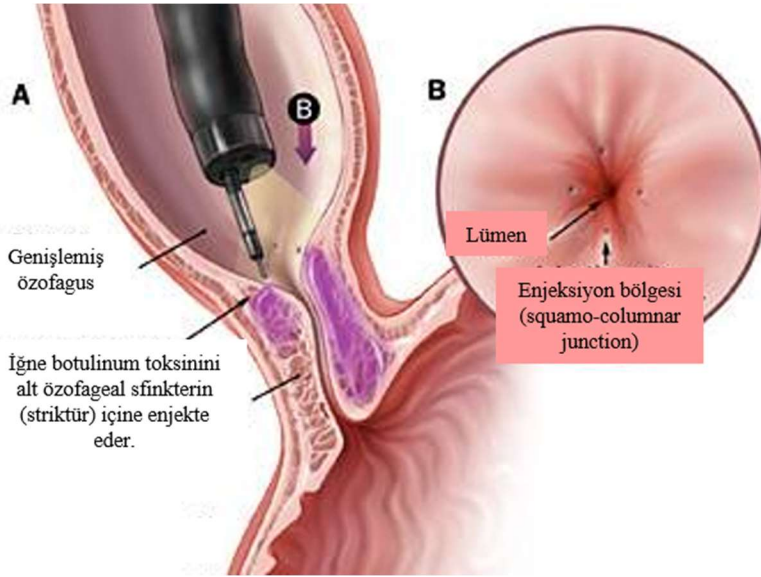
Resim 7. Akalazyada baryumlu özofagus grafisi görüntüleri.

○ *Akalazyada manometrik bulgular*

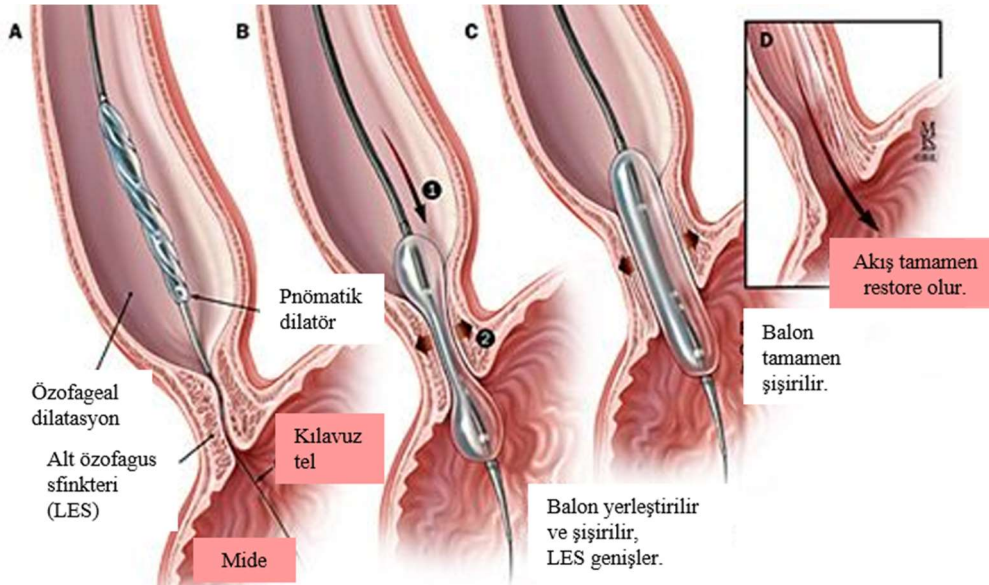
Özofagus gövdesinde peristaltik hareketler yoktur, Alt özofagus sfinkteri tam gevşemez, ancak akalazyanın erken döneminde kısa süreli olarak tam gevşeme olabilir. Alt özofagus sfinkterinin istirahat basıncı yüksektir. Mide içi basınca göre özofagus basıncı yüksektir.

○ *Tedavi ve prognoz*

Akalazyaya düzelmez. Hiçbir tedavi peristaltik hareketleri normale döndüremez. Tedavi, AÖS basıncını azaltmaya yöneliktir. Akalazyanın en çok korkulan komplikasyonu özofagusun yassı hücreli kanseridir. Hastaların %2 ila %7'sinde oluşur. İlaç tedavisi olarak nitrat ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Etki süresinin kısıllığı ve taşiflaksi gibi nedenler ile ilaç kullanımı sınırlıdır. Botulinum toksini enjeksiyonları, AÖS basıncını azaltır ve 6 ay süre ile semptomları rahatlatır (Resim 8). Mekanik dilatasyon, 3-4 cm çapında balon dilatatörler ile uygulanır. Pnömotik dilatasyon AÖS sirküler kaslarını yırtar ve alt özofagus sfinkter basıncında uzun süreli azalma yapar. Tekrarlayan dilatasyonlar gerekebilir. Vakaların %70-90'ında yanıt alınır. Perforasyon riski mevcuttur (Resim 9). Cerrahi olarak AÖS'nin kas tabakalarına longitudinal insizyon yapılır (Heller myotomisi). %80-90'ında yanıt alınır. Yeni bir yöntem olan peroral endoskopik myotomide (POEM), endoskopi ile myotomi yapılır.



Resim 8. Akalazyada botoks tedavisi.



Resim 9. Akalazyada balon dilatasyonu.

– **Distal özofageal spazm:** Nadir bir bozukluktur. Nedeni bilinmez. Ana semptomlar disfaji ve göğüs ağrısıdır. Disfaji intermittandır ve bazı gıdalar ile ortaya çıkabilir. Özofagusta gıda alımı ile obstrüksiyon gelişebilir (Resim 10). Kusma ile rahatlarlar. Ağrı kardiyak ağrıya benzer boyuna, çeneye, sırtın ortasına kola yayılabilir. Dakikalar veya saatlerce sürebilir. Kilo kaybı nadirdir. Tanı manometre ile konulur. Karakteristik manometrik özellikleri; spontan olarak oluşan tekrarlayan, peristaltik olmayan (tersiyer) yüksek amplitütlü (30 mmHg’yi aşan) kontraksiyon dalgalarıdır. Ancak kısmen peristaltik dalgalar korunur. Mevcut kanıtlar özofagus spastik bozukluklarında myenterik plexus nöronal disfonksiyonunun olduğunu gösterir. Özofagusun spastik motor bozuklukları ilerleyici ve hayatı tehdit eden hastalıklar değildir. Tedavi olarak nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, nitrogliserin, hidralazin, botulinum toksini, trazadon (bir antidepresan), davranış değişikliği ve biofeedback kullanılır. Mekanik dilatasyonda buji veya pnömotik dilatasyon da kullanılır. Disfajili olgularda Heller myotomisi semptomları azaltabilir.



Resim 10. Distal özofagus spazmında baryumlu grafide tirbuşon özofagus görünümü.

- **Hiperkontraktıl (Jackhammer veya nutcracker) özofagus:** Çok şiddetli özofageal kontraksiyonlar mevcuttur. Ancak bunlar normal ilerletici karakterdedir. Disfaji ve göğüs ağrıları mevcuttur. Hiperkontraktılitenin patofizyolojisi bilinmemektedir. Tedavisi distal özofageal spazma benzerdir.
- **Hipertansif alt özofagus sfinkteri:** Gevşeme ve özofagus peristaltik hareketleri normal iken, istirahat durumunda AÖS basıncının 45 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tarif edilir. Bazen AÖS'nin gevşemesi de tam olarak oluşmaz.
- **Özofagusta kontraktılite yokluğu:** LES normaldir. Ancak özofagus gövdesinde kontraktılite saptanmaz. Asemptomatik olabilir veya disfaji mevcut olabilir. Bazen sklerodermaya sekonder oluşabilir.

GASTROPAREZİ

Prevalansı ABD'de erkekler için 100.000 kişi başına 9.6, kadınlarda ise 37.8'dir. İnsidansı erkeklerde 100.000 kişide 2.4 iken kadınlarda 9.8'dir. Diyabetiklerde insidans, tip 1 diyabet için %1, tip 2 diyabet için ise %5'tir. Diyabette gastroparezi gelişimi için 10 yıl veya daha uzun süre gerekir.

• Etiyoloji

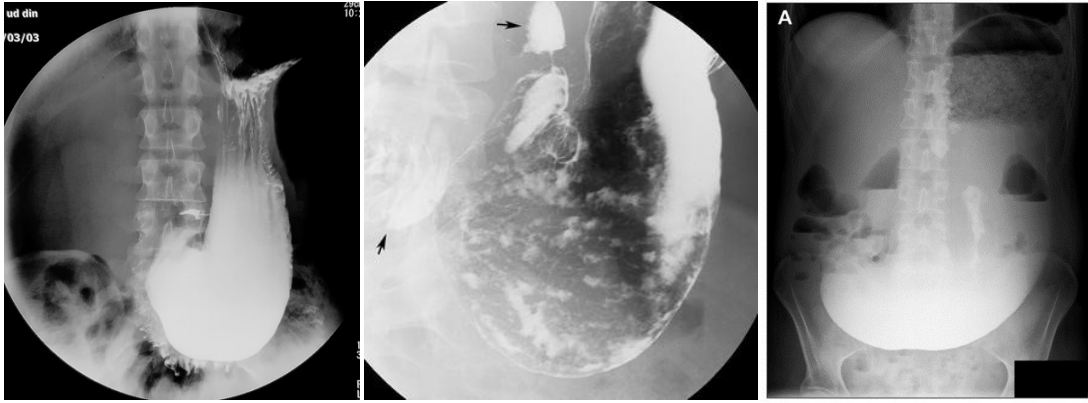
İdiyopatik gastroparezi %40, diyabetik gastroparezi (tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus) %30, post cerrahi gastroparezi (antrektomi, vagatomi, fundektomi, funduplikasyon) %20, obstrüktif gastroparezi (mekanik/spazm) %5-10, iskemik gastroparezi %1 sıklığında bildirilmiştir. Diğer sebepler: idiyopatik ve viral gastroparezi, gastrik yavaş dalga disritmileri, mide boşalmasında ilaçlara bağlı gecikme, romatolojik bozukluklar (skleroderma vb.), kronik intestinal psödoobstrüksiyon ve nörolojik bozukluklardır.

• Klinik bulgular

Kronik veya aralıklı olarak bulantı, kusma, şişkinlik, erken doyma ve yemek sonrasında karın ağrısı olur. Hastayı sadece saatler hatta 1 gün öncesinde yenilen gıdaların bol miktarda kusulması rahatlatılabilir. Şiddetli gastroparezilerde şiddetli öğürtüler ortaya çıkabilir. Diğer semptomları; yanma, Mallory Weiss yırtıkları veya stazın oluşturduğu mukoza irritasyonuna sekonder kanama ve kilo kaybı oluşur, bezoar gelişebilir. Gastropareziye yol açan sistemik hastalık ile ilişkili bulgular olarak, diyabette nöropatiye bağlı bulgular, sklerodermada cilt bulguları gözlenir.

• Laboratuvar testleri

Aşırı kusmalar hipokalemi ve alkalozu yol açar. Anemi ve hipoproteinemi ise uzun süren malnütrisyona bağlıdır. Sistemik hastalıklar için spesifik testler yapmak gerekir: otoantikolar, serum açlık glukoz, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, hiperparatiroidi için testler gibi. Radyoloji, pilorda mekanik bir obstrüksiyon olmadığını gösterir (Resim 11). Endoskopi pilor stenozu ve maligniteyi ekarte etmek için uygulanır. Tanıda altın standart, mide boşalmasının sintigrafik yöntemler ile hesaplanmasıdır. Gastroduodenal manometre ve elektrogastrografi de tanıda kullanılır.



Resim 11. Gastroparezide baryumlu grafi bulguları.

• Tedavi ve prognoz

Gastroduodenal motiliteyi inhibe eden ilaçlar mümkün ise bırakılmalıdır. Çok sayıda küçük öğün, katı gıdalardan kaçınılması, sıvı gıda alınması, yağları (mide boşalmasını geciktirir.) az içeren bir diyet uygulanır. Diyabette hastalığın metabolik olarak kontrolü önemlidir. Prokinetik ilaç tedavisi olarak mide boşalmasını arttıran ilaçlar kullanılır. Metklopramid, sisaprit, eritromisin, domperidon ve betanekol bu amaçla kullanılır. Oral emilimleri bozulacağı için nazal spreyler, rektal suppozituarlar veya sıvı formları geliştirilmiştir. Jejunostomi tüpü yerleştirilir. Total gastrektomi semptomları iyileştirebilir.

VAGOTOMİ SONRASI DUMPİNG SENDROMU

Vagotomi yapılan her türlü cerrahi işlem dumping sendromuna yol açabilir. Sıvı boşalmasının artışı, proksimal ince barsağın yemek sonrası emilim kapasitesinin aşılmasına neden olur. Büyük miktarda, katı gıdalar barsaklara geçer burada da yeterince sindirilip emilemezler. Lümen içine sıvı geçişi artar. VIP, seretonin, bradikinin, P maddesi, enteroglukagon, gastrik

inhibitörpeptit ve nörotensin gibi vazoaaktif gastrointestinal hormonlar aşırı miktarda salınır. Tüm bunlar dumping sendromunun vazomotor ve gastrointestinal semptomlarından sorumludur. Ayrıca insülinde aşırı miktarda salınabilir ve uzun süre yüksek kalabilir. Bu durum yemekten 1-4 sa. sonra hipoglisemiye yol açar.

• Klinik özellikler

Erken dumping sendromu yemekten 30-60 dak. sonra olur. Sindirim sistemi ile ilgili (karın ağrısı, diyare, gaz, şişkinlik, gurultu ve bulantı) ve vazomotor semptomlar (yüzde kızarma, çarpıntı, ter basması, sersemlik, taşikardi ve hatta senkop ile karakterizedir. Bu hastaların fizik muayenesi ile kan basıncı ve nabız üzerinde ortostatik ve hatta yatar pozisyonda etkiler ortaya çıkarılabilir. Geç dumping sendromu yemekten 1-4 sa. sonra meydana gelir. Terleme, çarpıntı, titreme, acıkma, güçsüzlük, konfüzyon ve senkop gibi semptomların reaktif hipoglisemiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

• Laboratuvar testleri

Tanısal testlere gerek yoktur. Tanı, mide ameliyatı geçirmiş olan bir hastada tipik semptomların bir araya gelmesi ile konulur.

• Tedavi ve prognoz

Diyet olarak protein ve yağ oranı yüksek ve karbonhidrat oranı düşük gıdaların alınması ve yemekler sırasında çok az miktarda sıvı alınması önerilir. Besleyici olmayan sıvılar katı gıdalar yenilmeden önce ya da sonra alınmalıdır. Bazı hastalar yemekten hemen sonra sırt üstü uzanmaktan yarar görebilirler. İlaç tedavisi olarak bir somatostatin analogu olan oktreotid erken ve geç dumping sendromunda görülen yan etkileri azaltır. Cerrahi tedavide pilor rekonstrüksiyonu, roux-en-Y gastrojejunostomi, gastrojejunostominin düzeltilmesi, mide barsak arasına tersine peristaltik hareketleri olan bir segment yerleştirilmesidir. Ancak cerrahi tedaviye nadiren başvurulmalıdır.

İNCE BARSAKLARIN MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Hasta spektrumunun bir ucunda yakınması olmayanlar, diğer ucunda ise kronik intestinal psödoobstrüksiyon vardır. İntestinal psödoobstrüksiyon mekanik bir engel olmaksızın barsaklarda tıkanmaya ait şikayetler ve belirtilerin olması şeklinde tanımlanır. Hastaların çoğunda yemekten sonra kramp tarzında ağrılar, şişkinlik, bulantı kusma tarzında ara bir form mevcuttur. Diyare ve malabsorbsiyon bakteriyel aşırı çoğalmadan kaynaklanır.

• Laboratuvar testleri

Biyokimyasal testlerde malnütrisyon veya malabsorbsiyona ait kanıtlar olarak anemi, kolesterol düşüklüğü, hipokalsemi, hipoalbuminemi gözlenir. Kan testleri ayrıca intestinal motilite bozukluğunun sekonder nedenlerini de ortaya koyabilir. Örneğin; diyabette hiperglisemi, hipertiroidi ve hipotiroidide tiroid fonksiyon testleri, hipoparatiroidide hipokalsemi, romatolojik hastalıklarda pozitif serolojik bulgular, musküler distrofide kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme, paraneoplastik barsak hareket bozukluklarında antimyenterik nöron antikörlerinin mevcudiyeti ve Chagas hastalığında pozitif hemaglütinasyon ve kompleman

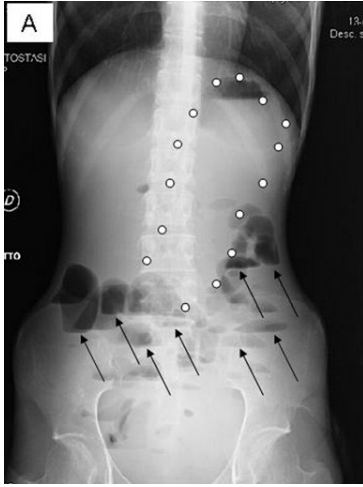
fiksasyon testleri. Radyolojik test olarak batın grafilerinde yaygın ve lokalize intestinal dilatasyon görülebilir. Hava sıvı seviyeleri olabilir veya olmayabilir. İnce barsakların baryumlu grafisi dilatasyonu gösterebilir. Mekanik obstrüksiyonu ekarte etmek için enteroklizis gerekebilir. Viseral miyopati ve nöropati tanısında altın standart cerrahi olarak yapılmış tam kat barsak biyopsisidir.

• Tedavi ve prognoz

Diyet tedavisi olarak hafif olgularda günde 3-4 kez verilen sıvı beslenme preparatları kullanılır. Ciddi psödoobstrüksiyonlarda ağızdan beslenme kesilir. İV beslenme yapılır, nazogastrik dekompresyon yapılmalıdır. İV beslenme genellikle kalıcıdır. İlaç tedavisinde genellikle prokinetik ajanlar kullanılır. Ancak gastroparezi tedavisinden daha az etkilidirler. Cerrahi tedavide kısa barsak segmentleri ile sınırlı motilite bozukluğu olan hastalarda (örneğin, megaduodenum) duodenum yan yana duodenojejunostomi ile drene edilebilir veya kısmen rezeke edilebilir.

KRONİK İNTESTİNAL PSÖDOOBSTRÜKSİYON

Nadir, ciddi, gastrointestinal traktüsü tutan motilitede bozulma (peristaltizmin azalması) ve barsak obstrüksiyonu bulguları mevcuttur (Resim 12). Progresif bir patolojidir. Hastaların çoğunda nöropati söz konusudur. Ayrıca miyopati ve mesenkimopatiler mevcut olabilir.



Resim 12. Kronik intestinal psödoobstrüksiyon sendromunda ayakta direkt batın grafisinde ince barsaklarda multipl hava sıvı seviyeleri.

İNCE BARSAKLARDA AŞIRI BAKTERİYEL ÜREME

• Etiyoloji ve patojenez

Barsak stazına yol açan anatomik problemler, darlıklar ve ince barsak divertikülleridir. Cerrahi (enteroenterik anastomozlar, Billroth II gastrojejunostomi, jejun-ileal baypass, kock ileostomi) sonrası, proksimal ve distal barsak segmentleri arasında anormal bağlantılar, fistüller de (gastrokolik, gastrojejunokolik, ileoçekal bileşkenin rezeksiyonu) olabilir. İnce barsakların motilite bozuklukları olarak skleroderma, idiyopatik intestinal psödoobstrüksiyon, diyabetik otonomik nöropati ince barsaklarda aşırı bakteriyel üreme görülebilir. Hipoklorhidri

(atrofik gastrit, hipoklorhidrik ilaçlar, peptik ülser cerrahisi), immün yetersizlik (primer immün yetersizlik, kazanılmış immün yetmezlik sendromu), malnütrisyon ve yaş sonucu oluşabilir.

• Bakteriyel aşırı çoğalmanın sonuçları

Yağların ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu temel mekanizma özellikle anaerobik mikroorganizmalar tarafından safra asitlerinin dekonjuge edilmesidir. Lümen bakterilerinin vitamin K sentez etmeleri koagülopati oluşmamasını sağlar. Fırçamsı kenardaki disakkaridazları azalması karbonhidrat malabsorbsiyonuna yol açabilir. Osmotik olarak aktif karbonhidrat parçalarına bağlı olarak diyare gelişir. Bakterilerin hidrojen ve karbondioksit üretmeleri gaz ve karın ağrısına neden olabilir. Bakteriyel aşırı çoğalmada hipoproteinemi görülür.

• Klinik özellikler

En belirgin yakınmalar ishal ve kilo kaybıdır. Bunun nedeni emilim bozukluğu, sindirim bozukluğu ve oral alımın azalmasıdır. Anaerobik bakteriler konakçı ile vitamin B12 için yarışır. Bazı hastalarda makrositik anemiye ve nörolojik değişikliklere neden olurlar. Buna karşı lümen bakterilerinin folik asit sentez etmeleri nedeni ile serum folik asit düzeyleri normal veya hafifçe yükselmiştir. Tiamin ve nikotinamid yetersizlikleri görülebilir. Vitamin eksikliğine bağlı olarak gelişen diğer bulgular; gece körlüğü, osteomalazi, tetani, periferik nöropati ve ödemdir. Bakteriyel aşırı çoğalmada görülen barsak dışı bulgular ise dermatit, karaciğer hasarı, nefrotoksisite ve artritir. Bakterilere bağlı barsak mukozası hasarına ait histolojik bulgular, subtotal villöz atrofi ve lamina propriadaki inflamatuvar hücrelerin sayısında artıştır.

• Laboratuvar testleri

Mikrobiyolojik incelemelerde, ince barsaklardan aspire edilen materyalin kültürü altın standarttır. Duodenumda mililitrede 10^5 'in üzerinde koloni bulunması bakteriyel aşırı çoğalma için tanı koydurucudur. Nefes testleri; lümen içindeki bakterilerin hastaya verilen birtakım maddeleri metabolize etmesi sonucunda meydana gelen hidrojen ve karbondioksitin atılımının ölçülmesi esasına dayanır. Bu testlerin duyarlılıkları %62-68 özgülüğü %44-83'tür. Radyoaktif işaretli pentoz 14C-D-ksiloz daha iyi bir maddedir. Çünkü vücutta çok az metabolize edilir. Duyarlılığı %30-100, özgülüğü %89-100'dür. Diğer testler (Schilling testi, endoskopik, radyolojik ve manometrik incelemeler) ile de neden araştırılır.

• Tedavi

Başlangıçta sıvı, gıda ve vitaminler verilir. Çeşitli antibiyotiklerin etkinliği gösterilmiştir. Hastaların çoğu 7-10 günlük tedaviye yanıt verirler. Ancak bazı hastalarda aralıklı antibiyotik tedavisi ve bazı antibiyotiklerin dönüşümlü olarak kullanılması ile sürekli tedavi verilir. Prokinetik ilaçların etkisi sınırlıdır. Barsaklarda staza neden olan anatomik bozuklukların cerrahi olarak düzeltilmesi düşünülebilir.

OGILVIE SENDROMU

Nisbeten nadir, kolonik atoninin akut bir formudur. Feçes pasajı durur. Kolonda gaz ile masif distansiyon oluşur. Genellikle yaşlılarda değişik hastalıklar sonucu veya postoperatif olarak gelişir. Nedeni bilinmez. Tedavi edilmez ise genellikle perforasyon (genellikle çekumdan) gelişir (Resim 13). Tedavide kolonoskopi ile kolon havası alınır, bu yöntem geçici etkilidir. İntravenöz neostigmin uygulanabilir. Neostigmin kolonik tonusu normale döndürür. Neostigminin kardiyak yan etkileri nedeni ile EKG takibi gerektirir. Son çare total kolektomidir.



Resim 13. Ogilvie sendromunda ayakta direkt batın grafisi.

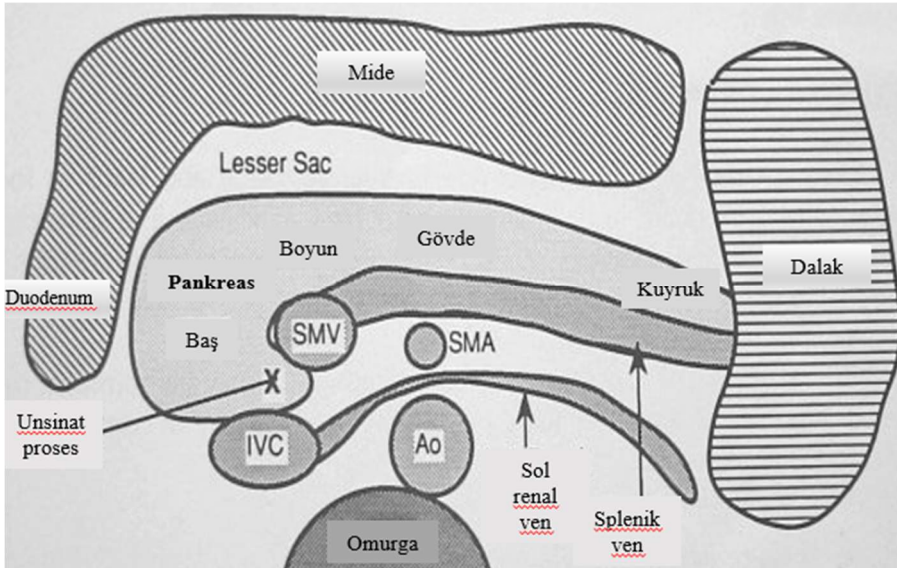
KAYNAKLAR

1. Bardan E, Shaker R. Gastrointestinal motility disorders. A point of care clinical guide. Springer International Publishing AG. 2018.
2. Bredenoord AJ, Smout A, Tack J. A guide to gastrointestinal motility disorders. Springer International Publishing Switzerland. 2016.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
4. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis and treatment in gastroenterology. Lange Medical Books. McGraw-Hill. 2003.
5. Podolsky DK, et al. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Blackwell Publishing Ltd. 2016.

GİRİŞ

Pankreas sindirim için çok önemli bir organdır; birçok endokrin ve ekzokrin fonksiyonun yanında karbonhidrat, protein ve yağ sindirimi için gerekli enzim ve biyoaktif maddeleri salgılar. Ancak bu enzimler pankreas dokusuna da zarar verebileceği için inaktif formda saklanırlar ve sindirim için gerekli olduğu zaman aktif forma dönerler ve salgılanırlar.

Pankreas retroperitoneal bir organdır ve ameliyat sırasında bile gözle görülmesi ve değerlendirilmesi zordur. Bu nedenle pankreasın kesitsel görüntüleme yöntemleri ile elde edilen görüntülerin incelenmesi önemlidir. Pankreas mide ve duodenumun arkasında yer alır ve baş-boyun-unsinat proses-gövde ve kuyruk bölümleri vardır. Altında dalaktan gelen splenik ven boylu boyunca uzanır. Bu nedenle pankreas patolojileri (akut pankreatit ve kanser gibi) splenik venede tromboza yol açabilir. Bu durumda splenomegali ve mide fundusta izole gastrik varisler görülebilir. Pankreasın dörtlü bir damar yapısı ile de yakın komşuluğu vardır: süperior mezenterik ven (SMV) ve arter (SMA), inferiyor vena kava ile aort. Özellikle pankreas kanserlerinde SMA ve SMV'nin tutulum oranı operabiliteyi etkiler (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın kesitsel görüntüleme yöntemlerindeki anatomik yerleşimi.

Lesser sac: periton boşluğunun küçük kesesi, SMV: süperior mezenterik ven, SMA: süperior mezenterik arter, IVC: inferiyor vena kava, Ao: aort.

AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit ani başlayan karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinde yükselme ile karakterize akut inflamatuvar bir durum olarak tanımlanır. Uygun klinik bulguları olan kişilerde tanının mutlaka laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle de desteklenmesi gerekmektedir. Aslında akut pankreatit pankreas korunma sistemlerinin bozulması sonucunda enzimlerin aktivasyonu ile oluşan “otodijesyon” tablosudur. Dünyada akut pankreatit insidansı 5-80 olgu/100.000 kişidir. En yüksek insidans, ABD ve Finlandiya’da bildirilmiştir. Finlandiya’da insidans 73.4 olgu/100.000 kişi iken örneğin Almanya’da insidans 17.5 olgu/100.000 kişidir. Obesite ve safra taşı görülme sıklığındaki artma nedeni ile tüm dünyada akut pankreatit insidansı da artmaktadır.

• Patojenez

Patojenezde tripsinojenden tripsinin aktive olmasının merkezi rol oynadığı kabul edilmektedir. Ardından proteolitik ve lipolitik enzimlerin pankreas içinde aktive olması ile oluşan nekroz ve vasküler hasar sonucunda görülen diğer patolojik olaylar meydana gelir. Hipotetik olarak ampulla vateriyi obstrükte eden taş veya ödem nedeni ile safranın pankreas kanalına girmesi veya pankreas kanalındaki basıncın artması nedeni ile bu tablonun başladığı ileri sürülmektedir. Patolojik olarak 2 tip akut pankreatit vardır:

1. Ödematöz pankreatit = İnterstisyel pankreatit (hafif tip): Pankreasta interstisyel ödem ve hafif peripankreatik yağ nekrozu görülür. Bu tip pankreatit %90-95 oranında görülür ve organ yetmezliği olmadığı için mortalitesi %1’in altındadır.
2. Nekrotizan pankreatit = ağır tip: Pankreasta yoğun parenkimal nekroz ile beraber hemoraji ve peripankreatik ve intrapankreatik yoğun yağ nekrozu görülür. Bu tip pankreatit ise %5-10 oranında görülür ve organ yetmezliğine neden olabilir. Eğer oluşan nekroz steril ise (%60 hastada) mortalite %5’in altındadır, ancak nekroz enfekte olmuşsa (%40 hastada) mortalite %15-25’e kadar çıkabilir.

• Etiyoloji

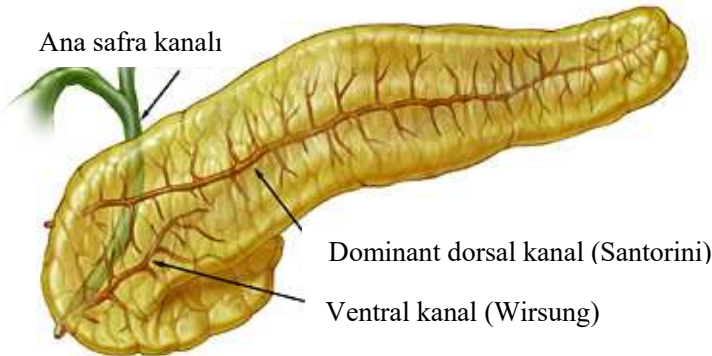
Etiyolojide birçok faktör olduğu bilinmektedir (Tablo 1). Ancak en sık görülen 2 faktör safra taşları ve alkoldür. Safra taşları akut pankreatit olgularının %40-70’inden sorumludur, ancak safra taşı olanların sadece %3-7’sinde akut pankreatit gelişir. Alkol ise gelişmiş ülkelerde akut pankreatit olgularının %25-35’inde etiyolojik faktör olarak öne çıkmaktadır.

Tablo 1. Akut pankreatitte etiyolojik faktörler

Safra taşları	Pankreas kanalı obstrüksiyonu
Alkol	Pankreas kanseri
Hiperparatiroidi, hiperkalsemi	Pankreas divisum
İdiyopatik	Organ nakli
İlaçlar ve toksik maddeler	Böbrek yetmezliği
Operasyonlar	Hereditör pankreatit
ERCP ilişkili	Akrep sokması
Travma	Enfeksiyonlar: kabakulak, viral hepatitler, koksakivirüs, ekovirüs, mikoplazma, salmonella, askaris
Gebelik	Kollajen doku hastalıkları: SLE, PAN, skleroderma
Peptik ülser penetrasyonu	Otoimmün pankreatit

Safra taşlarının neden olduğu bilier pankreatit kronikleşmez. 60 yaş üzeri obez kadın hastalarda, ALT seviyesinde 3 kattan fazla yüksekse, koledok dilate ise ve öyküde safra taşı hastalığı varsa safra taşı akla gelmelidir (safra taşı için 5F kuralı: female-forty-fair-fatty-fertile). Alkol Oddi sfinkteri fonksiyonunu bozarak ve pankreas sıvısı protein konsantrasyonunu artırarak pankreatite neden olabilir. İdiyopatik pankreatitin biliyer mikrokalküler, safra çamuru veya Oddi sfinkter disfonksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Hipertrigliseridemide 1.000 mg/dL üzerindeki trigliserid düzeylerinde akut pankreatit meydana gelebilir. Hem primer (genetik), hem de sekonder (edinsel) lipoprotein metabolizması bozukluklarında akut pankreatit olabilmektedir. Herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemide akut pankreatit gelişebilir, ancak nadirdir. Pankreas kanalına kalsiyum çökmesi veya kalsiyumun tripsinojeni aktive etmesi nedeni ile olduğu ileri sürülmektedir. Dolayısı ile hiperparatiroidide de bu mekanizma ile akut pankreatit görülebilir. Sülfonamidler, 6-merkaptopürin ve aminosalisilatlar immünolojik reaksiyon ile, sülfonamidler ve diüretikler direkt toksik etki ile, valproik asit, didanosin, pentamidin ve tetrasiklin toksik metabolitlerin birikimi ile, diüretikler ve azatiyoprin iskemisi ile, östrojen intravasküler tromboz ile, diüretikler ve steroidler pankreas sıvısının viskozitesinde artışa yol açarak akut pankreatit meydana getiren ilaçlardır. Transplantasyon operasyonlarından sonra %2-9 oranında ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ilişkili %1-7 oranında akut pankreatit gelişebileceği bildirilmiştir. Künt karın travmaları çocuklarda en sık sebeptir. Gebelikte son trimesterde %90 safra taşı ile beraber akut pankreatit gelişebilir. Bulbus arka duvar ülseri penetrasyona bağlı pankreatit atağı başlatabilir. *PRSSI* geni katyonik tripsinojeni kodlar ve herediter akut pankreatit ile ilişkilidir. Ayrıca *CFTR* geni, *SPINK1* geni ve *CTRC* geni de özellikle genç ve çocuklarda görülen tekrarlayan pankreatit atakları ile ilişkilidirler.

Pankreas divisum toplumda yaklaşık %10 oranında görülen doğumsal bir anomalidir. Burada majör papillaya Wirsung değil, Santorini kanalı açılmaktadır (Şekil 2). Akut pankreatit ile ilişkili olduğu ileri sürülse bile bu durum tartışmalıdır.



Şekil 2. Pankreas divisum anomalisi.

Koledok kistleri, periampüller büyük divertiküller ve annüler pankreas anomalilerinde ampüllaya bası nedeni ile akut pankreatit gelişebileceği bildirilmiştir. Otoimmün pankreatit IgG4 ilişkili hastalıklardan birisidir. Serumda yüksek IgG4 ve total IgG düzeyi yanında pankreas dokusunda lenfoplazmositer infiltrasyon vardır. Bu tip pankreatit steroid tedavisine iyi yanıt verir.

• Klinik

Akut pankreatitin klinik bulguları arasında en önemlisi karın ağrısıdır. Karın ağrısı epigastrik bölgede, künt tarzda, bele-sırtta doğru kuşak tarzında yayılan, devamlı karakterde bir ağrıdır. Hafif olgularda 1-3 günde geçer ve genellikle sırt üstü artar. Kusma sık görülür. Titreme ve ateş enfeksiyöz komplikasyonu gösterebilir.

Fizik muayenede genellikle karın yumuşaktır ve belirgin akut karın muayene bulguları olmayabilir. Epigastrik hassasiyet, abdominal distansiyon (paralitik ileus veya peritonite bağlı), hipotansiyon ve şok (%30-40), terleme, huzursuzluk, konfüzyon, koma görülebilir. Tetani şiddetli pankreatit bulgusu olabilir. Sarılık koledoha bası veya taş nedeni ile %40 hastada görülür. Şiddetli pankreatitte apse veya psödokistler epigastrik bölgede kitle şeklinde palpe edilebilir. Grey-Turner belirtisi (her iki kolik bölgede) ve Cullen belirtisi (periumblikal bölgede) ciltte ekimotik alanların görülmedir ve retroperitoneal kanama nedeni ile olduğu düşünülmektedir. %20 olguda plevral komplikasyonlar (plörezi, ampiyem gibi) görülür.

• Laboratuvar

Akut pankreatit tanısına destek veren ve şiddeti belirlemeye yardımcı olan laboratuvar testleri vardır. En çok kullanılan tanısal testler amilaz ve lipazdır. Amilaz 2-12 sa. sonra yükselir ve yaklaşık 5-10 gün yüksek kalır. Normalin 3-4 katı anlamlıdır, ancak uygun klinik varlığında 1.000 U/L gibi yüksek değerler tanıyı kesinleştirir. Amilaz yüksekliği prognozu göstermez, ancak karın ağrısı geçerken amilaz da düşüyorsa iyileşmeyi gösterebilir. Pankreatik ve tükürük izoamilazı olduğu için tükürük bezi hastalıklarında (kabakulak gibi) kanda amilaz yükselebilir. Lipaz %87 oranında yüksek bulunur ve akut pankreatit için amilazdan daha spesifiktir. Lipazın hemen tamamı pankreas kaynaklıdır, ancak nadiren perfore barsak, diyabetik ketoasidozda da 3 kata kadar yükselebilir. Lipaz amilazdan daha uzun süre kanda yüksek kalır. Akut pankreatit dışında renal yetmezlikte de yükselebilir.

AST %50 olguda 15 kata kadar yükselebilir. ALT, ALP ve bilirubinler biliyer obstrüksiyon varsa artar. Lökositoz sıktır, hemokonsantrasyon nedeni ile hematokrit artar. Glukozüri, proteinüri, silendirüri, bilirubinüri görülebilir. Şiddetli olgularda kan glukozu 200 mg/dL üzerine çıkar, hipoalbuminemi ve hipokalsemi saptanır. 1.700-2.000 mg/dL düzeyinde hipertrigliseridemi varlığı etiyolojik sebep olarak önemlidir. ARDS olgularında hipoksemi olabilir. LDH >270 U/L ve CRP >150 mg/dL olması diğer kötü prognoz göstergeleridir.

• Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri akut pankreatit tanı ve takibinde önemli yer tutar. Ultrasonografinin akut pankreatit takibinde yeri kısıtlıdır, ancak safra taşlarını saptamada, safra yollarındaki dilatasyonun değerlendirilmesinde, apse ve psödokistlerin takibinde kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) hastalığın şiddetini gösterebilir ve komplikasyonları erken saptayabilir. Bu nedenle akut pankreatit tanı ve takibinde genellikle seçilen görüntüleme yöntemidir. Hafif akut pankreatit olgularında pankreasta genişleme, ödem görülürken %25 olguda normal olabilir. Şiddetli akut pankreatit de ise pankreatik nekroz, peripankreatik inflamatuvar değişiklikler, sıvı koleksiyonu saptanabilir. Pankreatitin BT ile şiddetinin değerlendirilmesinde yararlanılan Baltazar skoru aynı zamanda prognostik bir gösterge olarak da kullanılabilir (Tablo 2). Toplam puan 0-3 arasındaysa mortalite %3 ve komplikasyon oranı %8, toplam puan 4-6 arasında ise mortalite %6, komplikasyon oranı %35, toplam puan 7-10 arasında ise mortalite %17 ve

komplikasyon %92 oranında bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) BT'den daha yararlı değildir ve ancak böbrek yetmezliği ve alerjik reaksiyonlar gibi sebeplerle kontrastlı BT çekilemiyorsa endikedir. Ayrıca koledok taşının değerlendirilmesinde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) kullanılabilir.

Tablo 2. Akut pankreatitte BT Baltazar skoru

Baltazar skoru	Puan
BT derecesi	
Grade A: normal pankreas	0
Grade B: fokal ya da difüz pankreatik genişleme	1
Grade C: pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
Grade D: tek bir alanda sıvı birikimi	3
Grade E: iki veya daha fazla alanda sıvı ya da gaz birikimi	4
Nekroz derecesi	
Nekroz yok	0
Pankreasın 1/3'ünde nekroz	2
Pankreasın 1/2'sinde nekroz	4
Pankreasın 1/2'sinden çok nekroz	6

• Ayırıcı tanı

Akut pankreatit ayırıcı tanısında peptik ülser perforasyonu, akut kolesistit, ileus, iskemik barsak hastalığı, retroçekal akut apandisit, renal kolik, inferiyor miyokard enfarktüsü, dissekan aort anevrizması, FMF, alt lob pnömonisi, diyabetik ketoasidoz, ektopik gebelik gibi akut batın yapan tüm hastalıklar değerlendirmeye girer.

• Prognoz

Hastalığın şiddetini belirlemede ve prognozunu öngörmede birçok kriter kullanılmaktadır. Bunlardan en çok başvurulan Ranson kriterleridir (Tablo 3). Bu kriterlere göre 2 ve daha az risk faktörü varsa morbidite ve mortalite düşüken, 3 ve üzerinde kriter varsa yüksektir. Ranson skoru dışında Glasgow, APACHE II (The Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation), BISAP (Bedside Index for Severity of AP), HAPS (Harmless AP Score) gibi prognostik skorlama sistemleri de geliştirilmiştir.

Tablo 3. Ranson kriterleri

	Biliyer pankreatit	Biliyer olmayan pankreatit
İlk gelişte		
Yaş	>70	>55
Lökosit (/mm ³)	>18.000	>16.000
Glukoz (mg/dL)	>220	>200
LDH (U/L)	>400	>350
AST (U/L)	>250	>250
48 saat içinde		
Hematokritte düşme	>%10	>%10
BUN artışı (mg/dL)	>2	>2
Kalsiyum (mg/dL)	<8	<8
Arteriyel PO ₂ (mmHg)	-	<60
Baz açığı (mEq/L)	>5	>4
Sıvı açığı (L)	>4	>6

• **Komplikasyonlar**

Akut pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyonları vardır.

– **Lokal komplikasyonlar**

- Pankreatik flegmon: Pankreas dokusu içindeki inflamasyon ile oluşur. Epigastrik bölgede kitle şeklinde palpe edilebilir. Şiddetli klinik göstergesidir.
- Peripankreatik sıvı birikimi: Psödokist ile karışabilir.
- Psödokist: Kendine ait epitel örtüsü olmayan ve çevre dokular tarafından sarılmış içinde pankreas enzimlerinden zengin sıvı olan kistik lezyondur. 6 haftadan fazla sebat eder ise drenaj gerekebilir.
- Pankreatik asit: Pankreas sıvısı ile oluşan ve bu nedenle amilaz seviyesi yüksek olan serbest asittir.
- Enfekte psödokist: Psödokistin sekonder olarak enfekte olmasıdır.
- Pankreatik abse: Pankreas içinde ve çevresindeki nekrotik dokuların sekonder olarak enfekte olmasıdır. İçindeki sıvı koyu kıvamlıdır.

– **Sistemik komplikasyonlar**

Akut böbrek hasarı, ARDS, arteriyel hipoksemi, respiratuvar alkaloz, hipotansiyon ve şok, dissemine intravasküler koagülasyon, perikardiyal efüzyon, hiperglisemi, hipokalsemi, hipertrigliseridemi, ensefalopati ve ani ölüm vb.

• **Tedavi**

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi daha çok destek tedavisi ve komplikasyonlara yönelik olmaktadır. Ağrı için narkotik analjezik olarak meperidin önerilmektedir (morfin Oddi sfinkterini kontrakte ettiği için kullanılmaz).

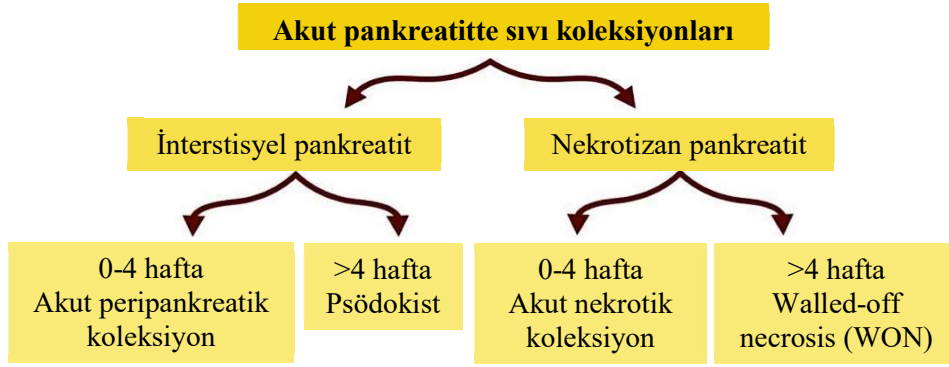
Sıvı ve elektrolit tedavisi akut pankreatit tedavisinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Plazma volümünde %30'lara varan kayıplar olabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle akut pankreatit tanısı konduğu (hatta şüphelenildiği zaman bile) uygun sıvı tedavisini gecikmeden başlamak gerekmektedir. Erişkin hastalarda akut pankreatit tanısı konduğunda ilk 24 saatte 3-4 litre Ringer-Laktat (RL) solüsyonu verilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım ile pankreatit yatakta bozulmuş mikrosirkülasyonun düzeldiği ileri sürülmektedir. İlk 24 saatte 3 L'den az veya 4 L'den fazla RL verilmesi ile de mortalite artmaktadır. Yüksek volüm uygulaması ile kalp yetmezliği ve akciğer ödemi görülebilmektedir. Seçilecek ajanın RL olduğu ve izotonik NaCl ile aynı antiinflamatuvar etkinin sağlanamayacağı ileri sürülmekle birlikte daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her olguda profilaktik antibiyotik uygulanması mortaliteyi azaltmamakta ve bu nedenle önerilmemektedir. Antibiyotikler ateş, CRP, prokalsitonin yüksekliği gibi enfeksiyon belirtileri varsa ve görüntüleme yöntemleri ile de desteklenmişse başlanmalıdır.

Beslenme açısından önemli noktalara baktığımızda; total parenteral nütrisyonun mortaliteyi arttırdığı, enteral nütrisyonun seçilmesi gerektiği tespit edilmiştir. Enteral nütrisyon yolu olarak mutlaka nazojejunal tüp ile beslenmenin gerekmediği, oral gıdayı tolere eden hastalarda bu yolun kullanılabilirliği görülmüştür. Akut pankreatit tanısı ile yatırılan hastalarda ilk 2-3 gün oral gıda verilmeden, sadece sıvı tedavisi ile takip edilebilir. Hafif akut pankreatit olan hastalar genellikle bu süre içerisinde klinik ve laboratuvar olarak düzelmeye gösterdikleri için oral gıdaya geçilebilir. Başlangıçta düşük yağ içeriği olan posasız ve yumuşak bir diyet tercih edilmelidir. Eğer 3 gün içinde oral gıda başlanamaz ise nazogastrik veya nazojejunal tüp ile enteral

nütrisyon başlanmalıdır. Şiddetli akut pankreatit hastaları 5-7 gün içerisinde oral gıdayı tolere edemez ise yine nazogastrik veya nazojejunal tüp ile enteral nütrisyon verilmelidir. Enteral nütrisyonunda düşük yağ ve yüksek protein içeriği olan semi-elemental beslenme ürünleri tercih edilmelidir. Eğer oral-ental beslenme ile karın ağrısı, amilaz düzeyi artarsa, bulantı, kusma olursa veya hastada ileus varsa total parenteral nütrisyonla geçilebilir. Enteral nütrisyonun intestinal bariyerin korunmasında önemli olduğu ve bakteriyel translokasyonu önleyerek enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı kabul edilmektedir.

Biliyer pankreatitte ortak safra kanalında obstrüksiyon bulgusu yoksa ERCP gerekli değildir, ancak kolanjit varsa ilk 24 saatte yapılmalıdır. Eğer görüntüleme yöntemleri ile ortak safra kanalında taş gösterilirse, safra yolları dilate ise, kolanjit olmamasına rağmen karaciğer testleri artıyorsa yine ERCP endikasyonu vardır. Şüphe halinde 24-48 sa. sonra karaciğer testleri tekrarlanır ve/veya MRCP ile ortak safra kanalında taş var olup olmadığı değerlendirilir. Enfekte nekrozun değerlendirilmesinde mutlaka ince iğne aspirasyonu (FNA) yapılmasına gerek yoktur, zaten FNA'nın %25'lere varan yanlış-negatif sonuçları vardır. Klinik bulgular ve BT'de nekrozun içinde gaz kabarcıkları görülmesi ile tanı konabilir.



Şekil 4. Akut pankreatitte sıvı koleksiyonları.

“Walled-off” (duvarlı) pankreatik nekroz (WON) akut pankreatitin geç bir komplikasyonudur. WON genellikle akut pankreatit atağından 4 hafta sonra görülür. Bu aşamada nekrozu çevreleyen bir duvar meydana gelmiş olur. Komplikasyonları önlemek için WON mutlaka agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. WON perkütan, endoskopik veya cerrahi olarak drene edilebilir. Perkütan ve cerrahi yolla drenaj yapıldığında enfeksiyöz komplikasyonlar sık görülür. Bu nedenle endoskopik yolla nekrozun mideye drenajı tercih edilmelidir. Bu drenaj endoskopik ultrasonografi (EUS) kılavuzluğunda yapılır. EUS yardımı ile mide lümeni ile nekroz kavitesi arasında bir tünel açılır ve gerekirse bu tünelden girilerek nekrozektomi de yapılabilir. Endoskopik yolla drenaj aynı zamanda daha az fistül oluşumu ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Pankreatik psödokist ise inflamatuvar bir duvar ile çevrelenmiş kisttir ve genellikle pankreasın dışında görülür. Akut ödematöz pankreatit sonrasında oluşabileceği gibi pankreas kanalı tıkanıklığında kronik pankreatitte de meydana gelebilir. Asemptomatik psödokistler BT veya MRG ile takip edilmelidirler. Bir yıl içinde %26 hastada kist tamamen kaybolurken, %58 hastada çapı küçülür. Semptomatik (karın ağrısı, bulantı, erken doyma, kilo kaybı gibi) veya komplikasyona yol açan (kanama, enfeksiyon, duodenal/biliyer obstrüksiyon gibi) pankreatik sıvı koleksiyonları tercihen endoskopik yolla drene edilmelidir.

Akut pankreatitte görülen sistemik komplikasyonlardan hipoksi, böbrek yetmezliği, elektrolit imbalansı, anemi, şok ve dissemine intravasküler koagülasyon uygun şekilde tedavi edilmelidir. Akut pankreatit geçiren hastalarda nüksü önlemek için etiyojiye göre önlemler alınmalıdır. Alkole bağı olanlarda alkol kullanımının kesilmesi önerilmelidir. Biliyer akut pankreatit geçiren hastalarda 6-18 hafta içinde nüks ihtimali %25-30'dur. Bu nedenle ilk atak sonrasında ortak safra kanalında taş varsa ERCP yapılmalı ve endoskopik sfinkteromi ile taş ekstraksiyonu sağlanmalıdır. İdiyopatik akut pankreatitte ise ERCP sonrası safra aspiratı ile mikrokalküller araştırılabilir ve profilaktik endoskopik sfinkteromi yapılabilir. Hafif pankreatitte 1 hafta (aynı yatışta) içinde laparoskopik kolesistektomi yapılabilir. Nekroz ve sıvı koleksiyonları olan hastalarda kolesistektomi inflamasyon gerileyip, sıvı koleksiyonları kaybolduktan sonra yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karakayalı FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13412-23.
2. Uyanıkoğlu A. Akut Pankreatit. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2019;118-125.
3. Vege SS. Pathogenesis of acute pancreatitis [İnternet]. UpToDate Jan 28, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis>.
4. Vege SS. Etiology of acute pancreatitis [İnternet]. UpToDate Jan 13, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>.
5. Vege SS. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis [İnternet]. UpToDate Oct 28, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis>.
6. Vege SS. Predicting the severity of acute pancreatitis [İnternet]. UpToDate Jan 27, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis>.
7. Vege SS. Management of acute pancreatitis [İnternet]. UpToDate Nov 08, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis>.

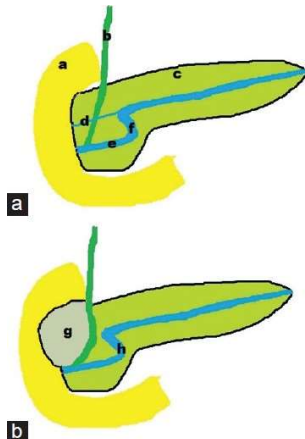
GİRİŞ

Kronik pankreatit, pankreasın endokrin ve ekzokrin yapılarının hasarı, fibröz doku gelişimi ile karakterize inflamatuvar bir olaydır. Geri dönüşümsüzdür, ancak her zaman ilerleyici değildir. Genellikle tekrarlayan akut pankreatit ataklarından sonra gelişir. İnsidansı 100.000 kişide 5-12 iken prevalansı yaklaşık 100.000 kişide 50 olgudur.

Patolojik olarak değişik alanlarda fibrozis, pankreas kanalında obstrüksiyon, Langerhans adacıkları ve asinüslerin sayısında azalma mevcuttur. Pankreas kanalında darlık ve dilatasyonlar ile beraber protein tıkaçları ve taşlar görülebilir.

Kronik pankreatitin tipleri şunlardır:

1. Kronik kalsifik pankreatit: Dağınık parankim nekrozu, kanallarda protein tıkaçları ve taşlarla birlikte kanal hasarı vardır. Genellikle alkole bağlı olarak görülür.
2. Kronik obstrüktif pankreatit: Ana pankreatik kanalda obstrüksiyona bağlı dilatasyon, asinüslerde atrofi ve fibröz doku gelişimi vardır. İntraduktal tümörler veya kanal darlıklarına bağlı olarak gelişir.
3. Otoimmün pankreatit: Steroid-cevaplı pankreatit adıyla da bilinir. 2 tipi vardır. Tip 1, IgG4-ilişkili hastalığın pankreas tutulumudur. Tip 2 ise idiyopatik kanal-merkezli kronik pankreatittir.
4. Tropikal pankreatit: Fibrokalküloz pankreatik diabetes de denir.
5. Groove (oluk) pankreatit: Nadir görülen kronik segmenter pankreatittir. Pankreasın oluk bölgesini (pankreas başı ile duodenum ve ortak safra kanalı arasındaki bölge) tutar (Şekil 1'de d bölgesi). En sık 40-50 yaş arası erkeklerde görülür ve ağır alkol ve sigara kullanımı ile ilişkisi vardır. İki tipi vardır: "Pür form" da sadece oluk bölgesi (Şekil 1'de g ile işaretli bölge) tutulur iken, "segmenter form" da pankreas başı da tutulur. Daha çok radyolojik bir terim olarak kullanılmaktadır.



Şekil 1. Oluk (groove) pankreatit.

Paraduodenal pankreatit terimi oluk pankreatitini de içeren daha geniş bir tanımdır ve kalınlaşmış duodenum duvarında kistler nedeni ile kaldırım taşı görünümü, oluk bölgesinde fibro-inflamatuvar değişiklikler, basıya bağlı duodenal lümen darlığı görülebilir.

• Etiyoloji

Etiyolojideki faktörler TIGAR-O sınıflaması ile tanımlanmaktadır (Tablo 1). Bu toksik, idiyopatik, genetik, otoimmün (autoimmune), rekürren ve obstrüktif kelimelerinden oluşturulan ilklemedir.

Tablo 1. Kronik pankreatitin etiyolojik faktörleri

Etiyoloji	Nedenler
Toksik-metabolik	<ul style="list-style-type: none">• Alkolik• Sigara içimi• Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm)• Kronik renal yetmezlik• İlaçlar (fenasetin)• Toksinler (organontin bileşikleri, DBTC)
İdiyopatik	<ul style="list-style-type: none">• Erken başlangıçlı• Geç başlangıçlı• Tropikal (tropikal kalsifik pankreatit, fibrokalküloz pankreatik diyabet)• Diğer
Genetik	<ul style="list-style-type: none">• Otozomal dominant (katyonik tripsinojen gen, kodon 29 ve 122 mutasyonları)• Otozomal resesif/modifiye edici genler (CFTR, SPINK1, katyonik tripsinojen [kodon 16, 22, 23] ve muhtemelen alfa-1 antitripsinojen mutasyonları)
Otoimmün	<ul style="list-style-type: none">• İzole otoimmün pankreatit• Sendromik otoimmün pankreatit (Sjögren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı ve primer biliyer siroz ilişkili kronik pankreatit)
Rekürren ve ciddi akut pankreatit	<ul style="list-style-type: none">• Postnekrotik (ciddi akut pankreatit)• Rekürren akut pankreatit, kronik alkolizm• Vasküler hastalıklar/iskemik, diabetes mellitus• Radyoterapiye bağlı
Obstrüktif	<ul style="list-style-type: none">• Pankreas divisium• Oddi sfinkter disfonksiyonu (tartışmalı)• Kanal obstrüksiyonu (örneğin; taş veya tümöre bağlı)• Preampüller duodenal duvar kistleri• Posttravmatik pankreatik kanal darlıkları

Alkole bağlı kronik pankreatit gelişmesi için genellikle en az 5 yıl süreyle günde 5 içki eşdeğeri alkol alınmasının gerekli olduğu kabul edilir. Standart bir içki yaklaşık 14 g alkol içermektedir. Ağır alkol içicilerinin yaklaşık %5'inde kronik pankreatit gelişmektedir. Burada etkili olan yandaş faktörlerin en önemlisi sigara içimidir. Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit atağı başlaması için 1.000 mg/dL üzerinde trigliserid düzeyi gerekli iken, daha sonraki ataklar 500 mg/dL üzerindeki düzeylerle de olabilmektedir. Diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği de kronik pankreatite yol açabilir. Kronik pankreatit ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır, örneğin katyonik tripsinojen gen mutasyonu olan ailelerde, erken yaşta kronik pankreatit başlamakta ve hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği ve diabetes mellitus gelişmektedir. Otoimmün pankreatit pankreasın iki inflamatuvar hastalığından oluşur ve kronik pankreatit meydana getirebilir. Tip 1 formu IgG4-ilişkili hastalıkların bir klinik tablosu şeklinde gelebilir. IgG4 yüksektir, dokuda lenfoplazmositer infiltrasyon vardır, biliyer darlıklar, hiler

lenfadenomegali, sklerozan siyaladenit, retroperitoneal fibrozis ve interstisyel nefritle beraber görülebilir. Tip 2’de ise idiyopatik kanal-merkezli pankreatit vardır ve sadece pankreası tutar, IgG4 ile ilişkisi yoktur, beraberinde inflamatuvar barsak hastalığı %15-30 olabilir. Rekürren ve şiddetli akut pankreatitler de %10 kronik pankreatite ilerleyebilir. Wirsung kanalının tümör, taş, skar, duodenum duvarı kistleri ile tıkanması kronik pankreatit meydana getirebilir. Bazı kronik pankreatit hastalarında etiyoloji tespit edilemez, bunlara idiyopatik kronik pankreatit denir. Genetik testler geliştikçe giderek daha az hasta bu gruba girmektedir. İdiyopatik kronik pankreatit kliniği erken başlangıçlı (ortalama 20 yaş), geç başlangıçlı (ortalama 56 yaş) ve fibrokalsifik (tropikal pankreatit – çocukluk çağında başlar) olabilir.

• Klinik

Klinik olarak en sık görülen belirti epigastrik bölgede, hafif veya şiddetli, sırta yayılabilen, öne eğilmekle azalan, yemekle ve alkol kullanımı ile artan karakterde karın ağrısıdır. Ağrı sürekli tarzda olabilir veya ataklar halinde gelebilir ve şiddeti kronik pankreatit hasarının şiddeti ile uyumlu değildir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı nedeni ile hastaların gıda alımını azaltması ve pankreas yetmezliği sebebi ile kilo kaybı ve sarkopeni (kas kitlesi kaybı) görülebilir. Pankreas kitlesinin %80’i tahrip olursa diabetes mellitus ortaya çıkar. İnsülin ile beraber glukagon da eksik olduğundan diabetes mellitus şiddetli değildir. Pankreatik lipaz %10’un altına inmiş hastalarda ya da pankreas kanalı tam obstrüksiyonlarında steatore (yağlı gaita) görülür. Sarılık, plevral effüzyon, alt ekstremitelerde ağrılı subkutan nodüller nadirdir. Küçük bir kronik pankreatit grubu asemptomatik olabilir.

• Fizik muayene

Fizik muayenede genellikle belirgin bulgu yoktur. Bir kısım hastada üst kadranlarda hafif hassasiyet olabilir. Ağır kronik pankreatit de belirgin kilo kaybı yanında epigastrik bölgede kitle palpe edilirse psödokist veya pankreas kanserinden şüphelenilmelidir. Splenik ven trombüsü olan hastalarda fundal varisler ve splenomegali saptanabilir.

• Laboratuvar

Laboratuvar tetkiklerinde amilaz ve lipaz normal, hatta bazen düşüktür. Lökosit normaldir. Koledoğa bası nedeni ile kolestaz enzimleri hafif artabilir. Albümin ve kalsiyum düzeyi düşebilir, hiperglisemi olabilir. Gaitada nötral yağ damlacıkları çıkabilir. Pankreasın direkt ve indirekt olarak fonksiyonunu ölçen testler vardır. Direkt testlerde hastaya kolesistokininin veya sekretin verilerek duodenuma gelen sekresyondaki bikarbonat miktarı ölçülür. 80 mEq/L altındaki değerler eksokrin pankreas yetmezliği olarak kabul edilir. İndirekt yöntem olarak ise gaitada elastaz ölçümü kullanılır ve 100 mcg/g altındaki değerler yine eksokrin pankreas yetmezliğini düşündürür.

• Görüntüleme

Abdominal grafilerde kalsifikasyon %25-60 oranında bulunur. Kalsifikasyon + steatore + diabetes mellitus triadı kronik pankreatiti düşündürür. Ultrasonografide kalsifikasyon yanında Wirsung kanalında dilatasyon, ekojenitede artış yanında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile pankreas parankiminde atrofi, kalsifikasyon, kanalda dilatasyon, taşlar, psödokistler görülebilir. MRG’de T1-ağırlıklı sekanslarda sinyal azalması

erken bir bulgudur. MRCP’de Wirsung kanalında düzensizlik, fokal darlık, genişlemeler ve yan dallarda dilatasyonlar olabilir. Kronik pankreatit tanısında pankreas kanalının değerlendirilmesi için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yerine manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) (özellikle sekretin infüzyonu ile) hem etkin, hem de daha güvenli olduğu için tercih edilmektedir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile pankreas parankimi detaylı bir şekilde incelenebilmektedir: 9 bulgu kronik pankreatit ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik pankreatitte endoskopik ultrasonografi bulguları

Parankimal anormallikler	Kanal anormallikleri
<ul style="list-style-type: none">• Hiperekoik odaklar• Hiperekoik bandlar• Lobüler kontur• Kistler	<ul style="list-style-type: none">• Ana kanalda dilatasyon• Kanalda irregularite• Hiperekoik kenarlar• Yan dalların görülebilmesi• Taşlar

• Tedavi

Tedavide alkol ve sigara içimi mutlaka kesilmelidir, böylece hem hastalığın ilerlemesi, hem de malignite gelişme riski azaltılabilir. Hastanın ağrısı da bir miktar azalabilir. Öğünler küçük miktarda ve yağsız olmalıdır. Yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K) ve kalsiyum desteği verilmelidir. Gerekirse orta-zincirli trigliserid ve elemental diyet desteği de verilebilir. Ağrı tedavisinde öncelikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve parasetamol, tramadol, duloksetin, pregabalın veya gabapentin kullanılabilir. Vitamin E, C, beta-karoten, selenyum, metiyonin gibi antioksidanlar da ağrının azaltılmasına yardımcı olur. Eksokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda pankreas enzim preparatlarının oral olarak verilmesi ishal ve kramp şeklindeki ağrının azalmasını sağlar. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda ağrı palyasyonu için pankreas kanalı dilate değilse Çölyak pleksus blokajı uygulanabilir veya cerrahi olarak tutulu alan rezeke edilebilir (örneğin, duodenum-koruyucu pankreas başı rezeksiyonu), pankreas kanalı dilate olan hastalarda ise endoskopik veya cerrahi olarak kanaldaki darlık ve taşlar elimine edilebilir. Endoskopik olarak pankreatik sfinkterotomi yapılabilir, kanaldaki taşlar çıkarılabilir ve kanala stent konabilir. Cerrahi olarak ise pankreas kanalı uzunlamasına kesilir, içindeki taşlar temizlenir ve darlıklar açılır (Puestow veya Frey operasyonları).

KAYNAKLAR

1. Forsmark CE, Freedman SD, Lewis MD. Etiology and pathogenesis of chronic pancreatitis in adults [İnternet]. UpToDate Mar 02, 2020. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-chronic-pancreatitis-in-adults>.
2. Freedman SD, Forsmark CE. Chronic pancreatitis: Clinical manifestations and diagnosis in adults [İnternet]. UpToDate Jun 01, 2020. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-pancreatitis-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-adults>.
3. Freedman SD, Forsmark CE. Overview of the complications of chronic pancreatitis [İnternet]. UpToDate Aug 31, 2020. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-pancreatitis>.

4. Freedman SD, Forsmark CE. Chronic pancreatitis: Management [Internet]. UpToDate Jun 22, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-pancreatitis-management>.
5. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1702-12.
6. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2019;248:225-38.

SEMPTOMLAR VE MUAYENE

Karaciğer hastalığının varlığının belirlenmesi kolay olmayabilir. Hastanın yakınmalarla hekime başvurması sonucunda veya muayene ile bazen de laboratuvar ya da radyolojik inceleme esnasında tesadüfen ortaya çıkar. Asemptomatik karaciğer hastalıkları nadir değildir. Karaciğer hastalığı başladıktan sonra akut veya kronik olarak ilerler. Hepatosit kaybı, safra akımının bozulması, portal hipertansiyon ve karaciğerin sentez faaliyetlerinin yetersizliği gibi durumlar hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile sinyal verebilir. Bu sinyalin başlangıcı, süresi ve şiddeti değişken olabilir. Sık görülen karaciğer sirozu, karaciğer yağlanması, kronik viral hepatitler gibi karaciğer hastalıklarının çoğunda semptom olmayabilir veya çok silik olabilir. Gerçekte zeminde yatan bir karaciğer hastalığı olduğu halde anamnez, fizik muayene ve radyolojik incelemelerde de karaciğer normal bulunabilir. Karaciğer ile ilgili olabilecek her türlü bulgu dikkatle değerlendirmeli ve araştırılmalıdır. Çünkü karaciğere ait muayene ve laboratuvar bulgularında belirgin sapmalar ortaya çıktığında hastalığın ilerlemiş olduğu görülebilir. Bu da tedavi olanaklarını azaltabilir. Karaciğer hastalarında semptomlar çok çeşitli olabilir. İlgisi zayıf gibi görünse de diyare, uyku bozukluğu, psikiyatrik durumlar bile zemindeki karaciğer hastalığının belirtisi olabilirler. Hastada özellikle obezite, alkol ve madde bağımlılığı, metabolik hastalıklar, uzun süreli ilaç kullanımları, soygeçmişinde özellik olanlarda karaciğer dikkatle araştırılmalıdır.

Fizik muayenede özellikle cilt, eller ve karın muayenesi, ikter, assit, hepatomegali veya splenomegali gibi bulgulara dikkat edilmelidir. Fizik muayenede karaciğer hastalığına ait bulguların çok belirgin olabileceği gibi, hiçbir bulgu saptanamayabileceği de dikkate alınmalıdır. Özellikle karaciğer transaminazlarının ani yüksekliğinde ilaç ve alkol gibi toksik olabilecek maddeler de sorgulanmalıdır. Parasetamol başta olmak üzere analjezik ve antipiretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler gibi tüm ilaçlarla birlikte halk arasında “bitkisel” tanımlaması ile kullanılan çeşitli maddelerin kullanımı da dikkate alınmalıdır. Buraya kadar sayılan tüm etkenlerin kesilmesinden birkaç gün sonra transaminazlar tekrar kontrol edilmelidir. Transaminaz yüksekliklerinin kontrollerde de devam etmesi halinde özellikle kronik viral hepatitler, otoimmün nedenler de dikkatle araştırılmalıdır. Hastada özellikle sağ kalp yetmezliği (konjestif hepatopati), obezite, diyabet (nonalkolik steatohepatit), artrit, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tiroid hastalığı ve Çölyak hastalığı da dikkatle sorgulanmalıdır. Temporal atrofi, assit, splenomegai ve cilt bulguları dikkatle araştırılmalıdır. Aşağıdaki Tablo 1’de anamnezde dikkate alınması gereken durumlardan bazıları özetlenmiştir.

Tablo 1. Anamnezde önemli olabilecek durumlar

Risk faktörü	Hastalık
• Aile öyküsü	- Hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği, kistik fibroz, talasemi
• Kronik alkol kullanımı	- Alkolik yağlı karaciğer, alkolik hepatit, siroz
• Diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite	- Yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit
• Kan transfüzyonu, cerrahi girişim, iğne ve enjeksiyon öyküsü	- Hepatit B, hepatit C
• Otoimmün	- Otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer biliyer kolanjit
• İlaç öyküsü	- İlaça bağlı karaciğer hasarı
• Cinsel temas	- Hepatit B, hepatit C
• Ülseratif kolit	- Primer sklerozan kolanjit
• İkter ve hepatit öyküsü	- Kronik viral hepatitler, otoimmün hepatit, siroz
• Hepatobiliyer girişim öyküsü	- Striktür, obstrüksiyon

Günümüzde biyokimyasal ve radyolojik tetkiklerin daha yaygınlaşması sonucunda karaciğer hastalıklarının erken ve asemptomatik evrelerinde tanı şansı artmaktadır. Karaciğerin fonksiyon kapasitesini yeterince yansıtabilen bir biyokimyasal veya radyolojik yöntem yoktur. Bazen karaciğerdeki hasarın birden fazla nedeni de olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması da zeminde bir karaciğer hastalığının bulunmadığının kanıtı olamaz. Karaciğer hastalığının varlığı ve şiddeti, hekimin muayene bulguları ve ilgili tetkikleri sonucunda varacağı karara dayanır. Hemogram, tam idrar tahlili gibi tetkiklerin de karaciğer hastalığı düşünülen olgularda yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

KARACİĞER HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

Aşağıda sık kullanılan bazı biyokimyasal tetkikler ve özellikleri özetlenmiştir.

Karaciğer enzimleri

- AST (SGOT)
- ALT (SGPT)
- ALP (alkalen fosfataz)
- GGT (gamma glutamil transpeptidaz)
- LDH (laktat dehidrogenaz)

• Karaciğer fonksiyon testleri

- Albümin
- INR (protrombin zamanı)

• Hepatoselüler hasarı gösterenler

- AST
- ALT

• Duktus hasarı ve kolestazi gösterenler

- ALP
- GGT
- Safra asitleri
- Bilirubinler

• Karaciğerin sentez kapasitesi

- Albümin
- Seruloplazmin
- Ferritin
- Alfa 1 antitripsin
- Lipoproteinler
- Pıhtılaşma faktörleri (protrombin zamanı, faktör VII, INR)

AST ve ALT, karaciğer hastalığının varlığında yükselebilirler. AST; karaciğer haricinde çizgili kaslar, kalp, böbrek ve beyinde de bulunmaktadır. Bu nedenle karaciğer dışındaki bazı durumlarda da kandaki değeri normalin üzerinde olabilir. Miyokard enfarktüsü, pulmoner embolizm, kas hastalıkları veya kas travmaları, ağır fizik aktivite sonrası, şok, pankreatit gibi durumlar buna örnektir. ALT özellikle karaciğerde bulunması nedeniyle hepatoselüler hasar için daha spesifiktir. ALP ise karaciğer dışında kemik, intestinal veya gebelikte plasental kaynaklı olabilir. Büyüme döneminde biyolojik osteoblastik aktivite nedeniyle üç katından da yüksek seviyelere çıkabilir. GGT, hepatosit ve biliyer epitelyal hücrelerde, böbrek, kalp, beyin, dalak ve pankreas kaynaklı da olabilir. LDH; transaminazlar kadar karaciğere ait hasarı göstermede hassas olmamakla birlikte özellikle iskemik hepatit ve hemoliz durumlarında ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

• Bozulmuş karaciğer fonksiyon testlerinin özellikleri

- **Yüksek kalmanın süresine göre:** akut (6 haftadan az), subakut (6-36 hafta) veya kronik (6 aydan uzun) olabilir. Hepatoselüler veya kolestatik nedenli olabilirler.
- **Nedenine göre:** biliyer veya hepatoselüler kaynaklı olabilir. Hepatoselüler kaynaklı hasarlarda oransal olarak artmış ALP'ye göre daha da artmış AST, ALT yüksekliği beklenirken, kolestatik durumlarda ALP yüksekliği AST ve ALT yükselmesine göre daha belirgindir.

Diğer bir sınıflamada ise anormal karaciğer fonksiyon testlerini kabaca 3 gruba tasnif edebiliriz:

1. Hepatoselüler
2. Kolestatik
3. İzole hiperbilirubinemi

Kolestatik formdakilerin tersine olmak üzere hepatoselüler nedenli olanlarda serum aminotransferaz yüksekliği ALP'ye göre daha belirgin olarak artar. İzole hiperbilirubinemiler, konjüğe (direkt) veya ankonjüğe (indirekt) hiperbilirubinemiler olarak ikiye ayrılır. İndirekt hiperbilirubinemi durumları daha çok hemolize bağlı iken Gilbert sendromu gibi genetik kökenli hastalıkların dışlanması yarar vardır. İzole direkt bilirubinemi durumlarında ise özellikle Rotor ve Dubin-Johnson sendromlarının varlığının da araştırılması gerekir. Böyle olgularda GGT'nin bakılması olası safra yolu hastalıklarının dışlanmasında hekime yardımcı olabilir. Hemogram tablosunda tek başına trombositopeninin varlığı veya pansitopeni durumlarında özellikle kronik karaciğer parenkim hasarı, portal hipertansiyon gibi durumlar mutlaka araştırılmalıdır. Aşağıdaki Tablo 2'de çeşitli karaciğer hastalığı durumlarındaki laboratuvar değişimleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Çeşitli karaciğer hastalığı durumlarındaki laboratuvar değişimleri

Laboratuvar testi	Hepatoselüler nekroz			Biliyer obstrüksiyon		Hepatik infiltrasyon
	Toksin, iskemî	Viral hepatitler	Alkol	Tam tıkanıklık	Kısmi tıkanıklık	Primer ve metastatik karsinoma, tüberküloz, sarkoidoz, amiloidoz
Aminotransferazlar (AST, ALT)	50-100x	5-50x	2-5x	1-5x	1-5x	1-3x
Alkalin fosfataz	1-3x	1-3x	1-10x	2-20x	2-10x	1-2x
Bilirubin	1-5x	1-30x	1-30x	1-30x	1-5x	1-5x (sıklıkla normal)
INR	Şiddetli hastalıkta uzamıştır. K vitaminine cevapsızdır.			Sıklıkla uzamıştır. Parenteral vitamin K'ya olumlu yanıt verebilir.		Genellikle normaldir.
Albümin	Subakut ve kronik hastalıkta azalmıştır.			Genellikle normal, sirozda azalmıştır.		Genellikle normaldir.

x: misli yükseklik anlamındadır.

R değeri olarak da tanımlanan oransal formül klinisyenlere karaciğerdeki bozukluğun kaynağı hakkında yardımcı olabilir. ALT ve ALP değerlerinde birlikte yükselmeleri halinde her değerın laboratuvar normalinin üst sınırına (NÜS) göre artış oranları karşılaştırılarak hasarın kaynağı hakkında fikir sahibi olabilmek mümkündür. Her iki durumda da yükselebildikleri için bilirubinler bu değerlendirmeye katılmaz.

$$R = \frac{ALT/NÜS \text{ ALT}}{ALP/NÜS \text{ ALP}}$$

Bu formüle göre çıkan bölme sonucu değerlendirilmelidir:

- Parenkimal karaciğer hastalığı ≥ 5
- Kolestatik karaciğer hastalığı ≤ 2
- Mikst 2-5 arası

İzole hiperbilirubinemi, ALP, AST ve ALT normal iken serum bilirubin düzeylerinde artış görülmesidir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalarda albümin seviyeleri önemlidir. Siroz gibi durumlarda hipoalbüminemi görülürken akut karaciğer hasarında albümin seviyesi normaldir. Protrombin zamanı veya INR düzeyi ise akut hepatoselüler hasarda izlem ve progresyon açısından çok daha değerlidir. Hafif-orta düzeyde serum aminotrasferaz yüksekliği nedenleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hafif-orta düzeyde serum aminotrasferaz yüksekliği nedenleri

Hepatik nedenler		Ekstrahepatik nedenler
ALT baskın (AST/ALT <1)	AST baskın (AST/ALT >1)	
<ul style="list-style-type: none">• İlaç• Kronik viral hepatitler• Toksin veya meslek hastalığı nedeni• Otoimmün hepatit• Nonalkolik steatohepatit (NAFLD)• Genetik (Wilson, hemokromatoz, alfa 1 antitripsin yetmezliği)• Konjestif hepatopati• Karaciğerin malign infiltrasyonları	<ul style="list-style-type: none">• Alkol• Wilson hastalığı• Yağlı karaciğer veya viral nedeni siroz	<ul style="list-style-type: none">• Kas hastalıkları ve travması• Adrenal yetmezlik• Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği• Anoreksia nervosa• Tiroid hastalıkları• Çölyak hastalığı

Alkol kullanımı ile karaciğerde hasar oluşumu bilinen bir gerçektir. Farklı değerler ifade edilse de iki yıldan daha uzun süre ile ve ortalama olarak bir haftada erkek için 210 g, kadın için 140 g'dan fazla alkol tüketimi “belirgin alkol tüketicisi” olarak kabul edilmelidir. Alkolle beraber metabolik hastalık, obezite, karaciğer yağlanması gibi durumların varlığı da alkole spesifik hasar tanısını karmaşık hale getirebilir. Özellikle transaminazlara ait laboratuvar referans değerlerinin laboratuvarlar arası farklılıklar gösterebildiği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle her sonuç ilgili laboratuvarın referans değerlerine göre değerlendirilmelidir.

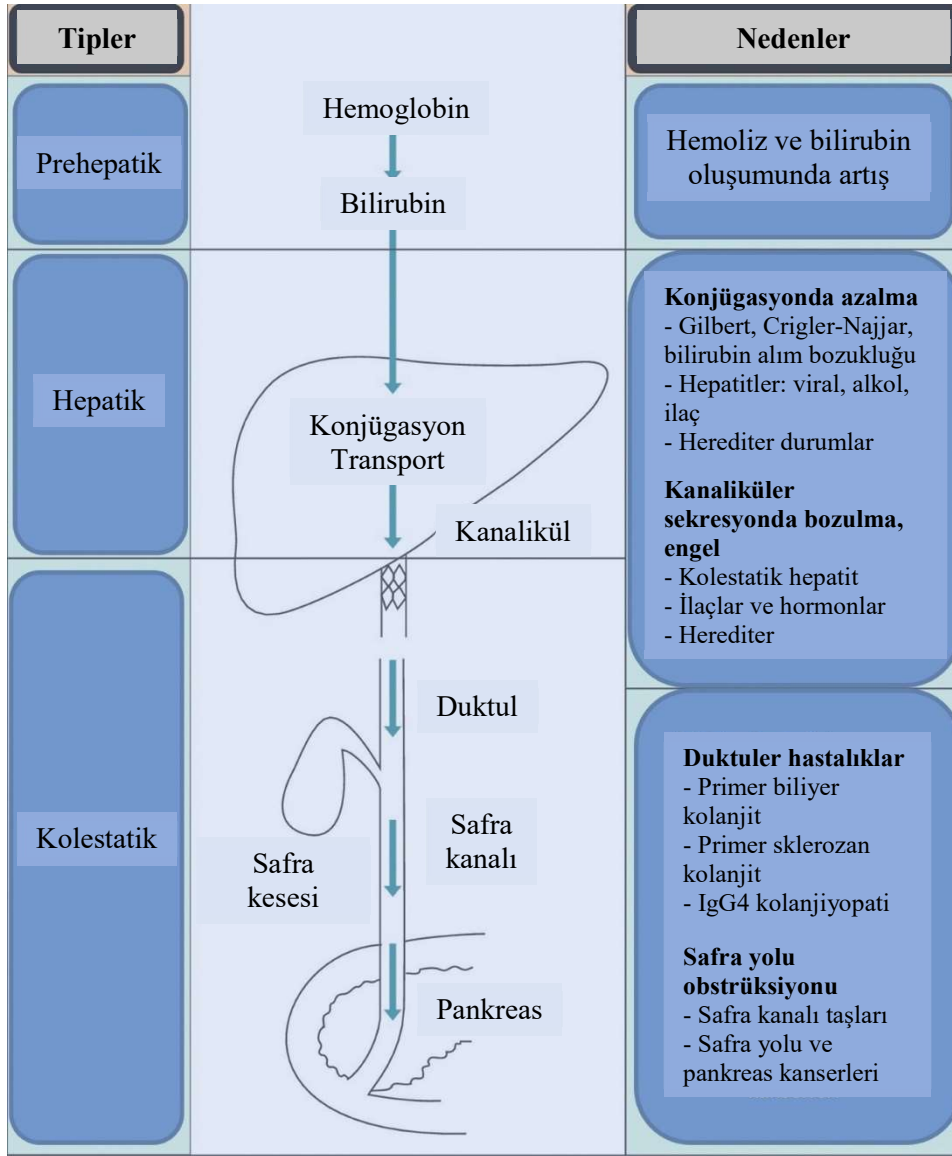
KOLESTAZ

Safranın yapımından bağırsağa geçişine kadar akımında durma veya gecikmedir. Safra akımı kanaliküler seviyeden başlar. Hekim, kolestazın tanı ve tedavisinde başarılı olabilmesi için safra yolları anatomisi ve fizyopatolojisini iyi bilmelidir. Hering kanalları, safra duktulleri, interlobuler kanallar segmental kanalları oluştururlar. Segmental kanallar da sağ ve sol intrahepatik safra yollarını oluştururlar. Sağ ve sol intrahepatik safra kanalları birleşerek koledoku (ana safra kanalını) meydana getirir. Koledoka gelen safra akımı ampulla vateriden duodenum ikinci kısmına boşalır.



Şekil 1. Safra akımı.

Safranın oluşmasında farklı membran transport sistemleri görev yapmaktadır. Bu sistemlerin birbirleri ile belli bir düzen ve uyum içinde çalışması çok önemlidir. İlaçlar, toksinler, inflamasyon, genetik defektler, hücresel hasar, parankim hasarı ve geçirgenlik gibi pek çok nedenden dolayı bu uyumun bozulması sonucunda, toksik safra metabolitleri; karaciğer, kan ve vücuttaki diğer dokularda artarak kaşıntı, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma gibi çeşitli belirtilere yol açarlar. Sorgulama ve fizik muayene dikkatle yapılmalıdır. Özellikle anamnezde hastanın öz ve soygeçmişi de dikkatle sorgulanmalıdır. Kolestazın olduğu alana göre klinik ve laboratuvar bulguları farklılık gösterir. Gebeliğe bağlı kolestazda ikter olmaksızın kaşıntı vardır. Primer sklerozan kolanjitte kaşıntı, ikter gelişmeden uzun zaman önce başlar. Oysa ekstrahepatik kolestazda önce ikter tablosu gelişir. Kaşıntı ise daha sonra ortaya çıkar. Sağ üst kadranda ağrı, ateş ile ortaya çıkan ikter ise akut kolanjitin tipik triadıdır. Kolestaz, akut veya kronik olabilir. Kolestazın 6 aydan uzun sürmesi durumuna kronik kolestaz denir. Herhangi bir nedenle büyük safra kanallarında meydana gelen tıkanma kolanjite de neden olabilir. Kolestaz, çocuklukta sıklıkla safra transportunu sağlayan maddelerin eksiklik veya yetmezliği gibi bazı genetik defektlere bağlı olarak meydana gelebilir. Ancak erişkinde sıklıkla safra yollarında hasar veya tıkanıklık sonucunda ortaya çıkmaktadır. Morfolojik olarak kolestaz, safra pasajında ve karaciğer hücrelerinde safranın birikmesidir. Şekil 2’de bazı sarılık mekanizmaları özetlenmiştir.



Şekil 2. Bilirubin mekanizması ve ikter.

• **Kolestazın intrahepatik ve ekstrahepatik ayırımı**

– **Ekstrahepatik kolestaz:** Karaciğerden sonraki safra yollarının tıkanması sonucunda koledok ve intrahepatik safra yollarında genişleme ortaya çıkar. Bu durum özellikle ultrasonografi (USG) veya manyetik rezonans (MRG) kolanjiyografi gibi görüntüleme teknikleri ile kolayca anlaşılır.

– **İntrahepatik kolestaz:** Karaciğer içindeki safra kanallarında olan safra akımının engellenmesi ile ortaya çıkar. Safra akımının bozulduğu yere ve nedenine göre hastanın kliniği gibi laboratuvar bulguları da değişken olabilir. İntrahepatik kolestaz düşünülen olguda ALP yüksekliği ile birlikte GGT'nin yüksek olması karaciğer kaynaklı olması yönündedir. Bu durum ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. İntrahepatik kolestaz, intraselüler veya kanaliküler olabilir. İntrahepatik kolestazın varlığında GGT normal ise sorun genellikle kanaliküler seviye olabilir. Klinik olarak, normalde safra yolu ile atılan maddelerin kanda birikmesi ile hastalık tablosu oluşur. GGT safra epiteli düzeyindeki hasarlarda, ilaç ve alkol gibi toksik durumlarda yüksek olabilir. Oysa progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) ve benign tekrarlayan

intrahepatik kolestaz (BRIC) ve gebelik gibi durumlarda ALP yüksek iken GGT normaldir. USG’de safra yolları dilate değilken ALP ve GGT yüksek olup AST, ALT normal veya hafif yüksek ise mikroskobik düzeyde safra akım bozukluğu düşünülmelidir.

• **Kolestaz düşünülen olgularda öncelikle istenilmesi gereken tetkikler**

Total ve direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT’dir. Kolestazda; ALP, GGT ve kolesterol kanda yükselir. Kaşıntı veya sarılığın ortaya çıkması şart değildir. Bu durum safra akımının engellenmesinin seviye veya şiddetine göre değişebilir. Bilirubin idrar renginde koyu kırmızıya dönüşüme neden olabilir. Safra tuzlarının barsağa geçişindeki azalma, besinlerle alınan yağların sindirimini engelleyebilir. Yağlarla alınan vitamin A, D, E ve K eksiklikleri ortaya çıkabilir. Safra akımında bozulma olduğunda karaciğer, bağırsak, böbrek gibi organlarda safra asitlerinin atılmasını kolaylaştıran bazı savunma mekanizmaları devreye girerler. Bu durumlar da yetersiz kalırsa uzamış kolestaz, karaciğer sirozuna ilerleyebilir.

AST ve ALT belirgin yüksek (10 kat ve üzeri) iken kolestaz değerlerinde de topluca yükselme, akut hepatiti düşündürmelidir. Akut hepatitler için öncelikle toksik ve akut viral nedenler dışlanmalıdır. Önemli kolestaz nedenleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Bazı kolestaz nedenleri

Makroskopik safra yolu hastalıkları	Mikroskopik safra yolu hastalıkları
<ul style="list-style-type: none">• Safra yolu Taşları• Malign obstrüktif nedenler• Safra yolu striktürleri• Enfeksiyöz nedenler (kolanjit, parazitler vb.)• Sekonder sklerozan kolanjit (iskemi, travma vb.)• Konjenital nedenler (safra yolu kistleri, Caroli hastalığı, biliyer atrezi, kistik fibroz)	<ul style="list-style-type: none">• Malign infiltratif nedenler (lenfoma)• İlaç, hormon, toksin vb.• İskemik nedenler• İmmün nedenler (primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, IgG4 kolanjit)• Konjenital nedenler (alfa 1 antitripsin eksikliği)

– **ALP yüksekliği nedenleri**

ALP normalin 4 katından daha yüksek:

○ **Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon**

1. Koledokolitiazis
2. Malign nedenler (pankreas, safra yolu ve ampulla vateri tümörü vb.)
3. Primer striktürler (ana safra yollarında primer sklerozan kolanjit darlığı, invazif veya cerrahi girişim sonrası, safra yolu anastomoz darlıkları)
4. Enfeksiyöz (AIDS kolanjiyopati, askaris vb.)

○ **İntrahepatik biliyer obstrüksiyon**

1. İlaç ve toksinler
2. Primer biliyer kolanjit
3. Primer sklerozan kolanjit
4. Postoperatif girişim sonrası
5. Total parenteral nütrisyon
6. İnfiltratif nedenler (amiloidoz, lenfoma, tüberküloz, sarkoidoz, karaciğer apsesi)
7. İskemik kolanjiyopati
8. Alkolik hepatit

ALP normalin 4 katından düşük:

○ **Hepatik nedenler**

1. Spesifik değildir.
2. Viral hepatitler, siroz, infiltratif karaciğer hastalıkları
3. Sepsis, kalp yetmezliği
4. Diğer nedenler

○ **Nonhepatik nedenler**

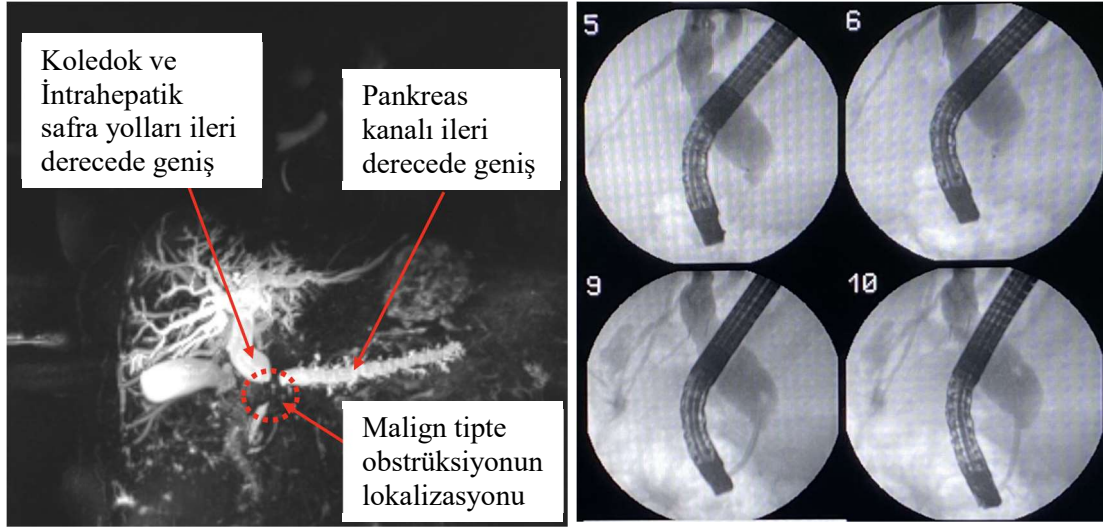
1. Kemik hastalıkları
2. Subakut tiroidit, diabetes mellitus
3. Karaciğer dışı tümörler (akciğer, mide, böbrek, uterus ve over, Hodgkin lenfoma vb.)
4. Diğer nedenler

ALP yüksekliği halinde öncelikle fizyolojik nedenler dışlanmalıdır (gebelik, kemik hastalığı vb.). GGT bakılarak olayın hangi seviyede olduğu araştırılmalıdır. GGT normal ise öncelikle karaciğer dışı nedenler araştırılmalıdır. Artmışsa hepatobiliyer nedenler düşünülmelidir. GGT ve ALP birlikte yüksek ise batin USG yapılır.

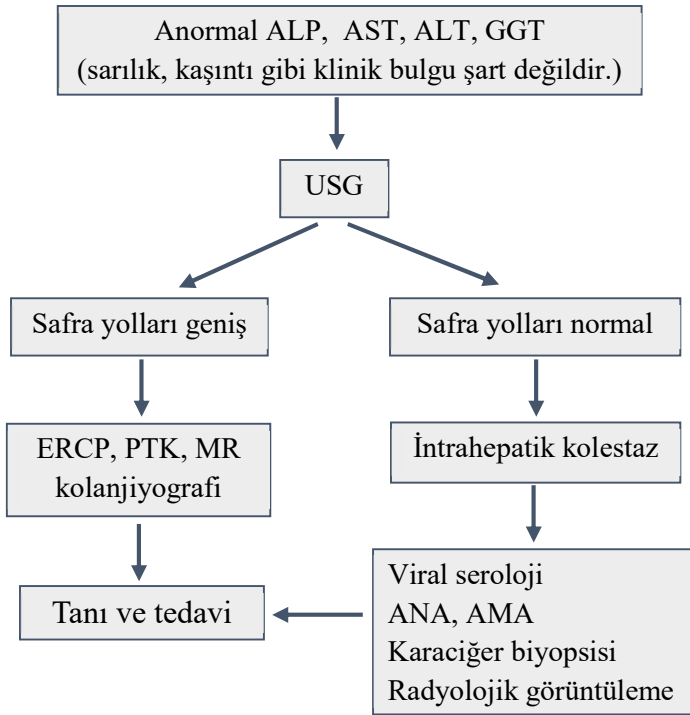
Safra yolları dilate ise MR kolanjiyopankreatografi (MRCP), MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi ileri tetkiklerle neden araştırılır. Safra yolları dilate değilse USG ile karaciğer parankimi değerlendirilir. AMA pozitifliği araştırılır. Gereğinde karaciğer biyopsisi yapılabilir. USG’de karaciğer parankimi normal ve AMA negatif ise ve hafif ALP yüksekliği varsa hasta izlenmelidir. ALP yüksek ise biyopsi ve görüntüleme yöntemleri ile araştırılabilir.

Karaciğer hastalıklarının tanısında radyolojik incelemelerin yeri çok değerlidir. Özellikle USG, BT ve MRG temelli incelemeler karaciğerin anatomik ve fizyolojik fonksiyonları hakkında yardımcı olur. Ancak USG, görüntüleme tetkikleri içinde pratik ve hızlı sonuç verebilmesi açısından çok değerlidir. Tanının yanında görüntüleme eşliğinde yapılan girişimsel uygulamaları da tedavi yönünden çok önemlidir. Hızla gelişen değişik teknolojik uygulamalar içinde günümüzde en sık kullanılan tanısal uygulamalar: USG, BT, MRG uygulamalarıdır.

USG, karaciğer parankiminin, arter ve venlerinin, safra kesesi ve safra yollarının yapısı, kan akımı yer işgal eden kitlelerin varlığı, genişleme veya darlıkları hakkında fikir edinmemizi sağlar. USG arzu edilen bölgelerden güvenle biyopsi alınabilmesini kolaylaştırır. Kolestazlı olgularda safra yollarında dilatasyon durumunu göstermesi çok önemlidir. Ekstrahepatik kolestazda safra yolları genişlemiş bulunur. Ancak karaciğer parankim hasarının varlığında veya çok yeni başlamış (koledok taşına bağlı tıkanma gibi) durumlarda ilk günlerde dilatasyon saptanamayabilir. USG’nin yeterince açıklayamadığı durumlarda MRG, MR kolanjiyografi, abdominal BT’den de yararlanılabilir. ERCP, endoskopik ultrasound (EUS) ve perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) tanısal amaçlarda kullanılmamalıdır. Çünkü bu işlemler invazif işlemlerdir. Mortalite ve komplikasyon olabileceği unutulmamalıdır. ERCP, EUS ve PTK daha çok girişim gerektiren (koledok taşının çıkarılması, malign veya benign safra yolları darlıklarının dilate edilmesi, stent konulması, biyopsi alınması gibi) diğer noninvazif radyolojik işlemlere rağmen tanının yetersiz kalması durumlarında tercih edilmelidir (Resim 1). Şekil 3’te kolestazlı hastalar için pratik bir yaklaşım algoritmi verilmiştir.



Resim 1. Resimde koledokta ve pankreatik kanalda ileri derecede genişleme görülmektedir. Yanındaki resimde ise ERCP ile koledok içine stent yerleştirilerek safra akımı sağlanmıştır.



Şekil 3. Kolestazda pratik yaklaşım.

KAYNAKLAR

1. Fitz JG. Approach to the patient with abnormal liver chemistries or jaundice. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2015:45.
2. Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests [İnternet]. UpToDate Jun 2020. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>.

3. Mells G, Alexander G. Liver function in health and disease. In: Dooley J, Lok A, Garcia-Tsao G, Pinzani M, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13th ed. Wiley Blackwell; 2018:13-9.
4. Pratt D. Liver chemistry and function tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Saunders; 2015:73.

107. BÖLÜM

KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Dr. Selim Gürel

GİRİŞ

Kronik viral hepatitlere geçmeden önce kronik hepatitin ne olduğu ile ilgili bilgilerimizi tazelemek daha doğru olacaktır. Kronik hepatit, en az 6 ay süre ile transaminazların yüksekliği ile birlikte; histolojik olarak inflamasyon, hepatoselüler nekroz ile karakterize süregelen bir karaciğer hastalığıdır. Kronik hepatitlerin etiyojisinde; hepatit B, C ve delta hepatit gibi viral hepatitler, otoimmün hepatitler, ilaçlara bağlı kronik hepatitler, metabolik karaciğer hastalıklarının yaptığı hepatitler ve kriptojenik hepatitler sayılabilir.

Kronik hepatit tanısı karaciğer biyopsisi ile kesinleşir. Karaciğer biyopsisi; teşhis koyma, diğer lezyonları ve etiyojileri saptamak veya ekarte etmek, nekroinflamasyonun Grade'ini belirleme, progresyonun Stage'ini saptamak ve tedavinin etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılır.

Grade: Hastalığın nekroinflamatuvar aktivitesini ve şiddetini gösterir.

Stage: Hastalığın bulunduğu dönemi yani progresyonunu gösterir.

Grade için kullanılan yöntem Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) = Knodell skorudur.

Knodell skorunun komponentleri;

Periportal nekroz ± köprüleşme nekroz	0-10
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	0-4
Portal sahada inflamasyon	0-4
Fibrozis	0-4

Stage ise şu şekilde sınıflanır;

Stage -0-	Fibrozis yok
Stage -1-	Hafif fibrozis (portal alanda genişleme)
Stage -2-	Orta derecede fibrozis (porto-portal septalar)
Stage -3-	Şiddetli fibrozis ("bridging" nekroz, porto-sentral septa)
Stage -4-	Siroz

Kronik hepatitlerin eski ve yeni terminolojiye göre sınıflaması ise şu şekildedir;

<u>Yeni terminoloji</u>	/	<u>Eski sınıflama</u>
(1-3) Minimal kronik hepatit	/	Nonspesifik reaktif hepatit
(4-8) Hafif kronik hepatit	/	Kronik persistan ve lobüler hepatit
(9-12) Orta şiddette kronik hepatit	/	Hafif kronik aktif hepatit
(13-18) Şiddetli kronik hepatit	/	Şiddetli kronik aktif hepatit

Bu temel bilgilerden sonra kronik viral hepatitlere bakacak olursak; hepatotropik virüsler dünyada milyonlarca insanı enfekte ederek önemli morbidite ve mortalite nedenidirler. Akut etkileri (akut veya fulminan hepatit) olduğu gibi daha çok kronik etkileri ile komplikasyonlara neden olurlar (örneğin; karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser gibi).

Bugün için kronik hepatit yapan başlıca virüsler; hepatit B, hepatit C ve hepatit D'dir (Delta). Hepatit G virüsünün ya da TTV'nin (Transfusion Transmitted Virus) kronikleşip kronikleşmediği henüz net olarak gösterilememiştir.

KRONİK B HEPATİTİ

Dünyada en yaygın viral enfeksiyon nedenlerinden biri de Hepatit B enfeksiyonudur. Bu nedenle dünyanın ve ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biridir. Hepatit B virüsü (HBV) 1965 yılında Avustralya antijeni (HbsAg) olarak tarif edilmiştir. Daha sonraları moleküler biyolojideki tekniklerin gelişmesi ile HBV virüsünün diğer partikülleri tarif edilmiştir (HbcAg, HbeAg, HBV-DNA gibi). HBV 42 nm boyutunda çift sarmallı bir virüstür. Hepadnovirüs ailesindedir. Her yıl yaklaşık birkaç milyon kişi HBV'ye bağlı karaciğer sirozu ya da hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonlarla hayatını kaybetmektedir. Çocukluk çağında enfeksiyon subklinik veya anikterik olarak seyreder ve kronikleşme riski çok yüksektir. Erişkinlerde bu oran düşük olup yaklaşık %5 dolayındadır.

• Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaklaşık olarak nüfusun %5'inin HBV ile enfekte olduğu (yaklaşık 400 milyon kişi) kabul edilmektedir. Bu oran gelişmiş ülkelerde daha düşük olup geri kalmış ülkelerde ise daha fazladır. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın HBV'yi taşıdığı tahmin edilmektedir. Dünyada her yıl yaklaşık 1-2 milyon kişi HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. HBV taşıyanlarda hepatoselüler kanser riski ortalama 200 kat daha fazladır. HBV kan ve vücut sıvıları ile parenteral temas ile bulaşmaktadır. Ayrıca aile içi bulaş (horizontal) ve seksüel bulaş oldukça yaygındır. Perinatal bulaş (vertikal) özellikle enfeksiyonun neonatal dönemde alınmasına ve yüksek oranda kronikleşmesine sebebiyet verir. Fekal-oral yol ile HBV bulaşmaz.

Bulaşma açısından risk grupları arasında kan ve kan ürünleri kullanan hastalar, hemodiyaliz hastaları, özellikle gelişmiş ülkelerde İV uyuşturucu kullananlar, sağlık personeli, HBV taşıyıcısı anneden doğan çocuklar, HBV pozitif kişilerin eşleri ya da cinsel partnerleri, mental retarde kişiler, kötü hijyenik şartlarda yaşayanlar sayılabilir. Halen ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV'dir. Türkiye'de HBsAg seroprevalansı %3.9-12.5 arasındadır. Anti-HBs pozitifliği ise %20.6-56.3 arasındadır. HBV'ye maruz kalan erişkinlerdeki kronikleşme oranı %5-10 kadardır. Ancak semptomatik akut B hepatiti geçirenlerin daha az bir kısmı kronikleşmektedir. Buna karşın enfeksiyonun neonatal dönemde alınması kronikleşme oranını %90'lara çıkarmaktadır. Erkeklerde daha fazla kronikleşme olur. Kronik B hepatiti olanların ancak çok küçük bir kısmı akut hepatit ya da sarılık geçirdiklerini tarif ederler. Vakaların çoğu asemptomatik olup tesadüfen karaciğer enzimleri bakıldığında saptanabilmektedir.

• Patojenez

HBV'ye bağı karaciğer hasarı, virüsün sitopatik etkisinden ziyade immünolojik yanıtla ilişkili olarak meydana gelir. İmmün yanıtın yeterli olduğu kişilerde virüs temizlenir ve antikor gelişerek (anti-HBs) hastalık iyileşir. Eğer immün sistem virüsü zararlı bir madde gibi algılamayıp herhangi bir yanıt vermezse hastalık hali oluşmayıp virüs ömür boyu taşınabilmektedir. İmmün yanıt var ve yetersiz ise o zaman kronik hepatit oluşur ve karaciğer hasarı meydana gelir. Sellüller immün yanıt HBV proteinlerinin epitoplarna (özellikle HBcAg) karşı CD8+ sitotoksik T lenfositleri üzerinden meydana gelmektedir. Daha sonra çeşitli sitokinler salınmakta ve immün mekanizmaların devreye girmesiyle virüsün replikasyonu inhibe edilmektedir. İşte eğer bu immün cevapta yetersizlik söz konusu ise viral replikasyon inhibe edilemez ve virüsün tekrar sağlam karaciğer hücrelerini enfekte etmesi sonucu süregelen hasar sonucu kronik hepatit gelişir.

HBV'nin günümüze kadar tanımlanmış olan 7 genotipi vardır. Bunlar A harfinden G harfine kadar sıralanmaktadır. Bu genotipler farklı bir coğrafik dağılım gösterirler. Ayrıca HBV'nin yüzey antijeninde yer alan epitoplara baz alınarak subtipleri de tarif edilmiştir. Bugüne kadar dört tane ana (ayw, ayr, adw, adr) ve dokuz tane de minör HBsAg subtipi tanımlanmıştır. Türkiye'de görülen HBV enfeksiyonlarının hemen hemen tamamından genotip D sorumlu bulunmuştur. Ülkemizde görülen subtip ise ayw olarak saptanmıştır.

• Klinik

HBV enfeksiyonu akut ikterik seyredediği gibi genelde asemptomatik olarak seyreder. Kronik B hepatitli hastaların çoğu asemptomatiktir. HBV'nin doğal seyrini klinikte 3 şekilde görebiliriz. Birincisi HBeAg (+) kronik B hepatiti, ikincisi HBeAg (-) kronik B hepatiti ve üçüncüsü de inaktif HBsAg taşıyıcılığıdır. İnaktif HBsAg taşıyıcısı demek için; HBsAg pozitifliğinin en az altı aydır mevcut olması, anti-HBe'nin pozitif olup HBeAg'nin negatif olması, HBV-DNA'nın 2.000 IU/mL'den az olması, AST ve ALT'nin sürekli normal sınırlarda olması, anti-Delta'nın negatif olması ve şayet karaciğer biyopsisi yapılırsa nekroinflamatuvar aktivitenin 3 veya 3'ten küçük olması gerekmektedir. Ancak bu kişileri de mutlaka takip etmek gereklidir. Çünkü bunlarda da uzun dönemde reaktivasyonlar olup kronik B hepatiti gelişebilmekte veya hepatoselüler karsinoma (HCC) oluşabilmektedir. Bu kişileri HCC yönünden izlemekte alfa-feto protein ve karaciğer ultrasonografisini 6 ayda bir yaptırmak gerekir.

Kronik B hepatitli hastalarda ise genelde en sık rastladığımız şikâyet halsizlik olmaktadır. Daha az sıklıkta görülen diğer semptomlar ise bulantı, kilo kaybı, çabuk yorulma, sağ hipokondriyumda rahatsızlık hissi, gibi nonspesifik semptomlardan ibarettir. Prodromal semptomlar 2-6 ay gibi inkübasyon periyodu olan HBV ile her zaman görülmeyebilir. Bazen de hastalık akut karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatit ile hastanın hayatını kaybetmesine sebebiyet verecek kadar gürültülü seyredebilir. Bazı hastalarda hastanın ekstrahepatik manifestasyonları görülebilir. Bunlar; membranoproliferatif glomerülo nefrit, lökositoklastik vaskülit, poliarteritis nodoza olarak sayılabilir. Fizik muayene bulgusu olarak hepatomegali veya splenomegali olabilir. Hastanın ileri evrelerinde şayet siroz geliştirse palmar eritem, arteriyel örümcek, assit, ödem, kollateral dolaşım gibi siroza ait bulgular görülebilir.

• Tanı

Çoğu zaman başka nedenlerden dolayı yapılan biyokimyasal tetkikler esnasında tesadüfen transaminazların yüksek bulunması ile tanı konulabilir. Transaminazlar genelde 2 ile 5 kat kadar artmıştır. ALT, AST'ye göre biraz daha yüksek saptanır. HBsAg pozitifliği ile birlikte 6 ay süre ile transaminazları yüksek olan kişilerde kronik B hepatit tanısı konabilir. Serum albümin, bilirubin veya protrombin seviyeleri hastalık çok ilerlemedikçe normaldir. Hastalığın serolojik göstergelerine hastalığın evresini ve progresyonunu tayin etme için mutlaka bakmak gereklidir (Tablo 1). Kronik B hepatiti tanısı için HBsAg mutlaka pozitif olmalı bunun yanında HBeAg veya anti-HBe pozitif ya da negatif olabilir. HBeAg pozitifliği viral replikasyonu ve enfeksiyözitenin yüksek olduğunu gösterir. Anti-HBc IgG kronik enfeksiyonda anti-HBc IgM ise akut enfeksiyonda ya da akut alevlenmeler de pozitif bulunur. Ayrıca HBV-DNA'nın pozitif olması virüsün replikasyonunun devam ettiğini gösterir. Kalitatif ya da kantitatif (viral yükün belirlenmesi için) olarak bakılabilir. HBV-DNA negatif ise hastalık nonreplikatif dönemde olup tedavi gerekmez. Tedavi sadece HBV-DNA pozitif replikasyonunun devam ettiği hastalara uygulanır.

Tablo 1. HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler

Enfeksiyonun evreleri	Serum göstergeleri [(+) olanlar]
Akut enfeksiyon	
Erken faz	HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg, HBV-DNA
Pencere dönemi	anti-HBc IgM
İyileşmiş enfeksiyon	anti-HBs, anti-HBc
Kronik enfeksiyon	
Taşıyıcılık	HBsAg, anti-HBc IgG
Replikatif dönem	HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, anti-HBc IgG
Nonreplikatif dönem	HBsAg, anti-HBe, anti-HBc IgG
Precore mutantla enfeksiyon	HBsAg, anti-HBe, HBV-DNA, anti-HBc IgG
Aşılama sonrası	anti-HBs

Kronik B hepatitinde tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi ile hem kesin tanı konulabilir hem ayırıcı tanıya giren hastalıklar ekarte edilir hem de hastalığın derecesi ve evresi saptanabilir. İlâveten tedavi sonrası tekrar karaciğer biyopsisi yapılırsa tedavinin etkinliği değerlendirilebilir. Karaciğerin histolojik incelemesinde hepatositlerin sitoplazmasında HBV proteinlerinin aşırı üretimine bağlı buzlu cam görünümü, Councilman cisimleri ve immünohistokimyasal özel boyalar ile de HBsAg veya HBeAg biyopside gösterilebilir. Hastalığın tanısını koymak günümüzdeki biyoşimik, serolojik ve patolojik tetkiklerle oldukça kolaydır.

• Tedavi

Kronik B hepatitli bir hastayı tedavi edebilmek için kronik HBV enfeksiyonun evrelerini bilmemiz gerekir. HBeAg'nin pozitif olduğu immuntolerans döneminde HBV-DNA'da pozitif olup ALT seviyeleri normaldir. Böyle kişilere karaciğer biyopsisi yapıldığında karaciğer histolojisi normal ya da normale yakındır. Bu gibi kişileri tedavi etmemelidir. Eğer HBeAg pozitif, HBV-DNA pozitif, ALT devamlı yüksek ve yapılan karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite 4 ve üzerinde ise bu gibi hastaları tedavi etmek gerekir. Ayrıca anti-HBe pozitif, HBV-DNA pozitif, ALT'si yüksek ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar

aktivitenin 4 veya üzerindeki hastalar yine tedavi edilmelidir. Halen ülkemizde ve dünyada kronik B hepatitinin tedavisinde peg-interferonlar ve antiviraller kullanılmaktadır. Genelde evre 2 ve 3 hastaların tedavisi mutlaka yapılmalı ve hastalığın siroza progresyonu durdurulmalıdır. Günümüzde kronik B hepatitinin tedavisinde azda olsa kullanılan ilaçlardan biri olan peg-interferon alfa haftada bir en fazla 48 hafta olarak kullanılabilir. Ayrıca antiviral olarak nükleozid analogu olan entecavir 0.5 mg/gün ile nükleotid analogu olan tenofovir disoproksil fumarat 245 mg/gün ve tenofovir alafenamid 25 mg/gün olarak kullanılabilir.

KRONİK C HEPATİTİ

1989'da Choo ve arkadaşları hepatit C virüsünü (HCV) tanımlamışlardır. Bugün dünyada milyonlarca (yaklaşık 200 milyon) kişi bu virüs ile enfektedir. HCV 40-50 nm büyüklüğünde RNA içeren bir virüstür. Flaviviridae ailesinde yer alır. 6 adet majör genotipi 50'den fazla subtipi bulunur. Majör genotiplerin coğrafik dağılımları da farklılıklar gösterir. Dünya da en fazla bulunan genotip 1a ve 1b (yaklaşık %75) olup daha az sıklıkla 2a ve 2b en az da genotip 3 ve diğerleri bulunur. Ülkemizde de en fazla bulunan genotip 1b'dir. En fazla kronikleşen de genotip 1b'dir.

• Patojenez

HCV'nin oluşturduğu hastalıkta konağın immün sistemi önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemi zayıf hastalarda (organ nakilliler, HIV'li hastalar, agammaglobulinemililer gibi) karaciğer sirozu gelişimi daha sıktır. Konağın immün cevabı genelde enfeksiyonu kontrol altına alamayıp, hastalık akut dönemde tedavi edilmezse çoğunlukla kronikleşmektedir (%80-90). Virüsün temizlenmesinde sitotoksik T lenfositler anahtar rol oynamaktadır. Sitotoksik T lenfositler interferon gama ve tümör nekrozis alfa sekrete ederek viral replikasyonu kontrol altında tutabilirler. Hastalığın kronikleşmesi CD4 ve CD8 T hücre cevabının yetersiz oluşuna bağlanmaktadır. Ancak virüsün konağın immün cevabından kaçabilmesi ve viral persistans göstermesi genetik heterojeniteye sahip olması ile mümkün olabilir. Genetik heterojenite (Quasispecies) HCV'nin viral replikasyonunun hızlı olması ve HCV-RNA genomunun sıklıkla mutasyona uğraması neticesinde oluşur. Bu da hem tedavide hem de aşı geliştirilmesinde güçlükler yol açmaktadır. HCV erkeklerde daha fazla kronikleşmektedir. Aynı şekilde siyah ırkta kronikleşme daha fazladır. Semptomatik ve ikterik akut C hepatiti geçirenlerde kronikleşme daha az olmaktadır. Asemptomatik akut HCV enfeksiyonu daha fazla kronikleşmektedir.

• Epidemiyoloji

Ülkemizde anti-HCV pozitifliği yaklaşık %1 civarındadır. Dünyada da genelde prevalans %1-2 civarındadır. HCV genelde parenteral bulaşma gösterir. Kan ve kan ürünleri kullananlar, hemodiyaliz hastaları, İV uyuşturucu kullananlar en yüksek risk taşıyanlardır. Cinsel temasla da bulaşabilmektedir ancak HBV ve HIV'e göre daha düşük oranlardadır. Anneden bebeğe perinatal geçiş mümkün olup düşük orandadır. İnvazif girişimler, akupunktur, dövme gibi işlemler ve kötü hijyen şartlarında bulaş artabilmektedir.

• Klinik

HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olur. Akut C hepatitinde HCV-RNA bulaştan 1-2 hafta sonra pozitifleşir. Birkaç hafta içinde en yüksek seviyelere (10^5 - 10^7 IU/mL) ulaştıktan sonra serum aminotransferazların yükselmesi ile birlikte azalmaya başlar. ALT yükselmesi genelde bulaştan 2-8 hafta sonradır. Akut HCV enfeksiyonunun yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ü ikterik seyredir. HCV'ye bağlı antijenemi çok düşük titrede olduğu için HCV antijeninin gösterilmesi tanıda yarar sağlamaz. Anti-HCV IgM bakılması da pratik olmadığı için tanıda pek kullanılmaz. Dolayısı ile anti-HCV pozitifliği ile birlikte HCV-RNA'nın da pozitif olması tanı için yeterlidir. Tanı için aynı zamanda 6 aydan daha uzun süre HCV-RNA'nın pozitif olması gereklidir. HCV-RNA'nın moleküler teknikler kullanılarak kantitatif tayini aynı zamanda viral yükün belirlenmesini sağlar ki bu da hem tedavide hem de prognozda işimize yarayabilir. Akut C hepatiti eğer tedavi edilmezse yaklaşık %80 oranında kronikleşmektedir. Kronik C hepatiti gelişen hastalarda anti-HCV pozitif olup HCV-RNA ve ALT titreleri artarak zaman içinde dalgalanmalar gösterirler. Kronik C hepatitin seyri genellikle yavaş olup klasik olarak kabul edilen yaklaşık 20 yılda siroz 30 yılda da HCC gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca HCV ile ilişkili ekstrahepatik tablolar gelişebilir. Bunların genellikle otoimmün mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Ekstrahepatik hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. HCV ile ilişkili ekstrahepatik hastalıklar

Endokrin hastalıklar	Hipotiroidizm, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, diabetes mellitus
Otoimmün ve vaskülitik hastalıklar	Mikst esansiyel kriyoglobulinemi, küçük damar vaskülitleri, poliarteritis nodoza, pulmoner fibrozis ve vaskülit, CREST sendromu
Hematolojik hastalıklar	Aplastik anemi, idiyopatik trombositopeni, antifosfolipid sendromu, non-Hodgkin B hücreli lenfoma
Renal ve romatolojik hastalıklar	Glomerülonefrit, romatoid artrit, miyopati, artralji
Dermatolojik hastalıklar	Lökositoklastik vaskülit, porfiriya kutanea tarda, liken planus, eritema nodozum ve eritema multiforme, ürtiker
Diğer hastalıklar	Hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati, üveit, sialadenit, korneal ülserasyon, periferik nöropati

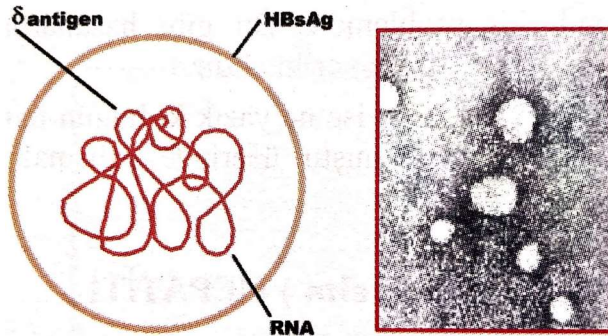
• Tedavi

Günümüzde kronik HCV tedavisinde kombine antiviraller kullanılmaktadır. Ülkemizde bugün için HCV'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozunda genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte hastalarda sofosbuvir (400 mg) + ledipasvir (90 mg) günde tek tablet olarak 24 hafta verilebilir. HCV'ye bağlı genotip 2, 3 ile enfekte dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda ise sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin 12 hafta verilebilir. HCV'ye bağlı kronik hepatit (siroz olmayanlarda) pangenotipik olan glecaprevir + pibrentasvir 8 hafta olarak uygulanabilir. Kompense sirotik olanlarda da aynı ilaçla tedavi 12 haftaya uzatılmalıdır.

KRONİK D (DELTA) HEPATİTİ

Delta hepatit virüsü 1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları tarafından HBV ile enfekte kişilerin karaciğer biyopsilerinin incelenmesi esnasında bulunmuştur. Ancak daha önceden saklanmış olan serumlarda da (ikinci dünya savaşı sırasında) hepatit delta virüsü (HDV) gösterilmiş olup

hastalığın eskiden beri var olduğu düşünülmektedir. Yapısal olarak defektif bir virüs olup enfeksiyon yapabilmesi için HBV'ye ihtiyaç duyar. Tek başına hastalığa yol açamaz ancak hepatit B virüsü ile birlikte insanlarda hepatit yapabilir. Bu da ya hepatit B ve D virüslerinin koenfeksiyonu şeklinde ya da hepatit B virüsü önceden mevcut olan bir kişide HDV'nin alınması sonucu HDV süperenfeksiyonu şeklinde görülür. Koenfeksiyon akut hepatite neden olur ve kronik hastalık gelişme oranı tek başına HBV ile olana benzer olarak bulunmuştur. Ama akut B+D koenfeksiyonu ağır bir hepatit tablosu yapabilir ve fulminan hepatit gelişme riski vardır. Kronik delta hepatiti, kronik viral hepatitin en ağır formuna sahip olup aynı zamanda en hızlı seyreden de yine delta hepatitidir. HDV virionu, HDV-RNA ve delta antijeni içeren yaklaşık 36 nm büyüklüğündedir. HDV-RNA tek suşlu ve yuvarlak olup 1.700 nükleotid içerir. HBV'nin pre-S ve S antijenlerinden oluşan zarf proteinle kaplıdır (Şekil 1). İki tane HDAg vardır; büyük olan 27 kd olup 214 amino asit uzunluğundadır küçük olan ise 24 kd olup 155 amino asit uzunluğundadır. Küçük olan HDAg genom sentezini, attırırken büyük olan HDV-RNA sentezini inhibe eder. HDV'nin 3 adet genotipi vardır. Genotip 1 en sık görülen tip olup tüm dünyada görülmekle beraber özellikle Avrupa, Ortadoğu, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'da görülür. Genotip 2 daha çok Uzakdoğu'da genotip 3 ise yalnız Güney Amerika'nın kuzeyinde görülür. Genotip 1 hem hafif hem de ağır hastalık yapabilirken genotip 2 daha hafif bir hastalık tablosuna neden olur. Genotip 3 ise ağır bir hepatit yapar. Bugüne kadar ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip 1'in Türkiye'de görüldüğü tespit edilmiştir.



Şekil 1. Hepatit delta virüsü.

• Epidemiyoloji

Tüm dünyada HBV taşıyıcılarının yaklaşık %5'inin HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Coğrafik olarak farklılıklar gösterir. Delta hepatit epidemiyolojisi üç farklı şekilde görülür. Birincisi endemik hastalık, ikincisi izole toplumlarda epidemik hastalık üçüncüsü ise yalnızca enfeksiyonu edinme riski çok yüksek olan nüfusu etkileyen hastalık şeklindedir. Örneğin delta hepatit Ortadoğu, Kuzey Afrika ve bazı Akdeniz ülkelerinde endemiktir. Ülkemizde de en sık Güneydoğu Anadolu bölgesinde rastlanılır. Bulaş yolları HBV ve HCV virüsünün bulaş yolları ile hemen hemen aynıdır. En sık bulaşma yolu parenteral yoldur. Hepatit B'ye karşı aşılama programlarının tüm dünyada yaygınlaşmasıyla sıklığı giderek azalmaktadır.

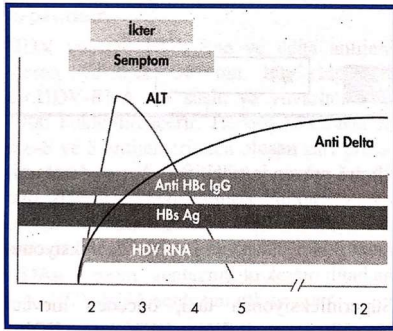
• Etiyopatogenezi

HDV sirküler tarzda tek sarmallı RNA genomu ile birlikte HDV antijeni ve bunu saran HBsAg şeklinde bulunur. Hepatositlere yerleşen HDV immün hasar oluşturarak karaciğer hastalığı

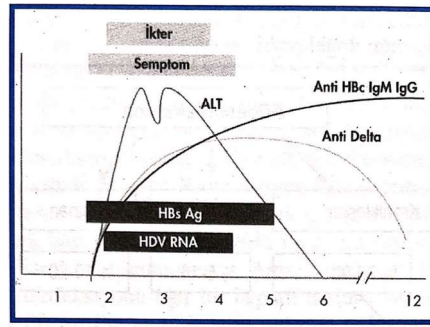
yapar. Ancak direkt sitopatik etkisi ile de hepatositlerde nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gelişmesini sağlayabilir.

• Klinik

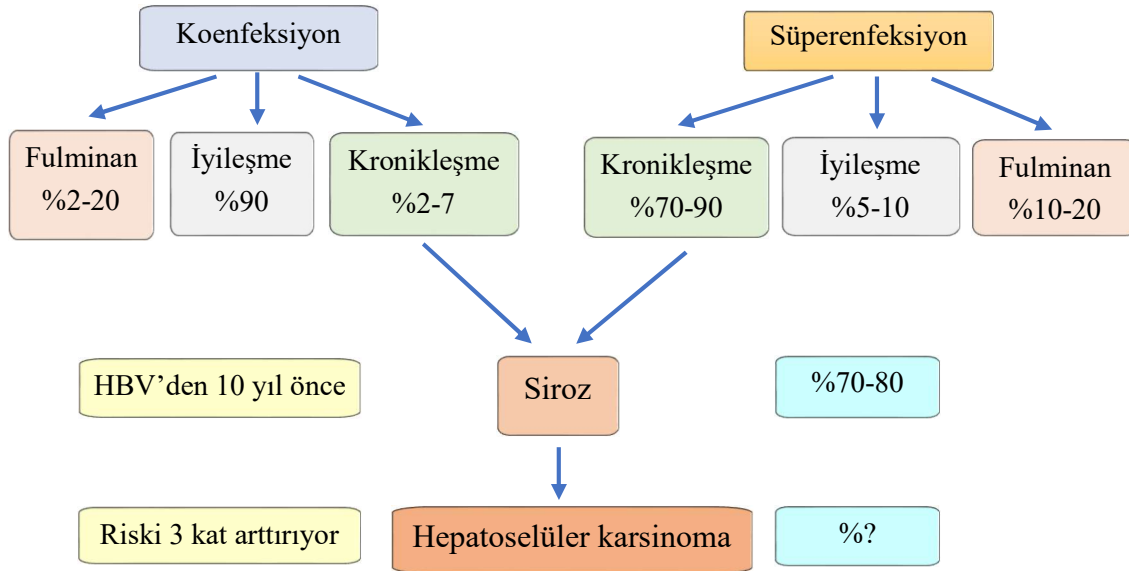
Klinikte HDV karşımıza iki şekilde çıkabilir: süperenfeksiyon (Şekil 2) veya koenfeksiyon (Şekil 3). Süperenfeksiyon HBsAg mevcut olanlarda HDV'nin sonradan alınması ile olur. Koenfeksiyon ise aynı anda iki virüsün birlikte alınması ile ortaya çıkar. Virüsün inkübasyon süresi yaklaşık 2 ile 7 hafta arasındadır. Akut HDV enfeksiyonunda halsizlik, sarılık gibi şikayetler bulunur. Bu esnada transaminazlar yükselir. Koenfeksiyonda kronikleşme riski daha düşüktür (ortalama %5). Süperenfeksiyonda ise kronikleşme riski daha yüksektir (%70-90). Her iki enfeksiyon şeklinde de fulminan seyir görülebilir (%2-10). Kronik delta hepatitinde klinik olarak spesifik bir bulgu yoktur. HCC gelişimi riski HBV enfeksiyonuna benzerdir (Şekil 4).



Şekil 2. HDV süperenfeksiyonu.



Şekil 3. HBV+HDV koenfeksiyonu.



Şekil 4. Delta hepatitinde enfeksiyonun doğal seyri.

• Tanı

Akut HDV enfeksiyonunun tanısı laboratuvar tetkikleri ile anlaşılabilir (Tablo). Delta koenfeksiyonunun tanısı anti-HDV ile birlikte anti-Hbc IgM pozitifliği ile anlaşılır. HDV-RNA viremi sırasında pozitiftir. Ayrıca transaminaz yüksekliği koenfeksiyonda bifazik olarak

gözlenir, ilk yükselme HBV enfeksiyonuna ikinci yükselme ise HDV enfeksiyonuna bağlı olarak oluşur. Süperenfeksiyonda tanı, önceden mevcut olan HBsAg pozitifliğine HDVAg ve HDV-RNA'nın ilave olarak serumda saptanması ile konabilir. Kronik delta hepatitinde, anti-HDV IgG veya IgM pozitif olur aynı zamanda HDV-RNA'da pozitif olup transaminazlar da genelde normalin üzerinde saptanır. HDV enfeksiyonunun serolojik göstergeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. HDV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin yeri

Klinik	HBsAg	anti-HBc IgM	HDAg	anti-HDV IgM	anti-HDV total	HDV-RNA	Tanı
Akut hepatit	+/-	+	-	-	-	-	Akut HBV
Akut HBV+HDV	+/-	+	+	+	+	+	Koenfeksiyon
HBV üstüne akut HDV	+	-	+	+	+	+	Süperenfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV+HDV

• Prognoz

Akut delta hepatitinde mortalite fulminan seyre bağlı olup %5-10 arasındadır. Kronik delta hepatitinde ise %15-50 olguda 5-6 yıl gibi bir sürede siroz gelişebilir ancak hastalığın hızlı seyrettiği durumlarda 2 yıl gibi kısa bir sürede de siroz gelişebilmektedir. Bu yüzden hastalıktan korunma çok önemli olup HBV'ye karşı mutlaka aşılama gereklidir. HBV taşıyıcılarında ise hastalık genelde paraneoplastik bulaştığı için özellikle bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

• Tedavi

Akut HDV enfeksiyonunda, akut B hepatitinde olduğu gibi bugün için tedavi önerilmemektedir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalara göre kronik delta hepatitinin tedavisinde ise tek faydalı ilaç peg-interferon alfa2a'dır. Özellikle uzun süreli (en az 1 yıl) ve yüksek doz uygulanmalıdır. HBsAg negatifleşirse tedavi kesilebilir ve bu hastalarda genelde nüks görülmez. Ancak HBsAg pozitif hastaların çoğu tedavi kesildikten sonra genelde nüks eder bu yüzden tedavi süresi hakkında görüş birliği bugün için henüz yoktur. Literatürde 12 yıl tedaviden sonra iyileşen vakalar bildirilmiştir.

Tedavide gelecekte yeni kullanılan ilaçlar olarak "hepatocyte entry inhibitors: **myrcludex B**", "farnesyltransferase inhibitors: **lonafarnib**" ("prenylation inhibitor"), "nucleic acid polymers" (NAPs): REP2139, "small interfering RNAs", "immünolojik ajanlar olarak; toll-like receptor agonists, checkpoint inhibitors, HBV aşılı sayılabilir.

Sonuç olarak kronik hepatit D için gittikçe azalmakta ancak hala klinik açıdan önemli bir hastalıktır diyebiliriz. HBsAg (+) her bireyde mutlaka HDV bakılmalıdır. Tanıda anti-HDV (+), HDV-RNA (+) ise histolojik değerlendirme ile tedavi yapılmalıdır. HDV-RNA ölçümlerinde hala standardizasyon problemi vardır. Bugün için HDV tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tek tedavi hala peg-interferondur. Peg-interferon ile tedavide, tedavinin 24. haftasında HDV-RNA >2 log düşüş olması yanıt prediktörü olarak kabul edilebilir. Tedaviyi izlemde kantitatif HBsAg tayini yol gösterici olabilir. Hem HDV-RNA (-)'liği hem de HBsAg (-)'liği ve anti-HBs oluşumu bugün için nihai hedeflerdir. Yeni ilaçlar ümit verici diyebiliriz. Karaciğer nakli sonuçları diğer viral hepatitlere bağlı nakillere göre daha iyi sonuçlar vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(4):672-81. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
2. Bayraktar B, Türkoğlu S. Viral hepatitler. İç: Uzun Ö, Ünal S, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002:573-9.*
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 Sep. 2002. Geneva, Switzerland. Consensus Book. 2002:1-371.
4. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S212-9. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00331-3.
5. Gordon SC. Management of chronic viral hepatitis. 1st ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002:9-338.
6. Haleboua-De Marzio D, Hann HW. Then and How: The progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):401-13. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.401.
7. Kaymaköglu S, Türkoğlu S, Demir K ve ark. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatit G virüs infeksiyonu: Prevalans, klinik bulgular ve interferon tedavisine etkisi. *Viral Hepatit Dergisi.* 1997;2:90-3.
8. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, et al; Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2169-2179.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.006.
9. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S3-20. doi: 10.1053/jhep.2002.37117.
10. Rizzetto M, Antonina S, Giorgio V. Hepatitis D. In: Bircher J, Benhamou J-P, Rizzetto M, McIntyre N, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999:896-902.
11. Robert S. Brown JR, Buti M, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):441-449. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.020.
12. Satheesh N, Perrilo RP. Hepatitis B and D. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2002:959-1004.
13. Umemura T, Donahue P, Sottini A, et al. The incidence of SEN virus infection in transfusion-associated hepatitis. *Antiviral therapy.* 2000;5(Suppl1):11.
14. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gürel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol.* 2002;37(2):266-71. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00162-9.10.

108. BÖLÜM

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Dr. M. Enver Dolar

GİRİŞ

Alkolik karaciğer hastalığı uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimine bağlı şiddeti değişik derecede olan karaciğer hasarı ile karakterize bir tablodur. Aşırı miktarda alkol tüketen kişilerde morfolojik olarak karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve alkolik siroza kadar giden bir klinik spektrum meydana gelir. Ciddi karaciğer hastalığı alkol kullananların yaklaşık %20'sinde gelişir. Uzun süre alkol tüketen her şahısta alkolik karaciğer hastalığının gelişmesi şart değildir. Yatkinlığı olan şahıslardaki hazırlayıcı faktörler kesin belli olmamakla birlikte içilen alkolün miktarı ve süresi en önemli sebeptir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yatkinlığı olan bireylerde bazı faktörler alkolik karaciğer hastalığının ortaya çıkmasına neden olurlar (Tablo 1).

Tablo 1. Alkolik karaciğer hastalığının gelişimini etkileyen faktörler

1. Kullanılan alkolün miktarı ve süresi
2. Alkol alım paterni: sürekli kullanım > aralıklı kullanım.
3. Kişinin genetik ve etnik özellikleri: ADH ve ALDH ve sitokrom P450 2E1'de genetik polimorfizm
4. Cins: Kadınlarda daha şiddetlidir ve nüks sıklığı.
5. Beslenme bozukluğu (malnütrisyon)
6. Hepatit virüsleri (HBV, HCV)
7. Hepatik demir miktarında artma
8. Sigara kullanımı?

• Alkolün miktarı ve alınma süresi

Epidemiyolojik çalışmalar tüketilen toplam alkol miktarı bir eşik değerini geçtiğinde alkolik karaciğer hasarını yansıtan bazı biyokimyasal ve histolojik anormalliklerin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu toplam eşik miktarı erkeklerde 600 kg, kadınlarda 150-300 kg'dır. Bu toplam miktar yaklaşık olarak 10-20 yıl gibi uzun süreler yaklaşık 80gr/gün veya 8-10 yıl boyunca 160 g/gün alkol tüketimi anlamına gelmektedir. Bu eşik değerini alan kişilerin yaklaşık yarısında ciddi (alkolik hepatit veya siroz) karaciğer hastalığı gelişir. Erkeklerde siroz gelişimi için rölatif risk 20 g/gün alkol tüketenlere göre 60-80 g/gün alkol tüketenlerde 14 kez, 40-60 g/gün tüketenlerde 6 kez daha fazladır. Alkolün türü önemli olmayıp, esas olan içindeki alkol miktarıdır. Alkol miktarı aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{Alkol miktarı (g)} = \text{Hacim (mL)} \times \% \text{Alkol} \times 0.8$$

Alkolü devamlı alanlar, zaman zaman bırakanlara göre daha büyük risk taşırlar. Her ne kadar eşik miktarı bir kere aşıldığında karaciğer hasarı ortaya çıkarsa da, tüketilen alkol miktarı ile hastalığın şiddeti arasında kuvvetli bir korelasyon yoktur. Bunun sebebi muhtemelen kalıtsal ve çevresel faktörler veya her ikisidir.

• Genetik

Alkol dehidrogenaz (ADH) ve asetaldehid dehidrogenaz (ALDH) ve sitokrom P450 2E1'in genetik polimorfizimi nedeni ile alkol metabolizması değişkenlik gösterir. Alkoliklerde asetaldehid oksidaz aktivitesi ve mitokondriyal ALDH aktivitesi azalmıştır. ALDH aktivitesi azalmış alkoliklerde diğerlerine göre kümülatif olarak daha az alkol alınmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı gelişir. Kişide alkol eliminasyon hızı yüksek ise hastalık riski artmaktadır. Sarı ve oriental ırkta (Çin, Japonya, Ortadoğu), ADH enzimi hızlı ve ALDH enziminin yavaştır bu nedenle asetaldehit sendromu (flushing, taşikardi çarpıntı, bulantı, kusma, hipotansiyon, nefes darlığı) ortaya çıkar. Beyaz ırkta (Avrupa ve Amerika) ise ADH yavaş ve ALDH hızlıdır. Buna bağlı olarak alkol toleransı iyi, alkol insidansı yüksektir. Sonuç olarak sarı ırk alkolik karaciğer hastalığı için bir risk faktörüdür. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda alkolik hepatitlilerde HLA B8, B40 ve B13'ün artmış olduğu saptanmıştır.

• Cinsiyet

Kadınlar alkole erkeklerden daha duyarlıdır. Kadınlarda 80 g/gün alkol alanlarda 10 yıldan daha kısa sürede ve hatta günde 40 g alkolü 20 yıl alanlarda da karaciğer hastalığının bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıkların sebebi gastrik ADH aktivitesinin erkeklerden daha düşük olması (gastrik ADH aktivitesi erkekte %50 daha azdır) nedeni ile absorbe edilerek karaciğere gelen etanol miktarının fazla olması ile açıklanmaktadır. Ayrıca alternatif yağ asit omega hidroksilasyon yolunun yetersiz kalması ve alkolün Kupffer hücrelerine etkisi ile muhtemelen daha fazla sitokin üretimi söz konusudur. Cins farkı menapozdan sonra kaybolmaktadır.

• Hepatit virüsleri

HCV alkoliklerde karaciğer hasarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Alkoliklerin yaklaşık %18-25'i HCV ile enfektir. HCV ile enfekte alkoliklerde enfekte olmayanlara göre karaciğer hasarı daha erken yaşta ve daha az kümülatif alkol alım miktarında ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmalarda da siroz gelişimi de enfekte olmayanlara göre daha fazladır. Alkol HCV'nin replikasyonunu artırmakta olup HBV'ye göre daha ciddi bir kombinasyondur.

Hepatit B virüs taşıyıcılığının da, uzun süreli ve fazla miktarda alkol kullanma alışkanlığı olanlarda alkolik karaciğer hasarının oluşmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. HBV'nin etkisi sinerjik olmaktan çok additif tarzdadır.

• Beslenme

Gerek hayvanlarda ve gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda kronik alkol alımının diyetteki protein ve bilhassa kolin eksikliği olduğu durumlarda daha kolay alkolik karaciğer hastalığına sebep olabileceği gösterilmiştir. Alkol toksisitesi ve beslenme bozukluğu sinerjistik etki gösterir. Diyet ile ilgili faktörler muhtemelen hastalığın gelişimini ve ilerlemesini etkilerler. Eşik miktarının üzerinde alkol alanlarda hiçbir diyet ve suplemantasyonun koruyucu etkisi yoktur. Malnütrisyon neticesi ortaya çıkan; antioksidanlarda azalma, demir depolarında artma

(artan demir oksijen radikali oluşumunu arttırmaktadır) ve poliansatüre yağlarda artmaya bağlı olarak lipid peroksidasyonun hızlanması söz konusudur.

• Hepatik demir miktarında artma

Alkoliklerde serum demir saturasyonu ve karaciğerde kantitatif demir miktarı artmıştır (>5000 µg/g kuru karaciğer ağırlığı). Bunun sebebi bağırsaklarda diyetle alınan demir absorpsiyonunun artması ve/veya transferine bağlı demirin hepatik uptake'indeki artıştır. Alkolün oksidasyonu esnasında demir pek çok reaksiyonu katalize eder ve takiben de ortaya serbest oksijen radikalleri çıkar. Aşırı demir bu olayı hızlandırarak oksidatif hasarlanmayı arttırabilir.

• Sigara ve kahve kullanımı

Yapılan bazı çalışmalarda günde bir paketten fazla sigara kullanımının siroz gelişme riskini 3 kat arttırdığı buna karşılık günde 4 veya daha fazla fincan kahve kullanılmasının siroz gelişme riskini 5 kat azalttığı bildirilmiştir. Ancak sigaranın sinerjik ve kahvenin koruyucu etkisi şüphelidir. Kahvenin etkisi kafeinden bağımsız olup çayda böyle bir etki gözlenmemiştir.

ALKOL METABOLİZMASI

Gastrointestinal kanaldan kolaylıkla absorbe edilen alkolün depo edilmesi mümkün değildir. Alkolün ancak %2-10'u akciğerler ve böbreklerde itrah edilir, gerisi organizmada primer olarak karaciğerde metabolize edilir.

• Hepatik metabolizma

Karaciğer günde ancak 160-180 g alkol metabolize edebilir. Hepatosit, alkolü her biri değişik subselüler kompartımanda lokalize olan 3 ana yolla metabolize eder. Birincisi hepatositin sitoplazmada lokalize olan ADH yolu, ikincisi endoplazmik retikülümde yerleşen mikrozomal etanol okside edici sistem, sonuncusu ise peroksizomda bulunan katalazdır.

– **Alkol dehidrogenaz:** Sitoplazmik bir enzim olan ADH alkolün asetaldehide çevrilmesini katalize eder ve alkolün parçalanmasında en etkin rolü oynar. İnsan karaciğerinde çeşitli izoenzimleri vardır ve bu izoenzimlerin değişkenliği çeşitli etnik gruplarda etanolün eliminasyon hızında anlamlı farklılıklara sebep olur. Asetaldehit te primer olarak mitokondriyal bir enzim olan ALDH tarafından oksidasyona uğratarak asetat ile karbondioksit ve suya çevrilebildiği gibi; sitrik asit siklusuna girerek yağ asitleri gibi önemli biyokimyasal maddelere dönüşür. Bu sistemde kofaktör olarak NAD kullanılır ve ortamda NADH miktarında artış olur.

– **Mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS):** Mikrozomal sitokrom P450 2E1 enzimi tarafından etanol oksidasyona uğrattırılır, bu sistemde kofaktör NADPH'dir. Alkolün oksidasyonun da rolü çok az olup, ancak yüksek kan ve doku etanol düzeyinde devreye girer. Kronik alkol tüketimi enzimin upregülasyonuna sebep olur. Bu nedenle kronik alkolik hastalarda etanol oksidasyonu hızlanmıştır. Bu sistemde ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri hepatoselüler hasara sebep olabilme ve/veya provake edebilme yeteneğindedir.

– **Katalaz:** Fizyolojik şartlarda alkol metabolizmasında önemli bir rolü olmayıp H₂O₂ oluşturan sitemin mevcudiyetinde alkolü okside eder. Esas yeri peroksizom ve mitokondriyalar olmakla beraber az miktarda mikrozomlarda da bulunabilir.

• **Gastrik metabolizma**

Karaciğer dışında alkol gastrointestinal kanalda da okside edilebilir. Mide ve bağırsaklardaki ADH'nin izoenzimleri karaciğerdekilerden farklıdır. Gastrik mukozada etanol gastrik ADH tarafından oksidasyona uğratarak portal dolaşıma giren etanol miktarını sınırlayabilir. Böylece karaciğere ulaşan etanol miktarını değiştirebileceğinden alkolik karaciğer hasarının gelişimini de potansiyel olarak etkileyebilir. Normalde gastrik ADH aktivitesi kadınlarda erkeklerden daha düşüktür, alkoliklerde ise her iki cinstede de deprese olmuştur. Gastrik ADH aktivitesinin azalması alkol alımı ile kan etanol seviyesinin artmasına sebep olmaktadır. Gastrointestinal kanaldan etanolün absorpsiyonunu beslenmede etkilenmektedir; açlık durumunda hızla karaciğere ulaşan alkol miktarı artmaktadır. Tokluk durumunda ise tam tersi olduğundan bu daha büyük hepatik ilk-geçiş metabolizmasına izin vererek düşük kan etanol seviyesi ile sonuçlanmaktadır.

ALKOLÜN YAPTIĞI KARACİĞER HASARININ MEKANİZMASI

Alkolün karaciğerde oluşturduğu hasar esas olarak alkolün (etanol) direkt toksik etkisine, etanolün ve metabolitlerinin başlattığı immün reaksiyonlara bağlıdır. Alkol karaciğerde hidrojen ve aseteldehite okside olur. Alkolün istenmeyen pek çok toksik etkisinden bu iki madde sorumludur. Alınan alkol miktarı ile orantılı oluşan aseteldehit, metabolik açıdan ileri derecede toksik ve reaktif bir madde olup metabolik oksidatif, immüntoksik, proinflamatuvar ve profibrotik birçok olumsuz olayın başlamasına sebep olur. Ortamda artan hidrojen hepatik redoks durumunu değiştirerek bazı metabolik neticelere sebep olur (Şekil 1).

Alkol ayrıca diğer hepatotoksinlerin karaciğer hücre membranı üzerine olan zararlı etkilerini arttırarak hücre nekrozuna ve dolaylı olarak kalsiyumun hücre içine girmesine ve hücre ölümüne neden olabilir. Alkolün bir başka toksik etkisi de karaciğer rejenerasyonunu inhibe etmesidir.

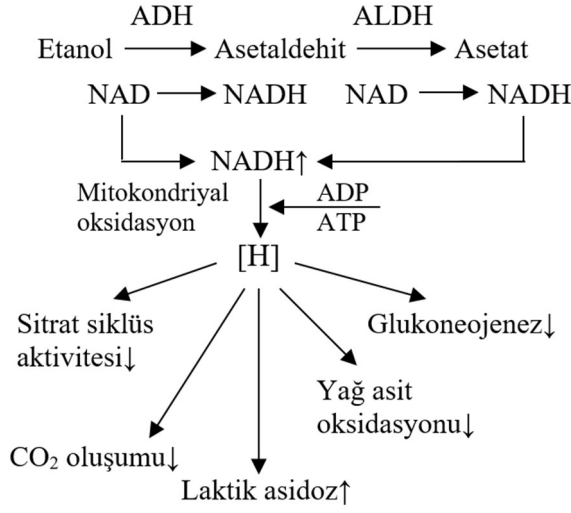
Alkolik karaciğer hastalığının fizyopatolojisinde 6 ana mekanizma rol alır. Bunlar;

1. Redoks değişiklikleri
2. Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu
3. Aseteldehitin etkileri
4. İmmün yanıt/inflamasyon ve fibrozis
5. Otoimmünite
6. Hipermetabolizma

• **Redoks değişikliklerinin rolü:** Alkol metabolizmasının doğal sonucu olarak ortamda NADH birikimi olur. Oluşan redoks değişiklikleri ile yağ asit sentezi stimüle olur, yağ asit oksidasyonu (yıkımı) inhibe olur ve yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini stimüle eder (hepatosteatozis). Bu olayların yanında glikoneojenez inhibe olur (derin hipoglisemi). Sonuç olarak karaciğerde bir çeşit tokluk metabolizması ortaya çıkar (Şekil 1).

• **Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonun rolü:** Kronik ve yüksek miktarda alkol kullanımının doğal sonucu olarak devreye MEOS (sitokrom P450) mekanizması girer. MEOS mekanizması ile ortama serbest O₂ radikalleri verilir ve lipid peroksidasyonu oluşur.

Lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranının kalsiyuma geçirgenliği artar, hücre içinde kalsiyum birikimi olur ve bunu da nekroz/fibrozis ve mitokondriyal disfonksiyon takip eder.



Şekil 1. Etanol oksidasyonuna sekonder hepatik redoks durumundaki değişikliklerin metabolik sonuçları.

• **Asetaldehitin rolü:** Asetaldehitin direkt sitotoksik etkisi vardır. Ayrıca metabolik (mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bozulma, lysl ve diğer serbest amino gruplarına bağlanarak enzim inhibisyonu, mikrotübüler protein taşınmasında bozulma), oksidatif (serbest radikal aktivitesinde artma ve lipid peroksidasyonu, toksik lipid aldehytlerinin ortadan kaldırılmasına müdahale, glutasyon aktivasyonunda ve antioksidan fonksiyonunda bozulma), İmmünotoksik (protein-asetaldehid birikimi, immünojenik protein birikimlerinin oluşumu), Proinflamatuvar ve profibrotik (sitokin salınımında artma, liposit kollojen üretiminin aktivasyonu) etkileri vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Asetaldehitin olası toksik etkileri

A-Metabolik
1. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bozulma 2. Lysl ve diğer serbest amino gruplarına bağlanarak enzim inhibisyonu 3. Mikrotübüler protein taşınmasında bozulma
B-Oksidatif
1. Serbest radikal aktivitesinde artma ve lipid peroksidasyonu 2. Toksik lipid aldehytlerinin ortadan kaldırılmasına müdahale 3. Glutasyon aktivasyonunda ve antioksidan fonksiyonunda bozulma
C-İmmünotoksik
1. Protein-asetaldehid birikimi; immünojenik protein birikimlerinin oluşumu
D-Proinflamatuvar ve profibrotik
1. Sitokin salınımında artma 2. Liposit kollojen üretiminin aktivasyonu

• **İmmün yanıt/inflamasyon ve fibrozisin rolü:** Alkol, Kupffer hücrelerinden TNF-alfa, TGF-beta ve İL-6 salınımına neden olur. TNF-alfa, direkt olarak karaciğer hücre nekrozuna neden olur, lökosit adherens ve aktivasyonunu provake eder, hepatosit ve Kupffer hücrelerinden İL-8 üretimini stimüle ederek nötrofil kemotaksisine sebep olur. TGF-beta ve İL-6'da fibrozis gelişiminde rol alırlar.

• **Otoimmünitenin rolü:** Asetaldehit, proteinler ile kompleksler yaparak bazı "neoantijenler" yaratır. Bu neoantijenler;

1. Karaciğer membran antijeni
2. Mitokondrial membran antijeni
3. Mallory cisimcikleri
4. Karaciğer spesifik lipoproteinleri

Ortaya çıkan otoimmün cevap hepatoselüler nekroza ve fibrozis oluşumuna katkıda bulunur.

• **Hipermetabolizmanın rolü:** Aşırı NADH oluşumu, hipermetabolizmaya ve bu olayda doku hipoksisine neden olur. Hipoksinin en belirgin olduğu bölge Zone 3 yani perisentral bölgedir. Karaciğerin kan akımı periferden merkeze yani portal alandan Zone 1'e sonra Zone 2'e sonra Zone 3'e ve sonra da santral vene doğrudur. Ortaya çıkan perisentral hipoksi hücre içi laktat miktarında artmaya yol açar ki bu da fibrozisi tetikleyen bir olaydır.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞINDA KLİNİK VE MORFOLOJİK FORMLAR

Alkolik karaciğer hastalığının üç ana klinik ve morfolojik formu vardır. Bunlar;

1. Karaciğer yağlanması
2. Alkolik hepatit
3. Siroz

Alkolik karaciğer hastalığındaki morfolojik lezyonlar uzun zamandan beri bilinmesine rağmen hala bu formların morfolojik değişimleri ve patogenezi tam olarak açık değildir.

Karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve siroz formları çoğunlukla birbirlerini izler. Bu üç formun herhangi bir kombinasyonu olabileceği gibi birbirlerinden bağımsızda olabilir.

Klinik bulgular iki ana nedene bağlıdır:

1. Hepatoselüler nekroza bağlı olanlar: sarılık, bulantı, kusma, hassas hepatomegali
2. Portal hipertansiyona bağlı olanlar: splenomegali, kollateral dolaşım, özofageal ve gastrik varis.

Hastalarda sıklıkla hem hepatoselüler nekroza hem de portal hipertansiyona bağlı bulgular birlikte görülür. Ancak jinekomasti, spider anjiyoma, paratiroid hipertrofisi, testiküler atrofi gibi karaciğer hastalığının daha az spesifik belirtileri de olabilir. Semptom ve bulgular hastalığın evresi ile değişiklik gösterir. Hastalar histopatolojik olarak siroz ve komplikasyonları gelişinceye kadar asemptomatik kalabilirler.

• Karaciğer yağlanması (alkolik yağlı karaciğer)

Morfolojik ve biyokimyasal olarak karaciğer biyopsisinde hepatositlerin %5'inde veya 100 g taze karaciğer dokusunda 5 g veya daha fazla yağ gözlenirse karaciğer yağlanmasından bahsedilebilir. Trigliseridlerin karaciğerde birikmesi yağ asitlerinin karaciğerde fazla yapılmasına, oksidasyonunun azalmasına, yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesinin artışına bağlıdır. Yağ karaciğerde kural olarak makroveziküler (nadiren mikroveziküler, %5) olarak sentrizonal (zon 3) ve midzonal (zon 2) olarak yerleşir.

Alkol alanlarda hepatik morfolojide en sık görülen anomalidir (%90). Asemptomatik alkol kullananların yaklaşık %35'inde karaciğer biyopsilerinde yağlanma saptanmıştır. Hepatositlerde yağ birikmesi alkole bağlı en erken ve en sık görülen değişikliktir. Klinik olarak hastalarda asemptomatik hepatomegali veya nonspesifik dispeptik yakınmalar ve nadiren karaciğer hastalığı tablosu olabilir. Hafif ve orta derecede yağlanmalar semptomsuzdur, ağır olgular iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadran, epigastrik ve göbek çevresindeki ağrılardan şikayet ederler. Karaciğer olguların %90'ında büyümüştür ve düz yumuşak ve künt bir karaciğer palpe edilir. Sarılık, sıvı birikimi, splenomegali daha seyrekdir. Assit, varis, hepatik ensefalopati mutlak bulgular değildir. Bu hastalarda sıklıkla karaciğer hastalığının klinik veya biyokimyasal kanıtları yoktur, bazı ciddi olgularda biyokimyasal testler bozulmuştur; AST, bilirubin hastaların 1/3'ünde yüksek bulunur, hafif alkalin fosfataz yüksekliğine rastlanabilir. Kesin tanı karaciğer iğne biyopsisi ile konulur.

Alkolik karaciğer yağlanmasının uzun dönem prognozu belli değildir. Bu hastaların ne kadarında ne sürede alkolik hepatit veya sirozun gelişeceğine dair longitudinal çalışmalar yoktur. Buna rağmen karaciğer yağlanması presirotik bir lezyon değildir. Çünkü alkol alımı bırakılırsa 4-6 haftada yağlanma geri normale dönebilir. Alkolik karaciğer yağlanması olanların biyopsilerinde perivenüler fibrozis bulunması olayın siroza ilerleyeceğinin bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Her ne kadar perivenüler fibrozis siroz gelişimi için artmış bir risk işareti ise de alkol bırakılırsa lezyonun ilerleyeceğine dair kanıt yoktur. Karaciğer yağlanması olanlar alkol almaya devam ederse yaklaşık %65'inde siroz geliştiği rapor edilmiştir. 4 yıllık yaşam yaklaşık %70'dir ve ölüm genellikle karaciğer dışı sebeplere bağlıdır. Karaciğer yağlanması olup alkoli bırakanlarda 10-13 yıllık sağkalım oranı %45-72 arasında bildirilmektedir. Karaciğer yağlanmasının karaciğer fibrozis veya siroza ilerlemesinin ortalama 8-10 yıl aldığı ve olguların %15-20'inde görüldüğü bildirilmektedir. Prospektif olarak uzun süre takip edilen pür alkolik yağlanma saptanmış 88 olgunun 9'unda siroz ve diğer 7'sinde de fibrozis geliştiği bildirilmiştir.

• Alkolik hepatit

Alkolik sirozun öncüsü olup yüksek morbitide ve mortaliteye sahiptir. Alkolik hepatit histopatolojik bir tanıdır. Kronik alkol kullananların yaklaşık %40'ında saptanır. Histopatolojik şiddeti klinik bulgular ile korele değildir. Karaciğerde benzer morfolojik hasarı olan kişilerde değişik ve geniş bir spektrumda hem klinik hem de biyokimyasal anormallikler görülebilir. Hasta asemptomatik (hafif) formdan sarılık ve şiddetli hastalık (şiddetli veya fulminan form) tablosuna kadar değişik bir klinik yelpazede olabilir. En sık semptomlar; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kilo kaybıdır, hastaların %80'in de malnütrisyon görülür. Fizik muayene kronik karaciğer hastalığına işaret edecek spider anjiyoma, yüzde telanjiektaziler, palmar eritem, Dupuytren kontraktürü ve parotis bezinde büyüme olabilir. En sık fizik bulgu karaciğerde hassasiyet ve hepatomegalidir (%80-100). Akut dönemde şiddetli olgularda ateş, assit, sarılık ve ensefalopati olabilir (%10-70) (Tablo 3).

Laboratuvar verileri genellikle AST ve ALT seviyelerinde bir yükselme gösterir. Hafif formlarda biyokimyasal anormallikler yok veya minimaldir. Sıklıkla AST yüksektir (%70-80), hepatik lezyonun şiddeti ile korelasyon zayıftır. Uzun süreli alkol tüketimi için (karaciğer hasarı için günde 50 g'dan fazla), AST (%50), ALT'den (%35) daha duyarlıdır, ancak ALT (%86), AST'den (%82) daha spesifiktir. Akut alkolik hepatitte, genellikle hem AST hem de ALT

yükselir, ancak değerler 300 IU/mL'nin altındadır ve hastaların %80'inden fazlasında AST/ALT oranı 2'den fazladır. Ancak bu bulgu alkolik hepatit için spesifik değildir. AST düzeyinin hem orta derecede hem de daha belirgin yükselmiş olması, alkolik hepatiti akut viral hepatitten ayırmaya yardımcı olur. Bilirubinler, ALP, GGT değişkendir, yüksek veya normal olabilir. GGT seviyesindeki yükselme, aşırı alkol tüketimi için AST veya ALT yükselmesinden daha duyarlıdır (%70) ancak daha az spesifiktir (%65-80). Çünkü GGT birçok organda bulunur ve ilaçlar mikrozomal enzimleri indüklerler bu da GGT yüksekliğinin özgüllüğünü sınırlar. Alkolik hepatit sırasında sıklıkla görülen diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasında hipokalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve hiperferritinemi bulunur. Düşük çinko seviyesi, hipoalbuminemi ve düşük kan üre azotu yetersiz beslenmeyi gösterebilir.

Günde 50 g'dan fazla alkol alan kişilerde sıklıkla yüksek bir ortalama alyuvar eritrosit hacmi (MCV) bulunur; duyarlılığı %27-52 ve özgüllüğü %85-90 arasındadır. Hastaların %75'inde makrositik anemi vardır. Lökositoz (%25-95) ve trombositopeni sık görülür. Lökosit sayısı genellikle 12.000- 20.000/mm³ aralığında yükselir, ancak bazen lökomoid reaksiyon düzeyinde (80-100.000/mm³) yüksek olabilir. Ağır formlarda belirgin lökositoz daha sıktır. Eşlik eden sirozu olanlarda geçici veya kalıcı trombositopeni olabilir. Serum IgA ve IgG yüksekliği olabilir. Serum transaminaz düzeylerinin aksine, bilirubin yükselmesi ve protrombin süresinin uzaması alkolik hepatitin şiddetini yansıtır ve en sık kullanılan prognostik laboratuvar değişkenleridir.

Hastalığın doğal seyri karaciğerdeki hasarın şiddeti ve alkol kullanımının devam edip etmemesi ile korelasyon gösterir. Eğer alkol alımı bırakılırsa 8-24 hafta içinde lezyonlarda gerileme olur ve 6-12 ayda ise hemen hemen normale döner. Eğer alkol alımı devam ederse 24-42 ay içinde siroza ilerlediği bildirilmektedir. 61 hastalık fibrozis olmayan alkolik hepatit grubunda hastaların %38'inde 5 yıldan önce siroz geliştiği kalan %52'sinde ise alkolik hepatit olarak devam ettiği bildirilmiştir. Olguların ancak %10'unda rezidü hastalık kalmadan alkolik hepatit iyileşmiş ve bu olguların hepsinin alkolü bırakan hastalar olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada da 7 yıllık sağkalım oranı alkolü bırakanlarda %70 ve alkol almaya devam edenlerde %50 olarak bulunmuştur. Ancak alkolün bırakılması siroz gelişmeyeceğinin garantisi değildir. Aynı histolojik lezyonu olan alkolik hepatit olgularının neden bazılarında siroz geliştiği belli değildir. Alkolik hepatit siroz olmadan hepatik fibrozise ilerleyebilir, rejenerasyon nodülleri yoktur, bunun sebebi anlaşılammıştır. Bu grup hastalarda ana klinik bulgular portal hipertansiyon ve assittir.

Prognoz karaciğerdeki hasarın şiddeti ile korelasyon gösterir. Tanı esnasında %20 olguda birlikte siroza rastlanır. Bazı hastalarda hızlı karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebilir. Uzun dönemde prognozu çeşitli faktörler etkiler. Hepatik lezyonun şiddeti, birlikte siroz ve fibrozisin varlığı, alkol alımının devamı prognozu etkiler. Karaciğer biyosisinde; difüz ve aktif hepatosit nekrozu, periselüler fibrozis ve karaciğer çatısında bozulma (hepatik venüllerde obliterasyon, yaygın Mallory cisimcikleri formasyonu) olması kötü prognoza işaret eder.

Hafif formda 5 yıllık yaşam %70, 1 yıllık mortalite %10, 30 aylık mortalite %20, şiddetli formda 5 yıllık yaşam %50'dir. Genel olarak alkolik hepatit de mortalite çeşitli çalışmalarda %5-80 arasındadır.

Bir çalışmada alkolik hepatit de ortalama yaşam süresi yaklaşık 56 ay, 4 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %60 olarak bildirilirken, alkolik hepatit+siroz da ortalama yaşam süresi yaklaşık 29 ay, 4 yıllık sağkalım süresi %35 olarak bildirilmektedir.

Tablo 3. Alkolik karaciğer hastalığında klinik bulgular

Bulgu	Hafif hastalık (alkolik hepatit)	Orta ve şiddetli hastalık (alkolik siroz)	Total
Hepatomegali	%85	%85-95	%90
Sarılık	%20	%100	%60
Assit	%30	%80-85	%60
İştahsızlık	%40	%55-60	%50
Ensefalopati	%30	%55-70	%45
Kilo kaybı	%40	%10-30	%30
Splenomegali	%20	%30-40	%25
Ateş	%20	%20-30	%25
Enfeksiyon	%5	%10-20	%10

• Alkolik siroz

Alkoliklerin yaklaşık %15'inde siroz gelişir. Ancak bu oran literatürde %15-55 arasında değişmektedir. En sık görülen morfolojik tip mikronodüler formdur. Alkolün bırakılması yaşam süresinin uzamasına sebep olur. Olguların yaklaşık %60'ında karaciğer hastalığının semptom ve bulguları vardır. Bazı hastalarda alkolik hepatit süreci kısa sürerek kısa zamanda siroz gelişebilir veya alkolik hepatit subklinik seyrederek karaciğer steatozundan direkt siroza geçiş olabilir. Karaciğer sirozu, yağlanma ve hepatit ile birlikte olabilir.

Alkoliklerde oluşan sirozun mikronodüler tipte olmasının nedeni; alkolün karaciğer rejenerasyonunu inhibe edici özelliğinden dolayı rejenerasyon nodüllerinin oluşmasının yavaşlamasıdır. Değişik derecede yağ toplanması gözlenir, bazı olgularda aynı zamanda alkolik hepatite de rastlanabilir. Nekrozun devamı ve fibrozisin yerleşmesi ile birlikte siroz mikronodülerden makronodüler şekle dönüşebilir. Siroz alkolik hepatit sonucu belirgin karaciğer nekroz ve inflamasyonunu takip edebildiği gibi bazen primer olarak perisentral miyofibroblastik proliferasyon ve kollajen birikmesi görülür.

– Alkolik siroz patojenezi

Kronik alkol kullanımını sonucu ortaya çıkan fibrozisin nedeni disse aralığında hepatositler ile sinüsoidal endotelial hücreler arasında yerleşmiş olan Stellate (İto veya perisinüsoidal hücre, liposit) hücrelerin aktivasyonu ile kollejen sentezi artmasıdır. Özellikle lipid peroksidasyonu ile oluşan lipid aldehitler, asetaldehit ve stimüle olan endotelial makrofajlardan (Kupffer hücrelerinden) ortaya çıkan bazı sitokinler (TNF, TGF, IL-1, IL-6) Stellate (İto) hücrelerini aktive ederek bu hücrelerin kollejen sentezleyen miyofibroblastlara dönüşmesine sebep olurlar. Ayrıca oksidatif stres neticesi ortamda artan oksiradikaller ve asetaldehitin başlattığı hepatoselüler proteinlere otoimmün cevap ile de ortaya çıkan sitotoksikite hepatoselüler nekroza ve fibrozise giden yolu açar. Ancak erken safhada kollajen ve glukozamin yapımının artışı yanında daha sonra kollajenaz aktivitesindeki düşme de kollajen birikimine neden olarak fibrozis gelişimine katkıda bulunur.

Disse aralığında birikerek artan kollajen lifleri zamanla fibroz septalar yaparak aferent ve eferent damarların tıkanmasına ve mikrosirkülatuar ünitenin bozulmasına neden olur (perivenüler sklerozis). Disse alanında biriken bu kollajen lifler ayrıca hem karaciğer

hücrelerinin beslenmesini bozar hem de sinuzoidal kan akımına karşı rezistansı arttırarak intrahepatik dolaşımı engeller ve portal basıncı yükseltir.

– Klinik

Alkolik hepatit gelişmeden oluşan alkolik karaciğer sirozunu, geç safhadaki herhangi bir sirozdan ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etiyojolojiyi telkin eder. İştahsızlık, sabah bulantısı ve geğirme, ishal, ateş, müphem sağ üst kadran ağrı ve hassasiyeti, bilateral parotis hipertrofisi, jinekomasti, testis atrofisi, infertilite, adale kitlesinin kaybı, Dupuytren kontraktörü, hafıza ve konsantrasyon kaybı uykusuzluk, irritabilite, hallusinasyon, konvülziyon, tremor ve spiderler alkolik sirozda diğer siroz tiplerine göre daha sık görülür. En sık rastlanan fizik bulgular; hepatomegali, sarılık, assit, spider anjiyoma, karın venlerinde genişleme, splenomegali, testiküler atrofi, palmar eritem, ateş, jenokomasti, Dupuytren kontraktörü, bilinç değişiklikleri ve hepatik komadır. Gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, Mallory-Weiss yırtığı, pankreatit, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobilyaya bağlı olabilir.

– Laboratuvar testleri

İlerlemiş olgularda diğer sirozlardan farklılık göstermez. Bilirubin ve PT alkolik karaciğer hastalığının şiddetini ve prognozunu belirlemede çok yararlı parametrelerdir. Bu amaçla Maddrey diskriminant fonksiyon tarif edilmiştir. Maddrey diskriminant fonksiyon 32'den büyük ise 1 ay içindeki mortalite olasılığı yaklaşık %50 civarındadır.

$$\text{Maddrey diskriminant fonksiyon} = 4.6 [\text{PT (sn)} - \text{Kontrol}] + \text{Bilirubin (mg/dL)}$$

Karaciğer biyopsisinde mikronodüler sirozun yanında, perivenüler sklerozis, karaciğer yağlanması ve alkolik hepatit bulgularının mevcudiyeti alkolik etiyojolojiyi telkin edebilir.

Alkolik sirozun prognozu diğer tip sirozlara göre daha iyi olup prognoz alkolün kesilme zamanı ile paralellik gösterir. Hastalığın erken safhasında kesilen alkol, hastalığın stabil bir safhada kalmasına yardım eder. Alkolik siroz da ortalama yaşam süresi 50 ay ve 4 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir. Prognoz tanı konduğunda; hepatik fonksiyonlara, klinik duruma, sirozun şiddetine (Child sınıfı), komplikasyonların varlığına ve alkol kullanımının devam edip etmemesine bağlıdır. Assit ve gastrointestinal kanama varsa kötüdür. 2 yıllık yaşam kompanse sirozda %70'ten fazla iken, dekompanse sirozda %10-30 arasındadır. 5 yıllık sağkalım alkol almaya devam edenlerde %40 iken bırakanlarda %65'tir.

Alkolik karaciğer hastalığında genel olarak prognoz, yaşam beklentisi açısından histolojik olarak 4 kategoriye ayrılabilir; 5 yıllık sağkalım ortalama olarak karaciğer yağlanmasında %70, alkolik hepatitte %60, sirozda %50 ve siroz+alkolik hepatitte %35'tir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ

Alkolik karaciğer hastalığının tedavi stratejisi, dört başlık altında toplanabilir.

1. Alkolün bırakılması
2. Destekleyici tedaviler
3. Spesifik ilaç tedavileri
4. Karaciğer nakli

Alkolik karaciğer hastalığının morfolojik tiplerinde günümüze kadar çok çeşitli spesifik tedavi seçenekleri denenmiştir. Alınan sonuçlar bazı ilaçlarda tartışmalı olup bazıları ise günümüzde önerilmemektedir.

Tedavide ilk yapılacak şey alkolün derhal kesilmesidir. Karaciğer yağlanması herhangi bir spesifik tedaviye gerek yoktur. Ciddi hastalık belirtileri gösteren alkolik hepatitli ve sirozlu olgular derhal hastaneye yatırılmalıdır. Hastanın akut, acil durum düzeltildikten sonra diyetindeki protein ve vitaminleri düzenlenmelidir. Başlangıçta protein vücut ağırlığı başına 0.5 g ile başlanıp tedricen 1g'a yükseltilmelidir. Beraberinde potasyum, magnezyum ve çinko gibi minerallerle beraber C, K, folik asit ve B vitaminleri verilebilir. En az 2.000 kalorilik bir diyetin alınması için de hastalar zorlanmalıdır. Ağızdan protein alamayan hastalar parenteral beslenmelidir. Amino asit solüsyonları verilecek ise aromatikten ziyade dallanmış zincirli amino asitlere ağırlık verilmelidir.

• Alkolik hepatit tedavisi

Alkolik hepatit hastalarının çoğunda malnütrisyon vardır. Malnütrisyon; iştahsızlık, bulantı-kusma, absorpsiyon ve metabolizama bozukluğu alkolün indüklediği daha fazla nutrisyonel ihtiyaçlara bağlı olarak ortaya çıkar. Protein-kalori malnütrisyonu ile hastalığın şiddeti ve mortalite arasında anlamlı ilişki vardır. Hastaneye yatan alkolik hepatitli hastalarda yaşam süresini etkileyen en önemli faktör pozitif nitrojen dengesidir. Bu nedenle hastalara beslenme desteği gerekir. Bu amaçla enteral veya parenteral yol kullanılabilir. Bu şekilde beslenme desteği ile nitrojen dengesi ve beslenme durumu düzeltilebilir. İlave olarak beslenme desteği standart tedavilerden daha hızlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesini sağlar, fakat yaşam süresinde iyileşmeye etki etmez. Alkolik hepatitli hastaların hepsine yeterli kalori ve protein verilmelidir. Anabolik olması için hastaların 35 kcal/kg kalori ve 1 g/kg protein alımı sağlanmalıdır.

– **Anabolik steroidler:** Karaciğer rejenerasyonuna olan olumlu etkileri, nükleik asit ve protein sentezini arttırıcı etkilerinden dolayı yararlı olabilirler. Anabolik steroid olarak denenen Oxandrolone (80 mg/gün) tek başına veya dallı zincirli amino asitlerle birlikte 1-3 ay süre ile orta veya şiddetli alkolik hepatit olgularında verilmesinin mortalite ve biyokimyasal parametrelere (albümin, PT) pek etkisi yoktur. Ancak oxandrolone güvenli ve ucuz olduğu için nütrisyonel durumları kontrol altında olan hastalarda büyük prospektif çalışmalarla belirtilen potansiyel yararlarının değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

– **Penisilamin:** Yeni şekillenen kollojen molekülünü etkileyerek kollejen sentezini azaltır. 8 hafta süre ile 1 g/gün dozlarında tedavi ile kontrol grubuna göre klinik bulgularda bir farklılık gözlenmemesine karşın histolojik bulgularda özellikle hepatoselüler hasar ve fibroziste azalma bulunmuştur. Ancak sağkalım oranında artma saptanamamıştır.

– **Kortikosteroidler:** Yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar çelişkili ve mortaliteye etkisi olmadığı şeklinde ise de yapılan bazı çalışmalarda şiddetli alkolik hepatiti (diskriminant fonksiyon >32) ve ensefalopatisi olan hastalarda etkili olduğu bildirilmektedir. Bu seçilmiş hastalarda gastrointestinal kanama, renal yetmezlik, diabetes mellitus ve aktif enfeksiyon ekarte edilmiş olmalıdır. Prednizolon 40 mg/gün (metil prednizolon 32 mg/gün) oral veya parenteral 3-4 hafta verildikten sonra 2-4 haftada azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Nütrisyonel destek ve kortikosteroidlerin birlikte kullanılması şiddetli alkolik hepatit olgularında yararlı olabilir.

• Karaciğer sirozu tedavisi

– **Kolşisin:** Hepatositler tarafından tutularak karaciğer plazma membran adenilsiklazı ve sitozolik siklik AMP seviyesini artırır, antimikrotübüler etkisiyle kollajen sentezini önler, kollajenaz yapımını ve aktivitesini artırır ayrıca granüositlerin migrasyonunu inhibe ederek ve PNL'in degregasyonunu etkileyerek antiinflamatuvar etki oluşturur. Sayılan bu pozitif etkileri dolayısıyla (kollajen sentezini azaltıp kollajenin parçalanmasını arttırması ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile) alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Bir prospektif kontrollü çalışmada, alkolik sirozlu hastalarda kullanımının yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir. Bu çalışmada alkolik sirozlu şahıslara kolşisin haftada 5 gün günde 1 mg dozunda verilmiş ve hastaların hiçbirinde yan etkiler oluşmadığı, kolşisin ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre daha az diüretik tedavisi gerektiği, daha az sıklıkta gastrointestinal sistem kanaması ve ansefalopati geliştiği, dalak büyüklüğünün azaldığı ve plasebo alanlarda bu etkilerin izlenmediği bildirilmiştir. Kolşisin ile tedavi edilen hastaların ¾'ü 4.5 yıl yaşar iken, kontrol grubuna ait olguların ancak yarısı bu kadar süre yaşamışlardır. Plasebo grubunda 5 yıllık sağkalım %34, kolşisin grubunda %75 artmıştır.

– **Malotilate:** Yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir. Büyük hasta sayısı içeren randomize plasebo kontrollü (RPK) bir çalışmada Malotilate 750 mg/gün ve 1.500 mg/gün dozda 3 ay ve 6 ay süre ile alkolik karaciğer hastalarına verilmiş ancak gruplar arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Halen alkolik karaciğer hastalığında kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt yoktur.

– **Silymarin (Legalon):** "Silybium marianum" dan elde edilen bir alkoloiddir. Antioksidan özellik taşır, protein sentezini stimüle eder, mast hücre stabilizasyonunu sağlar, kalsiyum metabolizmasını yavaşlatır ve sonuç olarak etkisini lipid peroksidasyonunu azaltarak gösterir. Lipid peroksidasyonun azalması hücrel hasar oluşmasını ve sonuçta da fibrozis gelişimini önleyici etki oluşur. Alkolik karaciğer hastalığının patogenezinde lipid peroksidasyonun da artma önemli bir faktör olduğundan silymarin bu hastalarda kullanılmıştır ancak sonuçlar tartışmalıdır. Hafif alkolik karaciğer hastalarında birkaç hafta silymarin tedavisinden sonra karaciğer fonksiyon testlerinde hızlı bir düzelme görülür. Halen Silymarinin lipid peroksidasyonunu önleyici etkisinden dolayı alkolik karaciğer hastalarında denemesinde yarar olduğu düşünülmektedir.

– **Polyunsature lesitin (PUL)/phosphatidylcholine (PC):** Alkol ile beslenen hayvanlara poliansatüre lesitinden zengin olan soya lesitin verildiğinde septal fibrozis ve siroz önlenebilmektedir. Fosfoditilkolin verilmesi lipositlerin transizyonel hücrelere dönüşümünde azalmaya (%81'e karşılık %48) sebep olmaktadır. Fibrozis kollojen sentezi ile yıkım arasındaki dengesizliğe bağlıdır. PC ve DLPC (dilinoleoylphosphatidylcholine) invitro kollojenaz aktivitesini stimüle etmektedir. Böylece PC tedavisi fibrozisin ilerlemesinin önlenmesinin yanında alkol alımını bırakan hastalarda var olan fibrozisin ortadan kaldırılmasında sağlayacağı konusunda umut verici olduğu düşünülmektedir.

– **S-AdenosylMethionine (SAM):** Yapılan klinik çalışmalarda 3x400 mg/gün SAM 2 yıl boyunca verilmiş ve overall mortalite ve kümülatif 2 yıllık sağkalım yönünden iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak özellikle Child A ve B grubu hastalarda 2 yıllık kümülatif sağkalım ve mortaliteye SAM tedavisinin anlamlı olarak etkili olduğu saptanmıştır. Halen, elde edilen bu sonuçlar SAM'in Child A ve B grubu alkolik siroz olgularında umut veren bir ilaç olduğu düşündürmektedir.

– **Antioksidanlar:** Vitamin E ve A ile yapılan hayvan ve insan çalışmalarında potansiyel tedavi edici etkileri olduğu bildirilmektedir.

– **Diğer tedaviler:** Alkolik hepatit ve sirozun tedavisinde yukarıda sayılanlardan başka insulin, glukagon, propiltiourasil, cyanidanol-3, thioctic asit gibi ilaçlar denenmiş ve denenmekteyse de sonuçlar farklı olup günümüzde alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde kullanımları tartışmalıdır.

Akolik sirozlarda bilhassa komplikasyonlarla mücadele edilmelidir. Özofagus varis kanaması olan alkolik sirozlularda özellikle alkolü bırakmayanlarda şant ameliyatlarından kaçınılmalı tercihen varis kanamaları endoskopik olarak skleroterapi veya band ligasyonu ile durdurulmalıdır.

Alkolik sirozlularda ancak psikosomatik olarak stabil şahıslarda, alkolizm dışında organik bir hastalığı bulunmayan en az 6 ay süreyle alkolü bırakmış olan ve tıbbi tedaviye refrakter olgularda endikasyonu varsa karaciğer nakli düşünülmelidir. Endikasyonu olan hastalarda karaciğer nakli kesin tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. David AS, Shaikh OS. Alcoholic Hepatitis. Clin Liver Dis. 2006;10:219-37.
2. Dolar ME. Alkolik karaciğer hastalığı. İç: Dolar E, ed. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:133-52.
3. Frenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol. 1989;9:105-13.
4. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. Alcohol Clin Exp Res. 1991;15(1):45-66. doi: 10.1111/j.1530-0277.1991.tb00518.x.
5. Lauterberg BH, Bilzer M. Mechanisms of acetaldehyde hepatotoxicity. J Hepatol. 1988;7:384-90.
6. Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N Engl J Med. 1988;318(26):1709-13. doi: 10.1056/NEJM198806303182602.
7. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology. 1994;106:1085-105.
8. Lieber CS, Robins SJ, Li J, et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology. 1994;106:152-9.
9. Lieber CS. Alcoholic liver disease. Semin Liver Dis. 1993;13:109.
10. Lucey MR, Beresford TP. Liver transplantation in the alcoholic patient. In: Maddrey WC, Sorrell MF, eds. Transplantation of the Liver. 2.ed. Norwalk CT: Appleton & Lange; 1995:461.
11. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. Gastroenterol. 1994;107:572-8.
12. Mc Sween RNM, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Sem Liver Dis. 1986;6:221-32.
13. Mezey E. Treatment of alcoholic liver disease. Sem Liver Dis. 1993;13:210-6.
14. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. Sem Liver Dis. 1991;11:340-8.

15. Morgan TR. Treatment of alcoholic hepatitis. *Sem Liver Dis.* 1993;13:384-94.
16. Nanji AA, French SW. Dietary factors and alcoholic cirrhosis. *Alcoholism Clin Exptl Res.* 1986;10:271-3.
17. Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol.* 1998;28:615-21.
18. Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, et al. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized doubleblind trial. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13:551-5.
19. Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:707-14.

GENETİK HEMOKROMATOZİS

Genetik hemokromatozis (HHC), demirin barsaklardan aşırı emilmesi nedeniyle; başta karaciğer olmak üzere, pankreas, kalp, deri, eklem ve endokrin organların parankim hücrelerinde demirin birikimi ile karakterize bir hastalıktır.

• Patojenez

İntestinal aşırı demir absorpsiyonu, inefektif eritropoez veya kronik karaciğer hastalığına bağlı ve parenteral aşırı demir alımı sonucunda gerçekleşebilir. 1976 yılında 6. kromozomun kısa kolunda HH geni tanımlanmış olup 1996 yılında HFE geni olarak adlandırılmıştır. C282Y mutasyonu (282. amino asit pozisyonundaki tirozinin sisteinle yer değiştirmesi), major mutasyon denir ve hastalığın oluşmasındaki sorumlu olan mutasyondur. H63D (63. amino asit pozisyonundaki aspartatla histidinin yer değiştirmesi) minör mutasyon olarak adlandırılır. Bu gibi kişilerde hastalık ortaya çıkmasa da gelecek kuşaklara aktarılmasında rol oynar. Ayrıca S65C (65. amino asit pozisyonunda sistein ile serin yer değiştirmesi) mutasyonu da olabilir. C282Y homozigot ve C282Y/H63D heterozigotluğuna >%80-95 dolayında rastlanılır.

Demir metabolizmasına bakacak olursak normal diyet 10-20 mg demir içerir, 1-2 mg (yaklaşık %10 kadarı ince barsaklardan) günde normalde emilir. Normalde total vücut demiri 3-5 g'dır, HHC'de 25-30 g'a kadar çıkabilir. Normalde enterositlerde demir kaybına göre emilim ayarlanır. Halbuki HHC'de enterositlerde transferrin reseptörü inhibe olur ve enterositler demir eksikliği varmış gibi davranır. Böylece ihtiyaç fazlası olan demir de devamlı emilmiş olmaktadır.

• Klinik

HHC semptomları ve fizik muayene bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

– Klinik evreleri

- **Evre 1:** yaşamın ilk 20 yılında görülür. Klinik belirti ve organ hasarı yoktur. Serum demir göstergeleri bozuk olabilir. Tarama testleri maliyet etkin değildir.
- **Evre 2:** 20-40 yaşlarında görülür. 5-10 g demir fazlalığı mevcuttur. Yorgunluk, halsizlik ve artralji gibi erken belirtiler olur. İndirekt demir göstergeleri bozulmuştur.
- **Evre 3:** >40 yaş görülür. >10 g'dan fazla demir birikimi vardır. Organ disfonksiyonları (siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişimi en önemli klinik bulgudur. Ayrıca diabetes mellitus ve kardiyomiyopati gelişebilir.

Tablo 1. Genetik hemokromatoziste semptomlar ve fizik muayene bulguları

Semptomlar	Sıklık
Güçsüzlük, yorgunluk, uyuşukluk	%40-85
Apati	%40-85
Karın ağrısı	%30-60
Kilo kaybı	%30-60
Artralji	%40-60
Libido kaybı, impotans	%30-60
Amenore	%20-60
Konjestif kalp yetersizliği	%0-40
Fizik muayene bulguları	
Hepatomegali	%60-85
Siroz (mikronodüler)	%50-95
Deri pigmentasyonu	%40-80
Artrit (prematüre osteoartroz, 2. ve 3. metakarpofalangeal eklem)	%40-60
Aşikar diyabet	%10-60
Splenomegali	%10-40
Vücut kıllarında azalma	%10-30
Testis atrofisi	%10-30
Dilate kardiyomiopati	%0-30

• Tanı

Transferrin satürasyonu gibi demir parametreleri tanıda yardımcı olabilir (Tablo 2).

$$\text{Transferrin satürasyonu} = \frac{\text{Serum demiri (mcg/dL)}}{\text{Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dL)}} \times 100$$

Testler aç olarak yapılmalıdır ve son 3 gün vitamin C ile aşırı meyve suyu alınmamalıdır. Bu oran %45'in üzerinde ise HHC tanısı için anlamlı olabilir. Bu gibi durumlarda ileri tetkiklere gereksinim vardır. Eğer imkan varsa HFE geni bakılabilir. Karaciğer biyopsisinde özel boyalarla aşırı demir birikimi gösterilebilir.

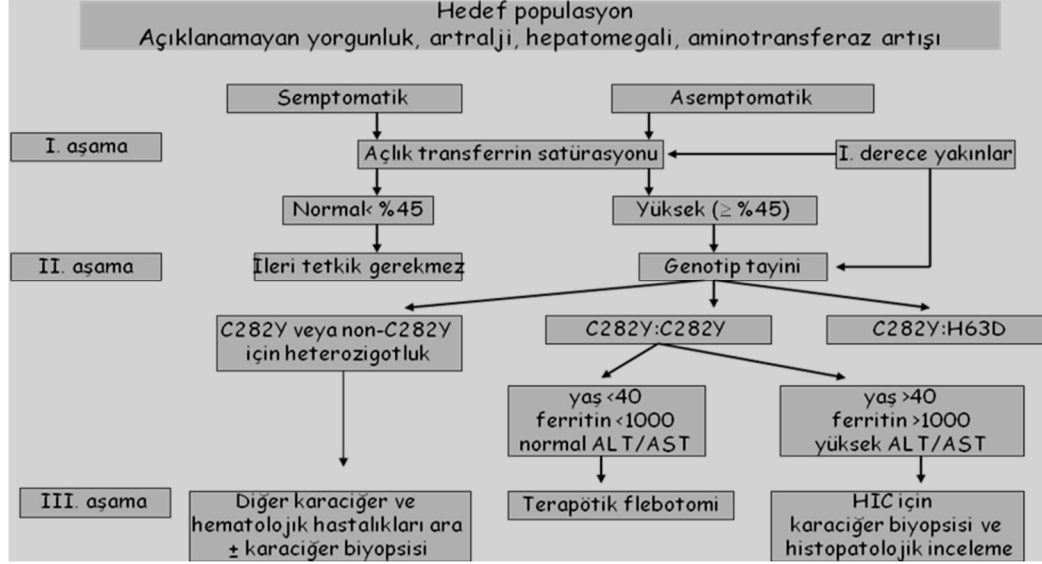
Tablo 2. HHC'de demir parametreleri

Parametre	Normal	HHC
Serum demir (mcg/dL)	60-180	180-300
Serum transferrin (mcg/dL)	220-410	200-300
Transferrin satürasyonu (%)	20-40	80-100 (>45)
Serum ferritin (ng/mL)		
Erkeklerde	20-200	500-6.000 (>300)
Kadınlarda	15-50	500-6.000 (>250)
Karaciğer demir içeriği		
mcg/g kuru ağırlık	100-300	10.000-30.000
mmol/g kuru ağırlık	5-21	175-550
Karaciğer demir indeksi		
mmol/g kuru ağırlık/yaş (yıl)	<1.9	>1.9

TEDAVİ

HHC'de tanı ve tedavi algoritması Şekil 1'de verilmiştir. En basit ve ucuz tedavi yöntemi flebotomidir. Haftada iki kez 500 mL (=250 mg demir) yapılır. Bazal hematokrit değerinde %20'den fazla düşüş olmamalıdır. 3 ayda bir ferritin, transferrin satürasyonu kontrol edilir.

İdame tedavide 3 ayda bir flebotomi yeterlidir. Flebotomilere ferritin <50 ng/mL ve transferrin saturasyonu <%45 olana kadar devam etmelidir. Flebotomiyi tolere edemeyen hastalarda desferrioksamin kullanılabilir. Ancak flebotomiler kadar etkili değildir. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişmiş hastalarda ise nihai tedavi karaciğer naklidir. Bunun dışında semptomlara göre destek tedavisi (testosteron, insülin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar vb.) yapılabilir.



Şekil 1. Hereditör hemokromatoziste tanı ve tedavi algoritması.

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı tedavi edilebilir, genetik bir hastalıktır. Metabolik defekt; bakırın karaciğerde, beyinde (özellikle bazal ganglionlarda), kornea ve böbreklerde progresif olarak birikmesine bağlıdır. Tedavi edilmezse, bu hastalık ölümcül olabilir, ama erken tanı ve tedavi ile klinik belirtiler önlenir ve hastalık geriye döner.

Wilson hastalığı otozomal resesif bir hastalıktır. Anormal gen, dünyada 1/200 oranında heterozigot, 1/30.000 homozigot olarak bulunur. Genetik defekt, 13. kromozomdadır. Hastaların % 95'inde, kanda bakır taşıyan başlıca protein olan seruloplazmin, yetersiz veya yoktur. Bu yetersizlik 3. kromozomda bulunan seruloplazmin geninin transkripsiyonundaki azalmaya bağlıdır.

• Bakır metabolizması

– **Karaciğerde bakır yoğunluğu:** Yenidoğan karaciğeri erişkin karaciğerinden 6-8 kat fazla bakır içerir. İlk 6 ay içinde, kuru dokudaki bakır konsantrasyonu 30 mg/g'a azalır. Bundan sonra, bakırın barsaklardan emilimi, taşınması, plazma ve doku bakır ile ilişkili proteinlerin sentezi ve vücuttan bakırın safra ile atılımı arasındaki düzenleme ile tüm yaşam boyunca, karaciğer bakır yoğunluğu sabit olarak devam eder.

– **Emilim ve atılım:** Diyetle alınan ortalama 2-5 mg bakırın, yaklaşık %50'si proksimal ince barsaklardan emilir ve hemen tamamı albümine bağlanır. Bakırın hepsi karaciğer tarafından alınır ya sitokrom oksidaz ve seruloplazmin gibi özel bakır proteinlerine bağlanır ya da safra ile atılmadan önce lizozomlara girer. Karaciğerden bakırın uzaklaştırılması için iki ana yol vardır:

1. Bakır içeren seruloplazmin sentezi ve bunun dolaşıma salınması

2. Günde 1.5 mg kadar bakır safrayla atılır. Bu bakırın vücuttan uzaklaştırılmasında kullanılan başlıca yoldur.

– **Wilson hastalığında görülen bakır fazlalığı:** Safrayla atılımındaki azalmaya bağlıdır, bakırın emiliminde artma yoktur. Hepatositlerde bakırın toplanmasına yol açan defekt, hepatositlerde ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu gelişir.

• **Bakır toksisitesi**

– **Akut toksisite:** Diyetle fazla miktarda bakırın alınması şiddetli gastrointestinal ve sistemik hasara ve nadiren de hepatosit nekrozuna neden olur. Ancak genellikle bakır tuzlarının alınmasından sonra gelişen bulantı ve kusma, hastayı şiddetli toksik etkilerden korur.

– **Kronik toksisite:** Karaciğerde bakırın aşırı birikmesi Wilson hastalığının dışında bazı hastalıklarda da görülebilir. Bunlar; primer biliyer siroz, ekstrahepatik biliyer atrezi, Indian child sirozu ve diğer kronik kolestatik hastalıklardır. Aşırı karaciğer bakırı karaciğer hücre organellerinde direkt hasar yaparak ve fibrozisi uyararak siroza neden olur.

• **Klinik tablolar**

Wilson hastalığının çeşitli klinik tabloları mevcuttur. Birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığı taklit edebilir. Asemptomatik transaminaz yüksekliği kronik aktif hepatit, fulminan hepatit, karaciğer sirozu, kazanılmış hemolitik anemi, renal hastalık veya “sunflower” katarakt ve Kayser-Fleischer (K-F) halkası gibi göz anormallikleri ile de gelebilir.

– **Karaciğer hastalığı**

Çocukluk çağında Wilson hastalığının en sık başvuru şekli karaciğer hastalığıdır. Wilson hastalığında tüm hastaların %40’ı doktora karaciğer hastalığı bulguları ile başvurur. Karaciğer bakır yoğunluğu, normalin 30-50 katına ulaşsa bile, hastada herhangi bir klinik bulgu olmayabilir. 6 yaşından önce karaciğer hastalığı bulguları görülmez. Ancak hastaların yarısı 15 yaşına kadar bulgu verir. Böylece aşıkâr Wilson hastalığına büyük çocuk, adolesan, genç ve nadiren yaşlılarda rastlanır.

Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, hafif sarılık, splenomegali ve bozulmuş karaciğer testleri ile seyreder.

Fulminan hepatit aniden gelişen, derin sarılık, assit ve karaciğer yetmezliği ile karakterizedir. Özellikle hemolitik anemi tespit edildiğinde, genellikle fetal olarak sonlanır.

Bazı hastalar, arteriyel örümcek, splenomegali, portal hipertansiyon, assit, özofagus varis kanaması veya idiyopatik trombositopenik purpurayı taklit eden trombositopeni gibi, tipik postnekrotik siroz tablosu ile başvurur. Karaciğer enzimleri normal olabilir. Wilson hastalığı tanısı daima, negatif viral serolojili, kronik aktif hepatit öykülü, juvenil, kriptojenik veya familial sirozlu 30 yaşın altındaki hastalarda akla gelmelidir.

○ **Histoloji**

Karaciğer biyopsi örneklerinde Wilson hastalığını tanımlayan özel histolojik bir tablo yoktur. Bakırın toplandığı erken dönemlerde, glikojen içeren balonlu, vakuollü nükleuslu hepatositler görülür. Bu başlangıç yağlanmadan sonra fibrozise ilerler ve sonunda siroz gelişir. Zamanla ve karaciğer hastalığı ilerledikçe, hepatosit lizozomlarında biriken bakır, rutin histokimyasal boyalarla bazı nodüllerde gösterilir. Parankim genellikle mononükleer hücreler ile infiltridir. Kolestatik, fokal nekroz ve Mallory hyalini bulunabilir. Diğer hastalarda histoloji akut veya kronik aktif hepatiti taklit edebilir. Makronodüler siroz geliştiğinde, mikroskopik bulgular

spesifik değildir. Hepatositler, sitoplazmik lipid, vakuollü glikojen içeren nükleuslar ve bakırdan zengin lipofussin granüllerinden oluşan sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir.

– **Nörolojik hastalık**

Wilson hastalığının ikinci en sık formudur. Genellikle başlangıç 12-32 yaşlarındadır. En sık rastlanan bulgular aşağıda sıralanmıştır.

1. **Koordinasyon bozukluğu** özellikle, el yazısı, daktilo ile yazı yazma ve piyano çalma gibi ince parmak hareketlerinde gözlenir.
2. **Tremor** genellikle istirahatte gözlenir, ama istemli hareketlerde ve stress ile artar. Bir elde gözlenen ince tremordan, kollar, dil ve başı içeren jeneralize tremora kadar değişebilir. Distoni, ataksik yürüyüş, spastisite ve rijidite geç nörolojik bulgulardır.
3. **Dizartri**, öncelikle başlayıp konuşmada bozulma, mikrofoni ve afaziye ilerler.
4. **Aşırı tükürük salgılanması** hastalığın erken dönemlerinde meydana gelir.
5. **Disfaji** progresif ve orofarengealdır. Hastalar regürjitasyon ve aspirasyona neden olabilen, yutmayı başlatmakta zorluk çekerler.

– **K-F halkaları**

İrisin periferinde, granüler kahverengi pigment gibi görünen descement membranında korneal bakır birikimidir. Hastalığın erken dönemlerinde bulunmayabilir, ama nörolojik formlu her Wilson hastasında bulunur. Çoğu K-F halkaları çıplak gözle görülebilir, ama bazılarını göstermede yarı lamba muayenesine gereksinim duyulur.

– **Psikiyatrik hastalık**

Hastaların hemen hepsinde ergenlik dönemi davranış bozuklukları, anksiyete, histeri veya manik depresif veya şizoaffektif hastalıklar gibi bazı form psikiyatrik bozukluklar görülebilir.

– **Hematolojik hastalık**

Hastaların az bir bölümünde, Wilson hastalığı geçici bir sarılık ile birlikte Coombs-negatif hemolitik anemi olarak ortaya çıkabilir. Hemoliz, hepatoselüler nekroz sırasında, nekrotik hepatositlerden bakırın dolaşıma ani salınımı ile olur. Bu etki kanda seruloplazmine bağlı olmayan bakır düzeyinde ve idrarla atılan bakır miktarında belirgin artış ile gösterilir. Portal hipertansiyon ve splenomegali ile hipersplenizm, trombositopeni ve pansitopeniye neden olabilir. İlerlemiş karaciğer hastalığı da pıhtılaşma faktörlerinde yetersizlik ve kanama ile sonlanabilir.

– **Böbrek hastalığı**

Böbrek bozuklukları, böbrek parankiminde bakırın birikimi sonucu gelişebilir. Bu bozukluklar, azalan glomerüler filtrasyon hızı sonucu böbrek yetmezliği gelişiminden, Fanconi sendromunu taklit eden proksimal tübüler defekt, renal tübüler asidoz, proteinüri ve mikroskopik hematüriye kadar değişebilir.

– **Kemik ve eklem hastalığı**

Özellikle Fanconi sendromlu hastalarda, renal kalsiyum kaybı, osteomalazi veya renal tübüler asidoz, kemik rezorbsiyonunda artış meydana gelir ve kemik kütlelerinde kayba neden olur. Osteoartrit ve kemik kırıkları sıktır.

• **Tanı**

– **Serum seruloplazmin düzeyi:** Wilson hastalarının %95'inde serum seruloplazmin düzeyi 20 mg/dL'den azdır. Heterozigotların yaklaşık %20'sinde de azalmış düzeylere rastlanır. Seruloplazmin yetersizliği Wilson hastalığı tanısı için yeterli değildir. Fulminan hepatitli

hastalarda ve sadece hepatik hastalık ile prezente olan hastaların %15'inde, inflamasyon ile akut faz reaktanı bir protein olan seruloplazminin düzeyi %20-30 mg/dL bulunur. Hiposeruloplazminemi nefrotik sendrom, protein kaydettiren enteropati veya malabsorpsiyonda da görülebilir; bu durumlar kolaylıkla Wilson hastalığından ayrılabilir.

– **Serum bakırı:** Seruloplazmin kanda başlıca bakır taşıyan protein olduğundan, total bakır düzeyi sıklıkla Wilson hastalığında azalır, ama serbest bakır yükselir ve bu durum çeşitli dokularda aşırı bakır birikiminden sorumludur. Serum serbest bakır düzeyi Wilson hastalığının başlangıç tanısı için en güvenli bulgu olarak bildirilir. Bu değer, total bakır düzeyi ve seruloplazmine bağlı bakır miktarı (1 mg seruloplazmin için 0.047 mmol bakır) arasındaki fark olarak hesaplanır.

– **İdrar bakır atılımı:** Serum serbest bakırının hemen hepsi böbreklerden atılır ve bu Wilson hastalığında artan idrar bakır atılımını izah eder. Çoğu hasta günde 1.6 mmol'den fazla idrar bakır atılımına sahiptir. Ancak, idrar bakır düzeyi sıklıkla siroz, kronik aktif hepatit veya kolestazda da artar.

– **Karaciğer biyopsisi:** Histolojik yapıyı ve karaciğer bakır yoğunluğunu değerlendirmek için yapılır. Karaciğer bakır yoğunluğu 250 mcg/g'dan fazladır. Primer veya sekonder biliyer siroz ve uzun süreli safra yolu obstrüksiyonu, bakırın safraya atılımını etkileyerek belirgin karaciğer bakır yoğunluğuna neden olur. Ancak bu hastalar yüksek seruloplazmin düzeylerine sahiptir.

– **K-F halkası:** Nörolojik bulgulu her Wilson hastalığı hastasında görülür, ancak yalnızca karaciğer hastalığı olanlarda bulunmayabilir. Eğer çıplak gözle görülmezse yarı lamba ile muayene yapılmalıdır.

– Diğer testler

Fulminan hepatit ile prezente olan Wilson hastalığı'nda, uyumsuz bir şekilde düşük serum alkalin fosfataz düzeyi ve sarılık ile uyumlu orta dereceli aminotransferaz yüksekliği ve hepatik nekrozun klinik ve histolojik bulgularının birlikte olması Wilson hastalığını düşündürür. Serum alkalin fosfatazın serum total bilirubine oranı da kullanılabilir. Tamı konulan her hastanın varsa bütün kardeşleri, Wilson hastalığı açısından araştırılmalıdır.

• Tedavi

Tedavi edilmeyen Wilson hastalığı karaciğer, beyin ve böbreklerde ilerleyici hasar yapar. 1940'lara kadar, hastalar genellikle 30 yaşlara gelmeden kaybedilirdi. Prognoz 1950'lilerde bakır bağlayan ajan, D-penisilaminin kullanılmasından sonra giderek iyileşti. Wilson hastalığının tanısının doğru konulması, hastalar ömür boyu tedavide kalacakları için oldukça önemlidir.

– **Diyet:** Bakırın diyetle alınması günde 1.0 mg'dan daha az olmalıdır. Sakatat, kabuklu deniz ürünleri, kuru bezelye, fasulye, buğday ve çikolata gibi bakırdan zengin gıdalardan kaçınılmalıdır.

– **D-penisilamin:** Wilson hastalığının her döneminde kullanan ilk oral ilaçtır. Penisilamin bakır gibi ağır metalleri bağlar ve idrarla atılımını kolaylaştırır, böylece bakır dokularda plazmayla yer değiştirir. Antiinflamatuvar ve kollajen sentezi ve fibroz ile de etkileşebilir. Günde 25 mg piridoksin, zayıf antipiridoksin etkisini kompanse etmek için verilir. Günlük dozu 0.75-2.00 g'dır (per oral). Tedavinin etkinliği serbest bakır düzeyi ile takip edilir ki, serbest bakır düzeyi 1.6 mmol/L olmalıdır. Tedavinin erken başlanması ile daha iyi sonuçlar alınır. Histolojik

bozukluklar ve bazı bulgular geriye döner, ancak siroz, portal hipertansiyon ile distoni, rijidite, dizartri ve demans gibi nörolojik bozukluklar geriye dönmeyebilir.

D-penisilamin tedavisinin başlanmasından sonra haftalar içinde %20'ye varan oranda hastalarda alerjik reaksiyonlar gözlenir. Bunlar ateş, raş, lenfadenomegali, polinöropati, lökopeni ve trombositopenidir. Dozun azaltılması veya D-penisilamin tedavisinin kısa süreli kesilmesini müteakip tedaviye yavaş artırılan dozlarla başlanması, genellikle bu tip yan etkilerin üstesinden gelmede başarılıdır. Lupus, nefrotik sendrom veya ağır artrit gibi şiddetli D-penisilamin toksisitesi %5-10 hastada görülür, bu durumda diğer bir bağlayıcı ajan, trientin dihidroklorid kullanılabilir.

– **Trientin dihidroklorid:** Wilson hastalığının tedavisinde kullanılan bağlayıcı ve kupriüretik diğer bir ajandır. Kupriüretik etkisi D-penisilamininden daha azdır, ama klinik etkinliği benzerdir. Genellikle başlangıç dozu erişkinde bölünmüş dozlar halinde 750-1.500 mg'dır ve idame dozu da 750-1.000 mg'dır. Trientin dihidrokloridin D-penisilamine göre daha güvenli profili vardır. Alerjik reaksiyonlar tarif edilmemiştir. Geriye dönüşümlü sideroblastik anemi ve kemik iliği toksisitesi, aşırı tedavi sonucu olan bakır yetersizliğine bağlı görülebilmektedir. Daha iyi güvenli profili nedeniyle günümüzde Wilson hastalığının tedavisinde seçilecek ilaçtır. D-penisilamin ve trientin dihidrokloridin her ikisinde gebelikte tedaviye kesilmeden devam edilmelidir. D-penisilamin ve trientin dihidrokloridin her ikisinin uyumsuzluk nedeniyle kesilmesi, sıklıkla bulguların tekrarlamasına veya fulminan hepatite neden olabilir.

– **Oral çinko:** Oral yolla günde 3 kez (tid.) 200-300 mg alınan çinko sülfat, özellikle kupriüretik tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, Wilson hastalığı tedavisinde etkilidir. Oral olarak alınan çinko intestinal metallothionein sentezini artırır, böylece epitelyal hücrelerde bakır bağlama kapasitesi artar ve metal intestinal mukozada hapsedilir, sonuçta sistemik emilim önlenmiş olur. Ek olarak, çinkonun hepatositlerde metallothioneini artırıp, böylece bakırın toksik etkilerini azaltarak, koruyucu etkisi de bulunabilir. Bazı hastalarda, yüksek doz bakır baş ağrısı, karın krampları, mide tahrişi ve iştah kaybına neden olabilir.

Çinko semptomatik hastalarda tek ajan olarak başlangıç tedavisinde önerilmemelidir, ama negatif bakır dengesini korumak için, idame tedavisinde bölünmüş dozlar halinde, her gün 150 mg önerilir. Çinko asetat, çinko klorid veya sülfattan daha iyi tolere edilir.

– **Tetratıyomolibdat:** Sıkı, metabolik olarak inert, bağlanma ile metali tutarak bakırın emilimini engellediği düşünülen bir ajandır, penisilamini tolere edemeyen az sayıdaki hastada kullanılmıştır. Bu ajanın terapötik rolü araştırılmalıdır.

• Takip

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla periyodik fizik muayene, K-F halkalarının kaybolduğunu belirlemek için korneanın yarıq lamba incelemesi ve 24 saatlik idrar atılımının ve serum serbest bakır düzeyinin ölçülmesi gereklidir. Belirgin klinik iyileşme tedavi kesintisiz devam ettiğinde ancak 6-12 ay sonra görülebilir. Karaciğer transplantasyonu fulminan hepatitli veya Wilson hastalığına bağlı geriye dönüşümsüz karaciğer yetmezlikli hastalarda hayat kurtaran bir girişimdir. Metabolik bozukluk geriye döner ise hastalık kür ile iyileşebilir. Karaciğer transplantasyonunu izleyen bir yıllık yaşam, günümüzde yaklaşık %80'dir.

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Karaciğerin genetik olarak görülen metabolik bir hastalığıdır. 14. kromozomun uzun kolunda (14q31-32) mutasyon mevcuttur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Prevalansı; Kuzey Avrupa, Portekiz ve İspanya'da yüksektir. Homozigot eksikliğin insidansı 1/1.500 civarında görülür. Alfa-1 antitripsin (A1AT) aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Serum proteaz kapasitesinin ve elektroforezdeki alfa-1 bandının da %90'ından sorumludur.

• Klinik manifestasyonları

Hastalık akciğerlerde, erken başlangıçlı idiyopatik panasiner amfizem yapabilir. İdiyopatik bronşiyektazilerde düşünülmelidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına neden olabilir. Karaciğerde ise portal hipertansiyon, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya neden olabilir. Ayrıca nekrotizan pannikülit ve c-ANCA (+) vaskülitte de neden olabilir.

• Tanı

Serum A1AT düzeyi tayini, A1AT fenotip tayini ve karaciğer biyopsinde PAS (+) diastaza rezistans globüller görülmesi ile tanı konur.

• Tedavi

Karaciğer tutulumunda transplantasyon ve destekleyici tedavi dışında bugün için geçerli bir tedavisi yoktur. Pürifiye A1AT kullanımı akciğer tutulumunda etkili olabilir. İlerlemiş vakalarda hem karaciğer hem de akciğer transplantasyonu gerekebilir. Gen tedavisi ve hepatosit nakli üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XV: long-term follow-up studies. J Lab Clin Med. 1998;132:264.
2. Brewer GI, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. Hepatology. 2000;31:304.
3. Eghtesad B, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single center experience. Liver Transplant Surg. 1999;5:467.
4. Fleming RE, Britton RS, Waheed A, et al. Pathogenesis of HHC. Clin Liver Dis. 2004;8:755.
5. Galhenage SP, Viiala CH, Olynyk JK. Screening for haemochromatosis: Patients with liver disease, families, and populations. Curr Gastroenterol Rep. 2004;6:44.
6. Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemachromatosis: Updatefor 2003. J Hepatol. 2003;38(suppl 1):S14.
7. Perlmutter DH. Alpha-1 antiyrypsin deficiency. In: Schiff ER, Sorrel MF, Madrey WC, eds. Schiiff's Diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1207.
8. Santos EE, et al. Succesful medical treatment of severely decompansated Wilson's Disease. J Pediatrics. 1996;128:285.
9. Schilsky ML, et al. Wilson's disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Disease of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999:1091.

10. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: What are the roles of penicillamine, trientine, zinc supplementation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3:54.
11. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:304.
12. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1995;22:514.

110. BÖLÜM

NONALKOLİK STEATOHEPATİT

Dr. Selim Gürel

GİRİŞ

Nonalkolik steatohepatit (NASH), son yıllarda gittikçe artan sıklıkta görülmeye başlanmıştır. NASH, önceleri karaciğer yağlanması ile başlayan ve yıllar içerisinde kronik hepatite yol açarak tedavi ve önlem alınmadığı takdirde siroza ve hatta hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilen alkol alımıyla ilgisi olmayan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Özellikle sedanter yaşam ve batı tipi beslenme ile kilo alımının artması ile daha sık görülmektedir.

ETİYOLOJİ

Hastalığın gelişmesinde sorumlu olan başlıca risk faktörleri arasında metabolik nedenler olarak; obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemiler sayılabilir. Bazı cerrahi girişimlerde; gastropласти, jejunal by-pass, uzun ince barsak rezeksiyonları ve biliopankreatik rezeksiyonlar sayılabilir. Ayrıca bazı ilaçlara bağlı olarak da NASH gelişebilir (örneğin; amiodaron, glukokortikoidler, tamoksifen, sentetik östrojenler gibi).

PATOJENEZ

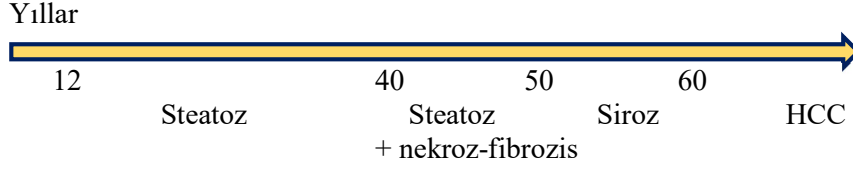
Hastalığın patojenezi multifaktöriyeldir. Genellikle karaciğere gelen aşırı serbest yağ asitleri, karaciğerde serbest yağ asitlerinin sentezinde artış, yağ asitlerinin beta oksidasyonunda azalma, VLDL yapımında ve sekresyonunda azalma hastalığın ortaya çıkmasında sorumlu olan başlıca mekanizmalardır. Hastalık kadınlarda daha sık görülür. Daha çok 40-60 yaş arasındaki kişilerde görülmektedir. Bazı klinik tablolar NASH ile birlikte görülebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Nonalkolik steatohepatit ile birlikte görülebilen klinik tablolar

- Obezite (%50-100)
- Diabetes mellitus tip 2 (%5-50)
- Hiperlipidemi (%20-75)
- Obezite nedeniyle yapılan jejunoileal by-pass
- İlaçlara bağlı (amiodaron, tamoksifen, steroidler gibi)
- Hızlı kilo alma veya verme
- Kalıtsal metabolik karaciğer hastalıkları

KLİNİK

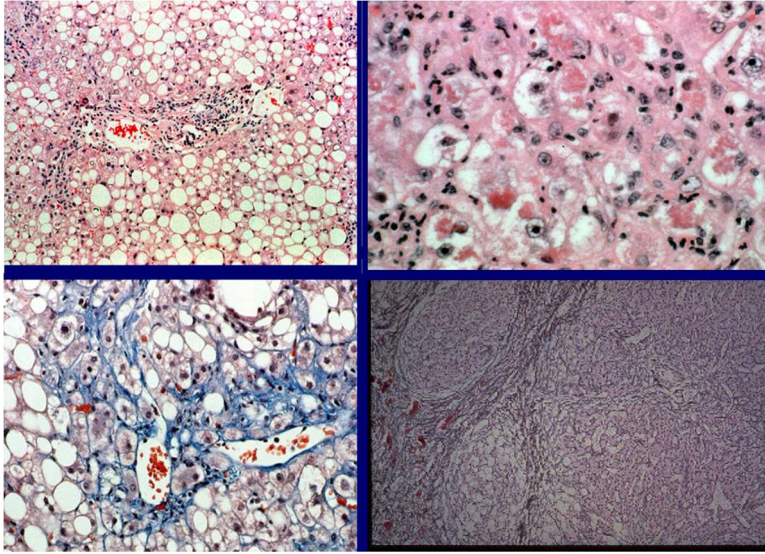
NASH adolesan ve erişkinlerde gözlenebilir. Hastalık genellikle asemptomatik seyreder. Halsizlik, yorgunluk ve sağ hipokondriumda ağrı gibi bulgular olabilir. Hastalığın doğal seyri Şekil 1'de gösterilmiştir. NASH adolesan ve erişkinlerde gözlenebilir.



Şekil 1. Nonalkolik steatohepatitin doğal seyri.

TANI

Hastalarda genellikle normalin 2-3 katı kadar olan transaminaz yükseklikleri en sık görülen laboratuvar anormalliğidir. Daha az sıklıkta ALP ve GGT yükseklikleride görülebilir. Ayrıca hastalarda kolesterol ve trigliserid yükseklikleri görülebilir. Hastalığın evresi arttıkça albüminde azalma, bilirubinlerde yükselme ve gittikçe siroz gelişen olgularda sitopeniler görülebilmektedir. Tanıda ultrasonografi (USG) en çok kullanılan tetkik yöntemlerinden birisidir. USG’de karaciğer ekojenitesinde artış, bilgisayarlı tomografide (BT) karaciğer dansitesinde azalma görülmektedir. Karaciğer biyopsisi tanı ve hastalığın bulunduğu dönemi gösterme açısından altın standarttır. Patolojik olarak; steatozis, kronik hepatit bulguları ve fibrozis gelişmesi görülür. Karaciğer yağlanması genellikle makroveziküler olup yağlı dejenerasyon difüz veya fokal olabilir. Portal ve periportal inflamasyon genellikle sentrilobülerdir (Resim 1).



Resim 1. Nonalkolik steatohepatitte patolojik bulgular

Karaciğer biyopsisinde yağlanma ile birlikte inflamasyon ve fibrozis yoksa hastalık benign seyreder ancak yağlanma ile birlikte inflamasyon ve fibrozis varsa hastalık yavaş yavaş siroza ilerleyebilir.

TEDAVİ

Tedavide temel prensip hastalığın gelişmesindeki altta yatan etiyolojik faktörü bulup ona göre tedavi planlamaktır. Altta yatan neden obezite ise mutlaka bilinçli bir şekilde kilo vermek gereklidir. Hızlı ve kısa sürede aşırı kilo vermek hastalığı daha da kötüleştirebilir.

Hiperlipidemisi ve/veya diabetes mellitusu olan hastaların bunlara yönelik ilaç tedavileri ile iyi kontrol edilmeleri, NASH tedavisinin de başarılı olmasını sağlayabilir. Bugüne kadar birçok ilaç (ursodeoksikolik asit, metformin, vitamin E, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, selektif cox-2 inhibitörleri [coxib] gibi daha birçok ajan) tedavide denenmiş olup bugün için kesin bir ilaç tedavisi ne yazık ki henüz mümkün değildir. Ancak yeni ilaçlar ile birçok klinik çalışma mevcut olup umut verici sonuçlar beklenmektedir. Günümüzde en geçerli tedavi yöntemi iyi planlanmış kontrollü bir diyet ve egzersizdir.

KAYNAKLAR

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMra011775.
2. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2467-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x.
3. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histologic lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467-74.
4. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):2042-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07659.x.
5. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361-73. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.
6. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12(5):398-403. doi: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00450.x.
7. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2000;26(2):98-106.
8. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2001;121(3):710-23. doi: 10.1053/gast.2001.27126.
9. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch.* 2004;444(1):3-12. doi: 10.1007/s00428-003-0943-7.

111. BÖLÜM

KARACİĞER SİROZU

Dr. M. Enver Dolar

GİRİŞ

Karaciğer organizmanın en büyük parankimal organı olup pek çok hayati fonksiyonu vardır (Tablo 1). Bu; sindirim, metabolik ve hematolojik fonksiyonların hemen hepsi yaşamın devam etmesi için gereklidir. Bu fonksiyonların azalması veya bozulması değişik klinik bulgu ve semptomların ortaya çıkmasına yol açar.

Tablo 1. Karaciğerin fonksiyonları

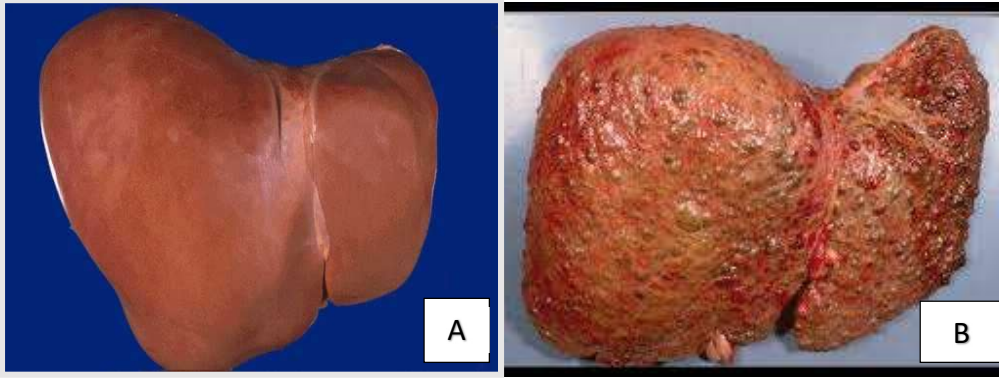
A-Sentez
1. Protein (albümin vb.) 2. Pıhtılaşma faktörleri I. Vitamin K'ya bağlı faktörler (II, VII, IX, X) II. Vitamin K-bağlı olmayan faktörler (V, XI, XII, XIII ve fibrinogen)
3. Karbohidratlar, lipidler, lipoproteinler, kolesterol
4. Safra: Kolesterol+phospholipidler+bilirubin+safra asitleri
5. Safra asitleri ve tuzları
B-Sekresyon
1. Safra ve safra asitleri
C-Ekskresyon ve detoksifikasyon
1. Safra, bilirubin, ilaç, toksinler, amonyum vb.
D-Depo
1. Karbonhidratlar, lipidler, vitaminler, mineraller (demir, bakır vb.)

KARACİĞER SİROZU

• Tanım

Bu hastalık ilk defa, 1826 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır. “Siroz” kelimesi, Yunanca’da *scirrhos* (katı bir çeşit ur) kelimesinden gelmekte olup, otopside karaciğer yüzeyinin portakal veya açık kahverengi tonunu için kullanılmıştır.

Tanım olarak Karaciğer yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (Resim 1).



Resim 1. Normal (A) ve sirotik (B) karaciğerde meydana gelen morfolojik değişiklikler.

Karaciğer sirozu oluşması, uzun zaman ve yıllar gerekir. Örneğin, HCV'ye bağlı karaciğer sirozunun gelişmesi için bazen 30-40 yıl gerekebilir. Karaciğer'de oluşan hasar ve diğer olaylar, fibroze neden olur, fibrozis ise karaciğer'de ekstraselüler matriks komponentlerinde (kollajen, glikoprotein, proteoglikanlar) aşırı birikme olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer sirozunda histolojik bulgular ile klinik tablo arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur. Bazı sirotik hastalar tamamen asemptomatik olup, normale yakın bir yaşam sürerken, bazılarında şiddetli son dönem karaciğer hastalığı bulguları ve yaşam süresinde kısalma olabilmektedir.

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılabilir (Tablo 2). Günümüzde klinik uygulamalarda etiyojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

Tablo 2. Sirozun sınıflaması

A-Morfolojik
1. Makronodüler siroz
2. Mikronodüler siroz
3. Karışık (mikst) siroz
B-Fonksiyonel
1. Aktif siroz
2. İnaktif siroz
C-Klinik evreye göre
1. Kompanze siroz
2. Dekompanze siroz
D-Etiyojik

• Prevalans ve epidemiyoloji

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sebep Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması iken ülkemizde ve dünyanın diğer birçok bölgesinde ise önemli bir toplum sağlığı problemi olan viral hepatitlerdir. HBV ve HCV'ye bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeni ile ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. Özellikle ülkemizde her yıl 200.000 HBV enfeksiyonu gelişmekte olup, seropozitive oranı %25-60 arasındadır. Ülkemiz nüfusunun %4-5'ini teşkil eden yaklaşık 3 milyon kişinin kronik HBV taşıyıcısı olduğu ve bu taşıyıcıların dörtte birinin uzun vadede sirozdan ve karaciğer kanserinden ölmeye aday kişiler olması hastalığın önemini bir kat daha arttırmaktadır. Siroz mortalite ve morbititesi yüksek bir hastalıktır, dünyada her yıl yaklaşık 1.000.000 ölüme sebep

olur. ABD’de ölüm hızı 9.7/100.000 /yıl dır ve 12. en sık ölüm sebebidir (2011). ABD’de yılda 360.000 hastane yatışı var ve 18.000 kişi nakil bekleme sırasındadır.

Kronik viral hepatitlerin sebep olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir; alkolik siroz; 3.000/10⁶ (Fransa’da), alfa-antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya’da), hemokromatozise bağlı siroz; 1.000/10⁶, kriptojenik siroz; 700/10⁶, primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶’dır.

• Etiyoloji

Sirozun etiyojisinde rol oynayan faktörler ülkeden ülkeye değişir. Pek çok kanıtlanmış neden ve bazı nedeni kanıtlanmamış faktörler siroz sebebi olabilir. Ancak günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Siroz etiyojisini

A-Nedeni kanıtlanmış olanlar
1. Kronik hepatitler: viral hepatitler (HBV, HCV, HDV), otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar: primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sekonder biliyer siroz
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar: hemokromatozis, Wilson Hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, herediter tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, herediter hemorajik telenjektazi, abetalipoproteinemi, porfiriya, Byler's hastalığı
5. İlaç ve toksinler: methotrexat, metil dopa, isoniazid, amiodarone, oksifenasetin
6. Yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)
7. Venöz çıkış obstrüksiyonu: Budd-Chiari Sendromu, venooklüzif hastalık
8. Kalp yetmezliği: kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
9. İntestinal by-pass cerrahisi: jejunoileal by-pass, gastroplasti
10. Diğer sebepler: sifiliz, sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış nedenler
1. Viral hepatit G
2. Şistozomiazis
3. Mikotoksinler
4. Malnütrisyon
C-Nedeni bilinmeyenler
1. Kriptojenik (idiyopatik)
2. Indian çocukluk sirozu

Siroz nedenleri içinde bazı hastalıklar klinik pratikte daha sık görülür. Bu etiyojik nedenler Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Sirozun en sık nedenleri

1. Kronik hepatit B veya C (%50)
2. Alkol (%10-15)
3. Biliyer obstrüksiyon (%5-10): konjenital biliyer kistler, biliyer atrezi/neonatal hepatit, kistik fibroz
4. Primer ve sekonder biliyer siroz
5. Hemokromatozis (%5-10)
6. Yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) (%10): obezite, jejunoileal bypass

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C dir. Viral nedenleri kriptojenik, alkolik olgular ve biliyer hastalıklar izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir (Tablo 5).

Tablo 5. Türkiye’de sirozun etiyolojik dağılımı

1. Viral nedenler: %55
- HBV: %46
- HCV: %34
- HDV: %20
2. Kriptojenik: %16
3. Alkolik karaciğer hastalığı: %13
4. Alkol + viral nedenler: %4
5. Diğerler nedenler: %12

• Patoloji

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ doku sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımın bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlama, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür. Ara safhalarda ise daha çok sağ lop küçülürken sol ve kaudat lop büyük kalabilir ve yüzeyi nodüler nedeni ile düzensiz bir şekil alır.

– **Morfolojik özellikler:** Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir;

1. Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm’ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2. Mikronodüler siroz: Genellikle 1cm’den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3. Mikst siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

• Klinik bulgular

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı assit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluştuktan sonra, geç safhalarda etiyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikâyesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etiyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

– **Semptomlar:** Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido

azalması, impotans (erkeklerde), kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstruasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir (Tablo 6). Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobilyaya bağlı olabilir.

Tablo 6. Karaciğer sirozunda semptomlar

1. Sebebi belli olmayan hafif ateş
2. Bulantı ve kusma
3. Ödem
4. Spontan burun veya diş eti kanaması-ekimozlar
5. İştahsızlık
6. Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
7. Libido azalması - impotans (erkeklerde)
8. Kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk
9. Memelerde büyüme (jinekomasti) (erkeklerde)
10. Cinsel davranış değişiklikleri ve libido da azalma (kadınlarda)
11. Kaşıntı
12. Kas krampları
13. Dispne-takipne
14. Kilo kaybı veya kilo artışı

○ **Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük:** Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar (depresyonda ise sabah hissedilen kötülük hali gün boyunca azalır). Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar.

○ **İştahsızlık:** Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozukluklarında iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (assit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir.

○ **Bulantı ve kusma:** Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

○ **Kas krampları:** Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetric özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir. Haftalık intravenöz albümin infüzyonları ile düzelebilir.

○ **Kilo kaybı veya kilo artışı:** Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak azda olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir.

○ **Kaşıntı:** Kolestatik kaynaklı (PBS, PSK, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak

banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki, artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

○ **Ateş:** Sebepi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, post nekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (SBP vb.) söz konusudur.

○ **Dispne ve takipne:** Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında tens assitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

○ **İmpotans ve seksüel disfonksiyon:** Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde nonalkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Hastalığın başlangıcında koitus yaklaşık %30 azalmıştır. Olguların yaklaşık %35'inde cinsel istekte azalma, %25'inde orgazm yokluğu ve %20'sinde dispanü vardır.

– **Fizik bulgular:** Karaciğer sirozu fizik muayene bulgularından zengindir hastanın tepeden tırnağa sistemik olarak tam muayenesi yapılmaz ise pek çok bulgu gözde kaçar. En sık rastlanan muayene bulguları şunlardır; Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adale atrofisi, spider anjiyoma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti (memelerde büyüme), siyanoz, ödem, assit, pigmentasyon ve hipotansiyondur (Tablo 7).

Tablo 7. Karaciğer sirozunda fizik bulgular (periferik bulgular)

1. Dudak çevresinde çatlak
2. Dilde atrofi
3. Solukluk
4. İktter
5. Parotis büyüklüğü
6. Temporal atrofi
7. Ekstremitelerde adale atrofisi
8. Spider anjiyoma
9. Palmar eritem
10. Tenar ve hipotenar atrofi
11. Beyaz tırnak
12. Dupuytren kontraktürü
13. Çomak parmak
14. Testislerde küçülme
15. Erkeklerde jinekomasti
16. Siyanoz
17. Ödem ve assit
18. Pigmentasyon
19. Hipotansiyon
20. Splenomegali
21. Kollateral dolaşım-kaput medusa

- **Spider anjiyoma:** En sık olarak vena kava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, kollar, eller, parmaklar ve toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteiolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulzasyon görülebilir. Arteriyolün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelirler.
- **Palmar eritem:** Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiyoma ile birlikte olabilir. Palmar eriteminde östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.
- **Beyaz tırnak:** Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak uçunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lunulası da kaybolabilir.
- **Çomak parmak:** Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle PBS'de, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.
- **Dupuytren kontraktürü:** Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlu olgularda yaklaşık %33, nonsirotik alkolik karaciğer hastalığı olanlarda %22, kronik alkolizmi olanlarda %28 ve nonalkolik karaciğer hastalığı olan olgularda %6 oranında görülür.
- **Parotis büyümesi:** Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçır ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur.
- **Pigmentasyon ve vitiligo:** PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde difüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo difüz pigmentasyonda daha sıktır.
- **Jinekomasti:** Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.
- **Testiküler atrofi:** Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları ile birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.
- **Kanama ve morarma:** Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti, burun kanaması ve vücutta ciltte morarmalar olabilir.

Klinik bulguları hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diyatezi (burun, dişeti kanaması vb.), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diyabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiyoma), protein metabolizma bozuklukları (adele atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem), hematolojik bozukluklar (anemi) dir. Portal hipertansiyona bağlı olanlar; assit, ödem, splenomegali, özofagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne) (Tablo 8).

Tablo 8. Karaciğer sirozunda fizyopatolojisine göre klinik bulgular

A-Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar
1. Sarılık
2. Hormonal bozukluklar: genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm
3. Deri değişiklikleri: palmar eritem, spider anjiyoma
4- Protein metabolizma bozuklukları: adele atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem
5. Hematolojik bozukluklar: anemi-solukluk, kanama diyatezi (burun, dişeti kanaması vb.)
6. Arteriyel hipotansiyon
B-Portal hipertansiyona bağlı olanlar
1. Assit ve ödem
2. Splenomegali
3. Özofagus varisi ve kollateral dolaşım
4. Pulmoner bozukluklar: siyanoz, dispne, çomak parmak

• Tanı

Karaciğer hastalığı olan hastalar çeşitli semptomlar ve değişik derecelerde bulgularla başvurabilirler. Kişi karaciğer hastalığına ait herhangi bir klinik bulgusu olmadan sadece rastlantısal olarak anormal karaciğer fonksiyon testleri ile karsımıza gelebileceği gibi, akut veya kronik karaciğer hastalığının semptom ve bulguları ile de karşılaşılabiliriz. Bu semptom ve bulguların bazıları karaciğer hastalığı için oldukça özgül iken, bazıları sadece herhangi bir karaciğer hastalığını düşündürebilir veya başka sistemlerdeki hastalığı veya sorunu yansıtabilir. Hastanın hikâyesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir.

• Hikâye

Genel klinik pratikte olduğu gibi hastanın hastalığı hakkında ayrıntılı öykü alınmalıdır. Başvuru semptomları hastadan hastaya oldukça değişiklik gösterebilir. Hekim şimdiki ve geçmişe ait hikayenin tüm yönlerini tespit etmeye çalışmalı, tüm vücut sistemlerine ait semptomların varlığını araştırmalıdır. Geçmiş tıbbi hikaye karaciğer hastalıklarında özellikle önemlidir. Geçirilmiş sarılık öyküsü hepatit, safra kesesi taşları veya konjenital biliyer hastalıklara işaret edebilir. Geçirilmiş cerrahi, diğer medikal durumlar, psikolojik veya psikiyatrik tedaviler ve kan veya kan ürünü transfüzyon hikayesi diğer önemli sorgulanması gereken durumlardır. Aile hikayesinde önemlidir. Pozitif aile hikayesi Wilson hastalığı, genetik hemokromatozis gibi bazı karaciğer hastalıklarının saptanmasında yardımcıdır. Hepatit B gibi enfeksiyöz hastalıklarda da aile hikayesi önemlidir. Birçok ilaç karaciğer disfonksiyonuna veya hastalığına sebep olabilir. Bu nedenle dikkatli bir ilaç öyküsü alınması önemlidir. Örneğin; uzun süre amiodarone, isoniazid veya metotreksat kullanan hastalarda hepatik disfonksiyon gelişebilir. İntravenöz uyuşturucu kullanımı, alkol tüketimi, cinsel ilişki, yurtdışı seyahat ve meslek (endüstriyel kimyasallara ve toksinlere maruziyet açısından) mutlaka sorgulanmalıdır.

• Fizik muayene

Hastanın değerlendirilmesinde ayrıntılı öykü ile beraber önemli fizik bulguların varlığının ya da yokluğunun değerlendirilmesi de önemlidir. Karaciğer hastalıklarında bulunan fizik bulgular oldukça spesifik olabildiği gibi, birçok hastalıkta gözüken nonspesifik bulgular da saptanabilir. Örneğin, Wilson hastalığındaki Kayser-Fleischer (K-F) halkası oldukça spesifik bir bulgu iken,

parmaklarda çomaklaşma, spider anjiyoma gibi bulgular ise nonspesifik olup başka hastalıklarda da görülebilir. Hepatik ensefalopatide gözükten flapping tremor gibi bazı bulgular ise komplikasyonlarla ve dolayısıyla prognoz ile ilişkilidir.

Genel değerlendirmede hastanın genel vücut yapısına bakılmalıdır. Kaslarda zayıflama, yağ birikimlerinin kaybı ve derinin incilmesi malnütrisyonun göstergeleridir ve kronik karaciğer hastalığı ilerledikçe ortaya çıkar. Sıvı retansiyonunun başlamasıyla bu bulgular maskelenebilir. İnce zayıf göğüs duvarı ile birlikte assit nedeniyle distansiyon oluşmuş karın belirgin bir zıtlık gösterir. Karaciğer sirozunun tanısında izlenecek tanı aşamaları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Tanı araçları

1. Hikâye
2. Fizik muayene
3. Kan muayenesi: tam kan sayımı ve biyokimyasal testler
4. İdrar muayenesi
5. Görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRG)
6. Karaciğer biyopsisi (histopatolojik inceleme)

• Kan muayenesi

– **Tam kan sayımı:** Hastalarda anemi, lökopeni, trombositopeni veya bistopeni veya pansitopeni olabilir. Sirozlu hastaların %75’inde anemi görülür. Anemi, zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşikar kanamalara, hemolize ve çeşitli tipte besin ve vitamin eksikliğine bağlı (folat, vitamin B12) olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir. Ancak çoğunlukla, kronik hastalık anemilerinde görülen normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artma olabilir. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. Hipersplenizm ayrıca anemiye arttırıcı etkisi vardır. Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilir. Bunun sebebi muhtemelen karaciğerde sentez edilen ve trombositler için büyüme faktörü olan trombopetin isimli maddenin yetersiz yapımına bağlı eksikliğidir. Bunlarda kemik iliği normoblastiktir, nadir olarak makroblastik olabilir. Trombosit sayısı $100,000/mm^3$ seviyesinin altında ise sirozun varlığı için gösterge olabilir. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle makrositer tipte anemi görülebilir.

FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanının da (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Kantitatif olarak faktör tayini bazı özel durumlarda yapılabilir ise (özellikle FV) yararlıdır.

– **Biyokimyasal testler:** Hastalığın evresine ve etiyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT normal veya yükselmiş olabilir. Bilirubin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Bu etiyolojilerin dışında şayet bilirubin yüksek tespit edilirse sirozun aktif olduğunu gösterir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjüge bilirubin olmak üzere, total bilirubin %2-8 mg/dL arasında artar. Daha yüksek bilirubin değerlerine ender rastlanır. AST ve ALT düzeyleri olguların bir

bölümünde normaldir. AST ve ALT aktif sirozda yüksektir. Ancak bu artış, nadiren 300 IU/mL'den fazladır. Serum alkalin fosfataz düzeyi çoğu olguda normaldir. Bazı hastalarda hafif yükselmeler görülür. Ancak genelde normalin iki katını aşmaz. Gama glutamil transferaz özellikle, alkolik sirozlularda yüksektir.

Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren, diğer bir parametre olan serum albümin düzeyi azalmış ve karaciğer dışı RES'de yapılan gama globulinler artmıştır. Normalde yaklaşık 1 olan *Albümin/Globulin* oranı ters döner. Protein elektroforezinde de albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur (geniş tabanlı bir poliklonal gamopati örneği). Alkolik ve kriptojenik sirozlarda, genelde immün globulinler artar. Primer biliyer sirozda ise IgM'deki artışı çok belirgindir. Dekompanse siroz hastalarında elektrolitlerden serum sodyum, potasyum ve klor düzeyleri ölçülmelidir. Hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum, su homeostazındaki değişikliklerin sık komplikasyonlarıdır. Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde önemlidir.

Virial hepatit etiyolojisinde rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virüsüne ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Hepatit B için HBsAg, HBV-DNA, hepatit C için anti-HCV, HCV-RNA ve hepatit D için anti-HDV, HDV-RNA bakılmalıdır. Spesifik etiyolojiye yönelik olarak bir takım özel incelemeler yapılabilir. Örneğin Wilson hastalığı için; serum bakır, seruloplazmin, 24 saatlik idrar bakır düzeyleri, hemokromatozis için; serum demir, serum total demir bağlama kapasitesi (STDBK), transferrin satürasyonu, ferritin düzeyi, alfa-1 antitripsin eksikliği için serum A-1AT düzeyi ve otoimmün karaciğer hastalıkları için ANA, SMA, LKM-1, LC-1, SLA, AMA, AMA-M2, ANCA otoantikörleri, serum immünglobulin düzeyleri (IgG, IgM, IgA) ve HLA doku grupları gibi çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. Alfa-fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devam eden bir artış olması, hepatoselüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. (Tablo 10).

Tablo 10. Kan muayenesinde kullanılan yöntemler

1. Hemostaz testleri: PT uzama, PTA azalma, INR uzama, FV düzeyinde azalma
2. Biyokimyasal inceleme: ALT, AST, ALP, GGT, Alb, Glob, A/G, Bilirubin, AFP
3. Protein elektroforezi: Albüminde azalma, gama-globulinde artma
4. Virial hepatit belirteçleri: HBV (HBsAg, HBV-DNA), HCV (anti-HCV, HCV-RNA), HDV (anti-HDV, HDV-RNA),
5. Tam idrar muayenesi: Bilirubin ve ürobilinojen
6. Özel incelemeler: serum bakır, seruloplazmin, idrar bakır düzeyleri, serum demir, serum TDBK, transferrin satürasyonu, ferritin düzeyi, serum A-1AT düzeyi, otoantikörler (ANA, SMA, LKM-1, LC-1, SLA, AMA, AMA-M2, ANCA), serum immünglobulin düzeyleri (IgG, IgM, IgA), HLA doku grupları

Bazı özel durumlarda ve karaciğer nakli öncesi karaciğer rezervini gösteren testler; galaktoz eliminasyon testi, aminoprin solunum testi yapılabilir.

– **İdrar muayenesi:** Ürobilinojen miktarının arttığı saptanır. Genellikle bilirubinüri saptanır. Özellikle, dekompanse sirozlu olgularda, idrarla sodyum atılımı azalır. Günde 4mEq'dan az olması prognozun kötü olduğunu gösterir.

Son zamanlarda karabiner sirozunda fibrozisi değerlendirmek için bazı noninvazif testler tarif edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Noninvazif testler

- AST/ALT >1
- APRI (AST/Platelet Ratio İndeksi): Hasta AST (IU/L)/ULN ASTx100/Trombosit sayısı (10⁹/L)
- Fibrozis-4 (FİB-4)

Kronik hepatit olgularının %10'unda ve karaciğer siroz olgularının %70'inde AST/ALT >1'dir. Hasta AST (IU/L)/ULN ASTx100/trombosit sayısı (10⁹/L) formülü ile hesaplanır. APRI >1 ise siroz için sensitivite %76 ve spesifite %72'dir. APRI >0.7 ise hepatik fibrozis için sensitivite %77 ve spesifite %72'dir. Fibrozis-4 (FİB-4), aşağıdaki formülü ile hesaplanır. FİB-4 <1.45 ise ileri fibrozis-siroz için sensitivite %81, negatif prediktif değeri %90; FİB-4 >3.25 ise ileri fibrozis-siroz için spesifite %97 ve pozitif prediktif değeri %65'tir ve FİB-4 1.45-3.25 ise hastaların %86'ında ileri fibrozis-siroz tanısı konabilir.

$$\text{Fibrozis-4 (FİB-4)} = \text{Hasta yaş (yıl)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}$$

• Görüntüleme Yöntemleri

Karın içi organları ve özellikle karaciğer, dalak ve portal sistemde meydana gelen morfolojik değişiklikleri ve vasküler yapıları değerlendirmek için değişik görüntüleme yöntemleri kullanılır.

– **Ultrasonografi (USG):** Her yerde uygulanabilen ucuz ve noninvazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ, sol lop oranında sol lop lehine bozulma, sol lop açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve assit görülür (Tablo 12). US tek başına siroz tanısını koydurmaz ama kronik bir karaciğer hastalığı hakkında çok değerli bilgiler verir. Doppler USG'de portal sistem ve hepatik arter ve venleri değerlendirmek amacı ile kullanılır ve vasküler hemodinami hakkında çok değerli bilgiler sağlar.

Tablo 12. Karaciğer sirozunda ultrasonografi bulguları

1. Karaciğerin küçülmesi ya da atrofisi, sağ/sol lop oranının değişmesi
2. Karaciğer ekosunda artma, kabalaşma, rejenerasyon nodülleri
3. Karaciğer kapsül yüzeyinin düzensizliği
4. Karaciğer kenarının ve sol lop açısının küntleşmesi
5. Karaciğer ile diyafragma arası mesafenin artması
6. Karaciğer içi hepatik ve portal ven dallarının düzensizliği ve periferik ince ven dallarının görülmemesi
7. Vena portanın belirgin genişlemesi, göbek veninin görülmesi ve koroner venlerin genişlemesi
8. Splenik venin genişlemesi ve splenomegali
9. Assitin varlığı

- **Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** USG'ye göre daha sofistike yöntemler olup ancak USG'de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Konvansiyonel yöntemlerden ziyade dinamik bifazik veya trifazik spiral BT, hepatosit spesifik kontrastlı BT ve kontrastlı dinamik MRG yöntemlerinin duyalılıkları hem karaciğer parankimini hem yer kaplayan lezyonları hemde vasküler yapıları değerlendirmek için çok daha yüksektirler.
- **Özofagogastroduodenoskopi:** Üst sindirim sistemi endoskopik incelemeleri özofagus ve mide varisleri ve hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı sirozlarda hem kanama nedeninin araştırılmasında hemde tedavilerinde yararlıdır.

• Histopatolojik tanı

- **Karaciğer biyopsi:** En önemli tanı metodudur ve siroz tanısını koymada en kesin yöntemdir. Etiyolojide rol oynayan etken hakkında bilgi sağlayabilir. Perkütan yapılabileceği gibi laparoskopi eşliğinde veya transvenöz intrahepatik de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

• Prognoz

Prognoz; etiyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Sarılık, assit ve gastrointestinal sistem kanaması olmayan alkolik sirozda 5 yıllık sağkalım oranı %90 kadar yüksek ve ensefalopati gelişmiş alkolik sirozda ise 5 yıllık sağkalım %0 gibi düşük olabilir. Ancak genel olarak dekompanze sirozda (assit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7-20 arasındadır. Kompanze sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Çoğunluğunu viral orjinli siroz hastalarının oluşturduğu bir çalışmada 6 yıllık sağkalım kompanze grupta yaklaşık %55, dekompanze grupta ise %20 bulunmuştur. Başka bir çalışmada da HBV'ye bağlı sirozlu olgularda dekompanzasyon olasılığı 5 yılda %23 ve ilk dekompanzasyondan sonra 5 yıllık sağkalım %35 olarak bildirilmiştir.

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın uzun dönem prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 13). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise evre Child A, 7-9 ise evre Child B ve 10-15 arasında ise evre Child C olarak yorumlanır.

Tablo 13. Modifiye "Child-Pugh" sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Assit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)*	< 2	1
	2-3	2
	>3	3
Albümin (g/dL)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin aktivitesi (%)	> 50	1
	40-50	2
	< 40	3
veya protombin zamanı (sn)	<14	1
	15-17	2
	>17	3

Grup A= 5-6 puan; Grup B= 7-9 puan; Grup C=10-15 puan.

* Primer biliyer sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme: <4 mg/dL (1 puan), 4-10 mg/dL (2 puan), >10 mg/dL (3 puan).

Siroz hastalarında prognozu etkileyen etiyolojik, klinik ve laboratuvar bazı faktörler tanımlanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Prognostik faktörler

A-Etiyolojik
1. Alkolik sirozlularda alkol bırakıldıktan sonraki prognoz, postnekrotik ve kriptojenik tipe göre daha iyidir. Karaciğerin büyük olması prognozun iyi olduğunu gösterir.
B-Klinik göstergeler
1. Tedaviye cevap vermeyen assit ve sarılık 2. Hepatik ensefalopatisinin devamlılık göstermesi 3. Sık nükseden özofagus varis kanamaları 4. Sık spontan bakteriyel peritonit ve enfeksiyon 5. HCC gelişmesi 6. Arteriyel hipotansiyon 7. Gebelik (özofagus varis kanamalarını 3. trimesterde kolaylaştırdığı için)
C-Laboratuvar göstergeleri
1. Serum albümin düzeyinin 2.5 gr/dL'nin altında olması 2. PTZ'nin vitamin K tedavisine rağmen 4 sn'den daha uzun olması 3. Serum bilirubin düzeyinin sürekli 3 mg/dL 'nin üzerinde olması 4. Serum Na'nun 120 mEq/L'nin altında olması (diüretik tedavi uygulanmayan hastalarda) 5. Galaktoz metabolizma kapasitesinin düşük olması

Hastalarda erken dönem (3 aylık) prognozu belirlemede MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoru kullanılır. MELD skoru aşağıdaki formül ile hesaplanır. MELD skoru 10-20 puan ise 3 ay sağkalım %95, MELD skoru 20-29 puan ise 3 ay sağkalım %80, MELD skoru 30-39 puan ise 3 ay sağkalım %50 ve MELD skoru >40 puan ise 3 ay sağkalım %30'dur.

$$\text{MELD skoru} = 3.8[\log \text{ serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2[\text{Log INR}] + 9.6[\text{Log serum kreatinin (mg/dL)}] + 6.4[\text{etiyojoloji: kolestatik veya alkolik ise 0, eğer diğeri etiyojolojiler ise 1}]$$

• Komplikasyonlar

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı kanamalar), assit ve spontan assit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit ve ekivalanları), hepatik ensefalopati (hepatik koma), hepaselüler karsinoma (hepatoma), hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, porto-pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar (diyabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), kardiyak komplikasyonlar (sirotik kardiyomiyopati, hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon), hepatik osteodistrofi, musküler komplikasyonlar ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları), nihayet karaciğer yetmezliği tablosu (çoklu organ yetmezliği ile birlikte) (Tablo 15). Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar ayrı bölümler halinde geniş olarak ele alınacaktır.

Tablo 15. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyon: özofagus varis kanamaları, assit
2. Spontan assit enfeksiyonları (bakteriyel peritonit)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatorenal sendrom
5. Hepatopulmoner sendrom
6. Hepatoselüler kanser
7. Hematolojik bozukluklar ve hipersplenizm
8. Enfeksiyonlar
9. Sirotik kardiyomiyopati
10. Hepatik osteodistrofi
11. Musküler komplikasyonlar
12. Endokrin komplikasyonlar
13. Gastrointestinal komplikasyonlar
14. Karaciğer yetmezliği

• Tedavi

Siroz oluştuğundan sonra olay ilerleyici olduğundan amaç hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, mümkünse duraksatmak veya durdurmak ve komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir. Eğer bunlar sağlanabilirse hasta için kabul edilebilir bir yaşam kalitesini sağlanabilir. Yapılacak en akıllıca tedavi siroz oluşmadan önceki evrelerde tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, hepatoselüler karsinom (HCC)

gelişimini önlemek, fibrozisi azaltmak ve karaciğer nakli öncesinde dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reenfeksiyonu önlemektir. Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun irreversibl bir durum olduğuna inanılmaktadır. Ancak spesifik nedene yönelik tedaviler örneğin alkol, toksik madde ve ilaç alımının durdurulması, kronik HBV, HCV ve HDV enfeksiyonlarında antiviral ve interferon tedavileri, otoimmün nedenli olanlarda uygun immünsüpresif tedaviler, Wilson hastalığında spesifik şelasyon tedavileri ve herediter hemokromatozis de flebotomi ve spesifik şelasyon tedavileri ile mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletebilir.

Spesifik nedene yönelik tedaviler dışında hastalarda tedavi büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir. Bu hastalarda kompanse semptomsuz dönemin uzatılmasını sağlayacak, nakil ihtiyacını erteleyebilecek hasta ömrünü uzatabilecek tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır.

Kompense dönemde yeterli ve çeşitli gıdaları içeren bir diyetin alınması ve alkol alımından kaçınılması gereklidir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 1 g protein almak yeterlidir. Ek olarak metionin veya değişik karaciğer koruyucu maddelerin verilmesine gerek yoktur. Tereyağı, diğer yağlar, yumurta, kahve, çukulatanın alınmasının herhangi bir yararı yoktur. Kompanze stabil sirotik hastanın diyetine dallanmış zincirli amino asitlerin eklenmesi endike değildir. Şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda standart diyetin dallanmış zincirli amino asitler ile desteklenmesi, serum albüminini ve Child skorunu iyileştirebilir. Eğer ödem ve asit ile hepatoselüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıkması protein alımının azaltılmasını gerektirir. Portal hipertansiyon ise spesifik tedavi yöntemleri ile tedavi edilir. Karaciğer sirozunun komplikasyonlarının tedavisi ayrı bir bölümde anlatılacaktır. Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatoselüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi hayati öneme sahiptir. 1980'li yılların başlarından itibaren son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde ana yöntem karaciğer nakli olmuştur. Ancak karaciğer nakli halen ülkemizde bazı merkezlerde uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sirotik hastaların büyük bir kısmında karaciğer nakil uygulanamamakta, bu olgulara konvansiyonel, semptomatik tedavi yöntemleri ile yaklaşılmaktadır. Bu hastalarda kompanse, semptomsuz dönemin uzatılmasını sağlayacak, nakil ihtiyacını erteleyebilecek hasta ömrünü uzatabilecek tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır.

– Karaciğer sirozunda antifibrotik tedavi

Karaciğer sirozunun tedavisinde kollajen sentezinin durdurulması, fibrozisi durdurmada önemli rol oynayabilir. Siroz tedavisinde başta kolşisin olmak üzere kortikosteroidler ve D-penisilamin gibi değişik antifibrotik ilaçlar kullanılmıştır.

o *Kolşisin*

Antifibrotik ilaçlar arasında sirozun medikal tedavisinde geniş ölçüde kullanılan kolşisin; kollajen sentezini inhibe ettiği, kollagenaz aktivitesini arttırdığı ve sonuçta fibrozisi azalttığı bilinmektedir. Yapılan klinik bir araştırmada alkolik sirozlu hasta grubuna kolşisini haftada 5 gün 1 mg/gün dozunda verilmiş (kolşisin 0.5 ve 0.6 mg'lık tabletler tarzında, ticari olarak mevcuttur) ve daha az sıklıkta gastrointestinal sistem kanaması ve ensefalopati geliştiğini ve dalak büyüklüğünün azaldığını ancak plasebo alanlarda ise bu etkilerin izlenmediği rapor edilmiştir. Karaciğerin büyüklüğü ve varislerin sıklığının her iki grupta da değişmediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada karaciğer fonksiyonlarının kantitatif ölçümleri ve portal

basıncın direkt olarak ölçümleri yapılmamıştır. Eğer diğer çalışmalar ile de doğrulanır ise en enteresan gözlem kolşisin ile tedavi edilen olgularda gözlenen fibroz doku miktarındaki azalmadır. Bu çalışmada erken alkolik sirozlu birkaç hastada fibrozis tümü ile kaybolmuştur. Kolşisin ile tedavi edilen hastaların 3/4'ü 4.5 yıl yaşar iken, kontrol grubuna ait olguların ancak yarısının bu kadar süre yaşadığı ve kolşisin verilen hastaların hiçbirinde yan etki oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak bu tür gözlemlerin başka araştırmacılar tarafından da doğrulanması gerekir.

○ **Kortikosteroidler**

Antiinflatuvar ilaçlardır ancak bugün bu ilacın siroz tedavisinde yeri yoktur.

○ **D-penisilamin**

Karaciğerde depolanmış bakırı azaltır ve bu özelliğinden dolayı Wilson sirozunun tedavisinde kullanılır. Antiinflatuvar özellikleri vardır ve kollajen olgunlaşmasını bozar. Teorik olarak Penisilamin ekstraselüler sahada kollajen molekülleri arasında çapraz bağların oluşmasını engelleyerek karaciğerde fibrojenezisi azaltır veya durdurur. Bunun sonucunda kollajen fibrilleri daha büyük ölçüde kollagenaz ve diğer proteolitik enzimlere sunulur.

○ **Diğerleri**

Diğer ümit veren antifibrotik ilaçlar içinde pentoxyfillin, silymarin, simvastatin, TGF-Beta ve endotelin antagonistleri, gama interferon, 2-oOxoglutarate analogları ve prostaglandinler ve kollajen sentez inhibitörleri araştırılmakta ve denenmektedir. Deneysel çalışmalarda pek çok madde kollajen yapımını azaltmıştır fakat bu maddelerin pek çoğu patolojik kollajen birikiminin yanı sıra fizyolojik koşullarda oluşan normal kollajen sentezini de engelleme potansiyeline sahiptirler. Bu yola vasküler bütünlüğün devamı ve yara iyileşmesi gibi insanın normal fizyolojik fonksiyonlarını da bozabilirler. Kollajen sentezini bozan ve deneysel modellerde denenen diğer antifibrotik ilaçlar arasında prokollajen mRNA translasyon inhibitörleri ve prokollajen inhibitörleri vardır bu ilaçlar klinik araştırmalarda kullanılmamışlardır. Bu tarzda bir tedavi yaklaşımı için yeni bilgi ve çalışmalara ve gelişmelere ihtiyaç göstermektedir ve gelecekte gündeme girebilir.

– **Karaciğer nakli**

Son dönem hastalar için tek çaredir ve genel olarak nakil için endikasyonlar Tablo 16'da gösterilmiştir. Kronik hepatit B, C ve alkolik siroz en yaygın (%40-50) nakil endikasyonu oluşturan kronik karaciğer hastalıklarıdır. Akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakillerinin yaklaşık %5-6'sını ve hepatik malignite endikasyonların %4-5'ni oluşturur. Kalıtsal metabolik karaciğer hastalığı ve doğuştan hepatosit metabolizma hatası nedeniyle yapılan karaciğer nakli tüm karaciğerin %4'ünden daha azını oluşturur.

Tablo 16. Karaciğer sirozunda nakil endikasyonları

- | |
|---|
| 1. Temel komplikasyonlardan bir veya birden fazlası gelişmiş olan hastalar
- Assit
- Varis kanaması
- Hepatik ensefalopati |
| 2. MELD skoru ≥ 15 olması |

2018 verilerine göre ülkemizde 1.096'sı canlıdan ve 425'i kadavradan olma üzere toplam 1.521 karaciğer nakli yapılmıştır. Nakil yapılan bu hastalarda etiyolojik olarak sırası ile hepatit B, hepatit B+D, kriptojenik siroz, hepatit C ve alkolik siroz en sık endikasyonlardır. Karaciğer

naklinde 5 yıllık sağkalım oranları etiyolojiye göre değişmekte olup %63 ile %79 arasındadır (Tablo 17).

Tablo 17. Erişkin karaciğer nakillerinde sağkalım oranları*

Tanı	Sağkalım		
	1-yıllık	4-yıllık	7-yıllık
Primer sklerozan kolanjit	%91	%84	%78
Primer biliyer siroz	%89	%84	%79
Otoimmün hepatit	%86	%81	%78
Kronik hepatit C	%86	%75	%67
Alkolik karaciğer hastalığı	%85	%76	%63
Kriptojenik siroz	%84	%76	%67
Kronik hepatit B	%83	%71	%63
Malignite	%72	%43	%34

*UNOS veri tabanı 1987-1998 (n = 24,900 hasta).

KAYNAKLAR

1. Alcolardo R, Arthur MJP, Irdale JP: Pathogenesis of liver fibrosis. *Clinical Science*. 1997;92:103-12.
2. Arthur MJ. Collagenases and liver fibrosis. *J Hepatology*. 1995;22:43-8.
3. Arthur MJP. Fibrosis and altered matrix degradation. *Digestion*. 1998;59:376-8.
4. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendation on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*. 1977;31:395.
5. Baggenstoss AH. Morphological features and their usefulness in the diagnosis, prognosis, and management of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*. 1975;4:227.
6. Bannister P, Losowsky MS. Sex hormones and chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 1988;6:258.
7. Benvegno L, Chemello L, Noventa F, et al. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer*. 1998;5:901-9.
8. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4:430.
9. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Changes in laboratory variables with time in cirrhosis: prognostic and therapeutic significance. *Hepatology*. 1985;5:843.
10. Deinstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1995;25:1657-61.
11. Dolar ME. Karaciğer sirozu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi; 2002:343-60.
12. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhosis: clinical aspects. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2.nd ed. New York: Oxford University Press; 1999:629-44.
13. Everson GT, Jensen DM, Craig JR, et al. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C: comparison of response in cirrhotics, or nonfibrotics. *Hepatology*. 1999;1:271-6.

14. Farthing MJG, Green JRB, Edwards CRW, Dawson AM. Progesterone, prolactin, and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut*. 1982;23:276.
15. Friedman SL. The cellular basis of Hepatic Fibrosis-Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med*. 1993;328:1828-35.
16. Friedman SL. Cellular Networks in Hepatic Fibrosis. *Digestion*. 1998;59:368-1.
17. Howdle PD. Clinical evaluation of the patient with liver disease. In: O'Grady J, Lake JR, Howdle PD, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. Mosby Harcourt Publisher; 2000.
18. Gressner AM, Schuppan D. Cellular and molecular pathobiology, pharmacological intervention and biochemical assessment of liver fibrosis. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press: 1999:607-29.
19. Green JRB. Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. *Gut*. 1977;18:843.
20. Greeve M, Ferrell L, Kim M, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: Absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology*. 1993;17:593.
21. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Eng J Med*. 1988;318:1709.
22. Kershenobich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JM, Perez-Tarroy R, Rojkind M. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double blind randomized trial. *Gastroenterology*. 1979;77:532.
23. Liver selective fibrosuppression: a new approach in therapy of liver fibrosis. *J Hepatology*. 1991;13:Suppl3.2.
24. Marchesini G, Zoli M, Angiolini A, et al. Muscle protein breakdown in liver cirrhosis and the role of altered carbohydrate metabolism. *Hepatology*. 1981;1:294.
25. Martini GA. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*. 1975;4:439.
26. Olaso E, Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis. *J Hepatol*. 1998;29(5):836-47.
27. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. *Am J Pathol*. 1977;87:228.
28. Rojkind M, Dunn M A. Hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 1979;76:849.
29. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *British Medical Journal*. 282:263:16.
30. Scheuer PJ. 1970 Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut*. 1981;11:275.
31. Sherlock S, Dooley J. *Hepatic Cirrhosis. Disease of the liver and biliary system*. 11th ed. London Blackwell Scientific Publication; 2002:357-69.
32. Ramadori G, Knittel T, Saile B. Fibrosis and Altered matrix synthesis. *Digestion*. 1998;59:372-5.
33. Rockey DC. The cellular pathogenesis of portal hypertension: Stellate cell contractility, endothelin and nitric oxide. *Hepatology*. 1997;25:2-5.
34. Sarin SK, Chari, Sundaram KR, et al. Young v. adult cirrhotics: a prospective, comparative analysis of the clinical profile, natural course and survival. *Gut*. 1988;29:101.
35. Schuppan D, Strobel D, Hahn EG. Hepatic fibrosis- therapeutic strategies. *Digestion*. 1998;59:385-90.
36. Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 1999;5:743-8.

37. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1996;2:141-7.
38. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis *Hepatology.* 1998;5:1435-40.
39. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data six controlled trials. *Gastroenterology.* 1999;2:408-13.
40. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology.* 1999;6:1870-5.

112. BÖLÜM

KARACİĞER SİROZU KOMPLİKASYONLARI

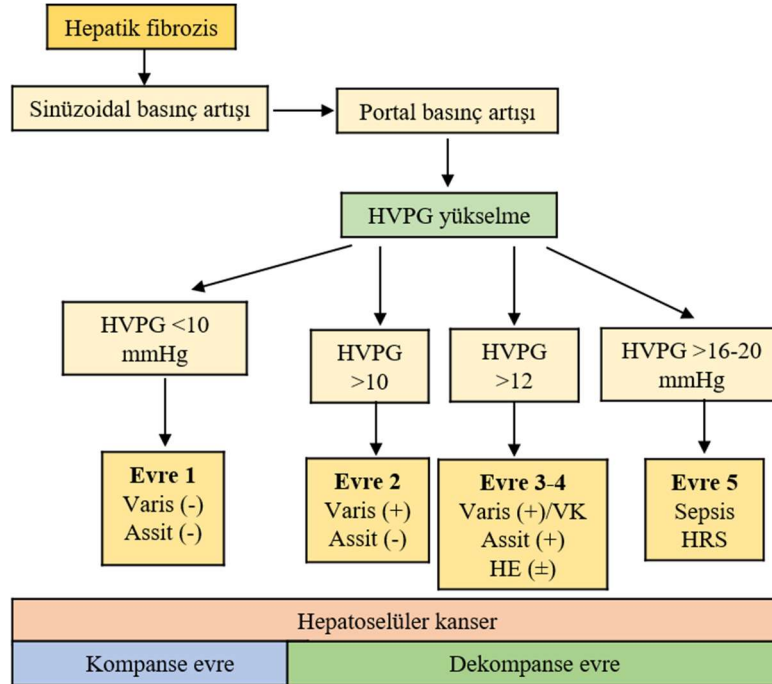
Dr. M. Enver Dolar

GİRİŞ

Karaciğer sirozu progresif bir hastalık olduğu için zaman içinde bazı sistem ve organlarda komplikasyonlar ortaya çıkar (Tablo 1). Komplikasyonların bazıları yaşamı tehdit eder.

Tablo 1. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyon: özofagus varis kanamaları, hepatik assit
2. Spontan assit enfeksiyonları (bakteriyel peritonit)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatorenal sendrom
5. Hepatopulmoner sendrom
6. Hepatoselüler kanser
7. Hematolojik bozukluklar ve hipersplenizm
8. Enfeksiyonlar
9. Sirotik kardiyomiyopati
10. Hepatik osteodistrofi
11. Musküler komplikasyonlar
12. Endokrin komplikasyonlar
13. Gastrointestinal komplikasyonlar
14. Karaciğer yetmezliği



Şekil 1. Karaciğer sirozunda komplikasyonların fizyopatolojisi.

HVPg: hepatik venöz basınç gradienti, VK: varis kanaması, HE: hepatik ensefalopati, HRS: hepatorenal sendrom.

Komplikasyonları bazıları portal hipertansiyona bazıları da hepatoselüler yetmezliğe veya birlikteliklerine bağlıdır. Hepatoselüler kanser (HCC) dışında komplikasyonlar hepatik venöz basınç gradienti (HVPG) ile ilişkilidir (Şekil 1).

ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI

Özofagus varisleri genellikle karaciğer sirozunda meydana gelen portal hipertansiyonun (PHT) neticesi olarak ortaya çıkarlar. Sirozlu hastalarda oluşan üst gastrointestinal sistem kanamalarının en sık sebebi özofagus varis kanamalarıdır.

• Klinik ve varis kanamalarının doğal seyri

Gastroözofageal varisler sirozlu hastaların %50-60'ında gelişir. Teşhisten sonraki 2 yıl içinde bu varislerin yaklaşık %30'u kanar. En yüksek kanama riski ilk 6-12 ay içindedir ve ilk kanamadan sonra %40-50'si ölür. İlk kanama sonrası tekrardan varis kanaması geçirme riski 24 ay içinde %60-70'dir. İlk kanama atağında prognoz hastanın Child derecesine bağlıdır, prognozun iyi olmadığına işaret eden bulgular; assit, BUN'un 35 mg/dL üzerinde ve serum bilirubininin 4 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. İlk kanamadan sonra ölümlerin %30'u ilk bir hafta içinde olur. Hayatta kalanlarda yeniden kanama olasılığı bir yılsonun da yaklaşık %65'dir. Ancak bu oran hastaların Child evrelerine göre değişiklik gösterir. Bir yılda yeniden kanama olasılığı Child A grubu hastalarda %30, B grubu hastalarda %50 ve C grubu hastalarda ise %70'tir. Özofagus varislerinde kanama; varislerin büyüklüğüne, portal basınca, endoskopik kanama işaretlerinin varlığına ve karaciğer yetmezliğinin şiddetine bağlıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Kanama riskini etkileyen faktörler

1. Karaciğer yetmezliğinin şiddeti
• Bir yılda yeniden kanama olasılığı – Child A grubu hastalarda %30 – Child B grubu hastalarda %50 – Child C grubu hastalarda %70
2. Hepatik venöz basınç gradienti
• HVPG >12-20 mmHg ise risk fazla • HVPG >20 mmHg ise risk çok fazla
3. Varislerin özellikleri
• Büyüklük – Kanama riski varisin büyüklüğüne göre %6 ile %60 arasındadır. • Duvar gerilimi • İntravariyel basınç • Endoskopik kanama işaretlerinin varlığın – Kırmızı renk işaretleri (cherry- red spots, red wale markings)

• Prognoz

Varis kanaması siroza bağlı ölümlerin yaklaşık 1/3-1/4'ünden sorumludur. Varis kanamasında ilk 6 ay içinde mortalite oranı ortalama %50 civarındadır. Eğer sirotik hastada eşlik eden alkolik hepatit, HCC veya portal ven trombüsü var ise prognoz daha da kötüdür.

• Tedavi

Varis kanamalarının yaklaşık yarısı spontan olarak durabilir ancak kanamaya bağlı mortalitenin %50 olduğu düşünülecek olursa varisi olan hastalar mutlaka tedavi edilmelidir.

– Tedavinin amaçları

Varis gelişiminin önlenmesi (preprimer profilaksi), ilk kanamadan korunma (primer profilaksi), tekrarlayan kanamalardan korunma (sekonder profilaksi) ve akut kanamanın kontrolü ve mümkünse karaciğer hastalığı ve PHT'un ortadan kaldırılması yani karaciğer naklidir (Tablo 3).

– Tedavinin prensipleri

1. Portal basıncı azaltmaya yönelik; farmakolojik tedavi ve cerrahi şantlar veya TIPS uygulaması
2. Varislerin obliterasyonu ve lokal kontrolü için; balon tamponadı, endoskopik skleroterapi, endoskopik band ligasyonu ve cerrahi devaskularizasyon uygulamalarıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Varis kanamasının tedavi prensip ve amaçlar

Tedavinin amaçları
- Varis gelişiminin önlenmesi (preprimer profilaksi) - İlk kanamadan korunma (primer profilaksi) - Tekrarlayan kanamalardan korunma (sekonder profilaksi) - Akut kanamanın kontrolü
Tedavinin prensipleri
- Portal basıncı azaltma: farmakolojik tedavi, cerrahi şantlar veya TIPS - Varislerin obliterasyonu ve lokal kontrolü: balon tamponadı, endoskopik skleroterapi, endoskopik band ligasyonu, cerrahi devaskularizasyon (transection, Sugiura prosedürü)

○ **Preprimer profilaksi (varisi olmayan hastalarda profilaksi):** Klinik çalışmalarda beta bloker ilaçlar ve VEGF blokajı yararsız görünmektedir. Sirozun ilerlemesinin durdurulması yani antiviral tedavi, alkolün kesilmesi, NASH tedavisi, Wilson hastalığı ve hemokromatozis tedavisi vb. en akılcı yaklaşımdır. Hastalar 3 yıl sonra endoskopik kontrol (dekompansasyon olursa daha erken) ile takip edilmelidir.

○ **Primer profilaksi (daha önce hiç kanamamış özofagus varisi):** Beta bloker tedavi ile daha önce kanama geçirmemiş hastalarda kanama riski %50'den fazla azalır ve ayrıca kanamadan ölüm riskide anlamlı derecede düşer (%75), sağkalım oranı %20 artar. Tüm özofagus varisi olan sirotik hastalar profilaktik nonselektif beta blokerler (NSBB: propranolol veya nadolol) tedavisine potansiyel olarak adaydırlar.

Küçük varisleri (<3 mm) olan Child A, red spot sign olmayan hastalarda tedavi opsiyoneldir ve hastanın durumuna göre karar verilir, NSBB profleksisi olmayan hastalar 2 yıl sonra, dekompansasyon olursa daha erken endoskopik olarak kontrol edilir.

Küçük varisleri olan Child A red spot sign olanlar ve Child B-C hastalar, orta ve büyük varisi (>3 mm) olan ve orta ve ciddi hepatik yetmezliği olan Child B ve C hastalar ve Child evresinden bağımsız olarak orta ve büyük varisleri (>3-5 mm) olan tüm hastalarda profilaktik tedavi zorunludur. Bu amaçla nonselektif beta blokerler (propranolol 2x20-40 mg/gün veya nadolol 1x20 mg/gün) kullanılır. Beta blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda zayıf bir beta bloker+hafif anti-alpha-1 adrenerjik etkisi olan carvedilol 1-2x6.25 mg/gün kullanılabilir. İsosorbid-5 mononitrat, kanamaların önlenmesinde propranolol kadar etkilidir ancak yan etkileri nedeni ile tek başına kullanılması tercih edilmez. Beta bloker ilaçlar (propranolol), isosorbid-5 mononitrat ile kombine edildiklerinde portal basınç düşürücü etkilerinin anlamlı

olarak daha fazladır. Beta blokerleri tolere edemeyen ve kontrendike olduğu hastalarda diğer etkili bir profilaksi seçeneği endoskopik band ligasyonudur (EBL). Kanamayı önlemede NSBB'den daha iyi, sağkalıma etkisi NSBB ile aynıdır. 1-2 hafta ara ile uygulanır, obliterasyon sağlandıktan 3 ay sonra ve sonra her 6-12 ay da bir kontrol edilir.

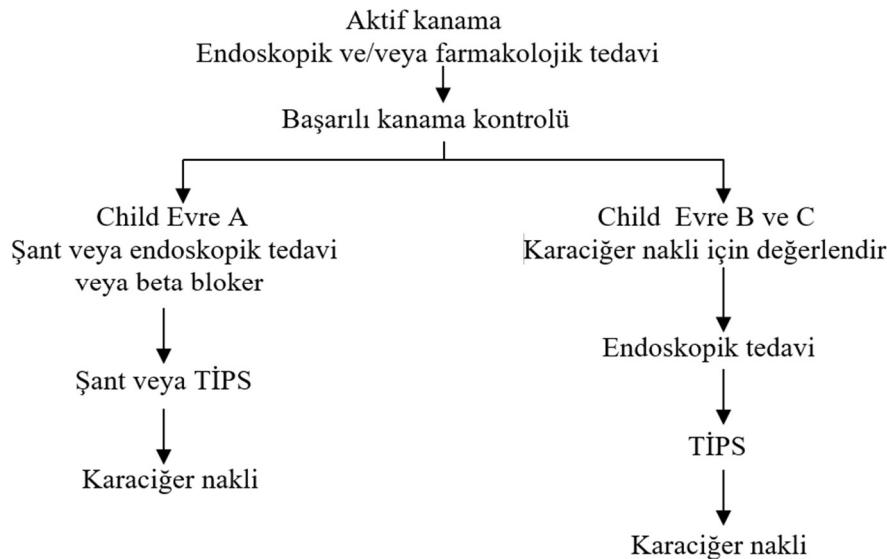
○ **Sekonder profilaksi (yeniden kanamanın önlenmesi):** Daha önce primer profilaksi uygulanmamış ve kanamış hastalarda uygulanabilir tedavilerdir. NSBB'ler (propranolol veya nadolol, carvedilol) ile yapılan farmakolojik ve endoskopik tedaviler yeniden kanama riskini anlamlı olarak azaltır ve yaşama süresini uzatır. Propranolol ve endoskopik varisyonel band ligasyonu (EBL) kombinasyonu tek başına EBL'den daha etkilisidir.

○ **Endoskopik tedaviler:** İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif tedaviler uygulanır. Bu alternatif tedaviler, portal basınç cevabının yetersiz olduğu ve beta bloker alırken kanayan hastalarda yeniden kanamanın önlenmesi için başvurulan seçeneklerdir.

1. Skleroterapi: Bu teknik ile endoskopik olarak sklerozan maddelerin özofagus varislerine enjeksiyonu ile varislerde fibrosis sağlayıp varisleri yok etmeye dayanan bir yöntemdir. Skleroterapi kanayan varisleri durdurmak için elektif tedavide çok yararlıdır. Hastaların %70'inde varislerin eradikasyonu sağlanabilir. Skleroterapinin disfaji, ülser, özofageal darlık, perforasyon, kanama, sepsis, portal tromboz vb. gibi komplikasyonlar vardır.

2. Endoskopik band ligasyonu (EBL): Bu teknik de endoskopun ucuna yerleştirilen bir cihaz yardımı ile varislerin elastik bir band ile sıkıştırılması esasına dayanmaktadır. EBL'nin ciddi komplikasyonu yoktur.

Farmakolojik ve endoskopik tedavi yetersiz ise TIPS (transvenöz intrahepatik portosistemik şant) ve karaciğer nakli için zaman sağlayan en iyi seçenektir. Bunun dışında duruma göre cerrahi şant Child A, erken Child B hastada distal splenorenal şant (DSRS-Warren şantı) veya Mesokaval 8 mm greft şant uygulanabilir. Child B ve C hastalarda karaciğer nakli düşünülebilir. (Şekil 2).



Şekil 2. Rekürren varis kanamalarının önlenmesi için algoritim.

● Akut kanamanın kontrolü

Tedavinin amaçları hipovoleminin düzeltilmesi, kanamanın hemen durdurulması, erken tekrar kanamanın önlenmesi, kanamaya bağlı komplikasyonların önlenmesi ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasının önlenmesidir.

Tedavi prensipleri ise portal basıncı azaltmak (farmakolojik tedavi, nonfarmakolojik tedaviler (TİPS veya cerrahi şantlar) ve varislerin obliterasyonu ve lokal kontrolüdür (balon tamponadı, skleroterapi, band ligasyonu ve cerrahi yöntemler).

İlk yapılması gereken hastanın vital bulgularının stabil hale getirilmesine yönelik olarak genel tedbirler (oksijenizasyon, solunum ve damar yollarının açılması vb.) ve şokla mücadeledir. Hastada şok bulguları varsa tercihan kan transfüzyonu ve/veya plazma genişleticiler, mikrokristaloidler verilir. Kan replasmanı ile hemoglobün 8-9 g/dL civarında tutulmaya çalışılır. Yeterli cevap alınamaz ise vazopressör ilaçlar (dopamin vb.) tedaviye ilave edilir. Ancak aşırı transfüzyon ve sıvı verilmesinden kaçınılmalıdır. Çünkü asit miktarını arttırarak mekanik olarak solunum sıkıntısı yaratabilir ve portal basıncı arttırarak da yeniden kanama olasılığını yükseltebilir. Beş ile yedi gün antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Seftriakson 1 g/gün İV, siprofloksasin 2x400 mg/gün İV kullanılabilir.

– Mekanik tedavi

Kanamaya yönelik olarakta en kolay ve temin edilebilir olan özofagusa balon tamponadı (Sengstaken-Blakemore, Linton-Nachlas tüpü vb.) uygulanır. Hastanın ağız ve solunum yolları temizlendikten sonra (gerekirse hasta entübe edildikten sonra) önce gastrik balon 250-400 mL hava ile şişirilerek traksiyona alınır ve sonra özofageal balon bir manometre yardımı ile 15-40 mmHg (ortalama 25 mmHg) ile şişirilerek klemplenir. Genellikle 12-24 sa. kadar tamponad devam ettirilir eğer kanama kontrol altına alınamamış ve tamponad devam edecek ise 12 sa. aralar ile 1-2 sa. özofagus balonu söndürülerek perforasyon komplikasyonundan korunmaya çalışılır. Ancak zaten ilk 12-24 sa. içinde hastaya acil endoskopi yapılarak gerekli endoskopik tedaviler uygulanır. Balon tamponadı ile genel olarak %45-90 inisyel hemostaz sağlanır. Ancak erken yeniden kanama olasılığı yüksektir. Balon tamponadı ile birlikte farmakolojik tedavi uygulanabilir. Medikal tedavi ile birlikte kombinasyon tedavilerinin başarı oranı daha yüksektir. Balon tamponadına bağlı aspirasyon, özofageal veya gastrik rüptür, mukozal ve nazal nekroz ve göğüs ağrısı gibi komplikasyonlar olabilir.

– Farmakolojik tedavi

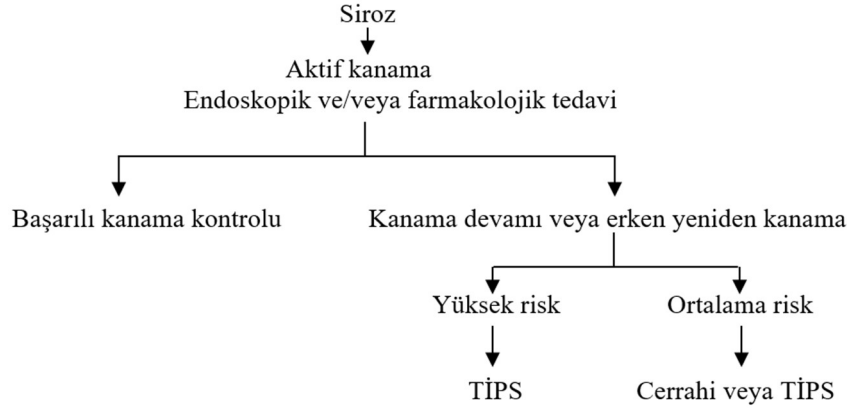
Vazokonstriktörler ve vazodilatör ilaçlar kullanılır. İlk kullanılan vazokonstriktör ilaç Vazopressin olmuştur ve kanamayı durdurma başarı oranı %50 civarındadır. Ancak günümüzde etkisinin az olması ve ciddi yan etkileri nedeni ile kullanılmamaktadır. Günümüzde diğer uzun etkili vazopressin analogları olan terlipressin ve ornipressin kullanılmaktadır. Terlipressin (glipressin), 4-6x2 mg/gün İV puşe şeklinde verilir. Glipressinin etkinliği %80 civarında olup ayrıca kanamaya bağlı mortaliteyi azaltma ve sağkalımı uzatma özelliğine sahiptir. Bunun yanında doğal somatostatin, 250 mcg İV puşe sonra 250 mcg/sa. hızla 48-72 sa. infüzyon şeklinde de kullanılabilir. Son zamanlarda yapay somatostatin analogları olan Oocreatide ve vapreotide kullanılmaktadır. Oocreatide 50-100 mcg İV puşe sonra 25-50 mcg/sa. hızla 48-72 sa. infüzyon şeklinde uygulanması ile %80 başarı elde edilebilmektedir. Vazodilatör ilaçlar genellikle kombine tedavide kullanılırlar ve özellikle organik nitratlar tedavi başarısını arttırdıkları bildirilmektedir. Farmakolojik tedavi ile endoskopik tedavinin birlikte uygulanması tek başına skleroterapi ve EBL uygulamasından daha etkilidir.

– Endoskopik tedavi

Endoskopik girişimler olarak acil skleroterapi veya band ligasyonu yapılır ve her iki teknik ile de yaklaşık %80-90 inisyel hemostaz elde edilir. İlk seans endoskopik tedaviden sonra yeniden kanama olursa 1-2 seans daha skleroterapi veya band ligasyonu yapılır.

Skleroterapi ile karşılaştırıldığında band ligasyonunun daha az tekrar kanama, düşük mortalite, daha az komplikasyon ve daha az tedavi seansı gibi üstünlükleri vardır.

Eğer endoskopik tedavilere rağmen kanama devam ederse ve hastanın klinik ve laboratuvar parametreleri uygun ise TİPS söz konusu olabilir. Diğer seçenekler ise cerrahi olarak acil özofageal transeksiyon ve acil şant operasyonlarıdır (Şekil 3). Son zamanlarda self-expandable covered metal stents uygulamalarında kullanıma girmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır.



Şekil 3. Akut özofagus varis kanamasında izlenecek tedavi algoritmi.

– TİPS (transvenöz intrahepatik portosistemik şant)

Konvansiyonel medikal ve endoskopik tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan akut veya tekrarlayan özofagus varis kanamalarında tercih edilir. TİPS sonrası şant cerrahisinden daha az olmakla beraber bazı hastalarda ensefalopati olabilir. Ayrıca TİPS sonrası 2 yılda yaklaşık %40 şant tıkanması ortaya çıkar ve yeniden revize edilmelidir (Tablo 4).

Tablo 4. Akut kanamanın kontrolü

1. Genel tedbirler ve şokla mücadele
2. Kan transfüzyonu
3. Balon tamponadı %45-90 inisyal hemostaz
4. Endoskopik girişimler:
 - I. Skleroterapi %80-90 inisyal hemoztaz
 - II. Band ligasyonu %80-90 inisyal hemostaz
5. Anjiyografik girişimler (PTO) %60-90 inisyal hemostaz
6. Farmakolojik tedaviler
 - I. Vazokonstriktörler:
 - a. Vazopressin başarı oranı %50
 - b. Somatostatin analogu (ocreotide): başarı oranı %80
 - c. Doğal somatostatin başarı oranı %80
 - d. Terlipressin (glipressin) başarı oranı %80
 - II. Vazodilatörler:
 - a. Organik nitratlar: İSDN, nitrogliserin
 - III. Alt özofagus sfinkterinde konstriksiyon oluşturan ilaçlar
 - a. Metoclopramide
 - b. Pentagastrin
7. Cerrahi
 - I. Şant operasyonları
 - II. Özofageal transection
8. TİPS

– Cerrahi tedavi

Özafagus varis kanamasının tedavisinde cerrahi yöntemler uzun yıllar boyunca ilk seçenek olma özelliklerini korumuşlardır. Ancak seksenli yıllarda endoskopik skleroterapinin ve yeni farmakolojik ajanların kullanılmaya başlanması ile cerrahi yöntemler ikinci plana itilmişlerdir. Günümüzde uygulanmakta olan cerrahi yöntemler: şant cerrahisi, şant dışı girişimler ve karaciğer nakli olarak üç grupta toplamak mümkündür.

○ **Şant cerrahisi:** Şant girişimleri total portosistemik şant, parsiyel şant ve selektif şantlar olmak üzere üç ana grupta toplanır. Total şantların tümü varis kanamasını kontrol altına alıp tekrarını önler. Portal akımın tümüyle sistemik dolaşıma akıtılması nedeniyle ensefalopati sıklığı artar ve var olan karaciğer hastalığı progresyon gösterir. Parsiyel şant yönteminde dar çaplı portosistemik şant ile portal basınç düşürülürken hepatik kan akımının devamlılığı sağlanmaktadır. Etkili bir kanama kontrolü ve düşük ensefalopati olasılığı söz konusudur. Selektif şant olarak distal splenorenal şant günümüzde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yöntemin önemli özelliği de ameliyat sırasında karaciğer hilusunun diseke edilmemesi ve gelecekte yapılacak bir nakil için teknik güçlük oluşturmamasıdır. Şant dışı girişimler olarak, devaskülarizasyon operasyonları ve özofageal transeksiyon yapılabilir.

○ **Karaciğer nakli:** Halen günümüzde son dönem kronik karaciğer hastalığının tek radikal tedavi yöntemi Karaciğer naklidir.

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Nütrisyon, metabolizma ve ksenobiyotikler ile endobiyotiklerin sekresyonunda oynadığı rol nedeniyle karaciğer diğer organ sistemlerinin regülasyonunda merkezi bir rol alır. Bu nedenle, karaciğer yetmezliğinde birçok organ sistemi olumsuz yönde etkilenir ve bu organlardan biri de beyindir.

• Tanım

Hepatik ensefalopati (HE) veya diğer adıyla portosistemik ensefalopati ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda gelişen nöro-psikiyatrik semptomlarla karakterize reverzibl metabolik bir ensefalopatidir. En çok portal hipertansiyonu ve porto-sistemik şantları olan kronik karaciğer hastalarında görülür. Kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan, kimi zaman intermittan olan bellek, kişilik, konsantrasyon ve reaksiyon bozukluğudur. Tipik olarak erken değişiklikler hafiftir ve dikkatli bir inceleme ve sorgulama ile ortaya konulabilir. Ensefalopatinin derinleşmesi ile nörolojik bulgular iyice belirgin hale gelir ve nihayet komaya kadar gidebilir.

• Epidemiyoloji

Siroz hastaların %50'den fazlasında HE görülür. Siroz tanısı konulduğu zaman aşikar HE prevalansı %10-15'dür. Sirotik hastalarda minimal/gizli HE %20-80 arasındadır. Siroz tanısı sonrası 5 yıl içinde en azından bir kez HE atağı geçirme olasılığı yaklaşık %25'dir. Bir kez HE atağı geçiren hastaların 1 yıl içerisinde 2. kez atak geçirme olasılığı %40'tır. Mortalite yaklaşık %20'dir.

• Fizyopatoloji ve patojenez

HE'nin patojenezi günümüzde tam anlamı ile anlaşılammış olmakla beraber multifaktöriyel olarak kabul edilmektedir.

Hiperamonyemi, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, enerji ve laktat metabolizmasının yetersizliği, nörotransmiyonda değişiklikler, safra asitleri, kan-beyin bariyer geçirgenliğinin değişmesi sonucu astrositlerde şişme, serebral ödem ve nöroinflamasyona yol açarak hepatik ensefalopati tablosunun ortaya çıkmasına neden olur.

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar HE'den başta amonyak olmak üzere barsak kökenli endojen nörotoksinlerin, gamma aminobütirik asit (GABA) kaynaklı nörotransmisyon inhibisyonunun (GABA-erjik nörotransmisyon) ve yalancı nörotransmitterlerin sorumlu olduklarını göstermiştir. Bu mekanizmaların birlikte rol oynadıkları kabul edilmektedir. Bu fizyopatolojik mekanizmalar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hepatik ensefalopatide patojenetik mekanizmalar

1. Endojen nörotoksinler (bağırsak kökenli) I. Amonyak II. Merkaptanlar III. Fenoller IV. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri
2. Nörotransmisyon anormallikleri ve reseptör değişiklikleri I. GABA (gama-amino-benzoik asit) II. Monoaminler (serotonin, dopamin) III. Endojen benzodiazepinler IV. Endojen opiatlar (metenkefalin, β -endorfin) V. Yalancı nörotransmitterler (tiramin, oktopamin, feniletanolamin) VI. Nörosteroidler
3. Astrosit fonksiyonlarında yetersizlik
4. Kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artma
5. Nöronal nitrik oksid sentetaz (nNOS) aktivitesinde artış
6. Amino asit ve elektrolit imbalansı

– Nörotoksinler

○ **Amonyak:** Bağırsaktaki protein ve lümene salınan ürenin kolondaki bakteriler tarafından yıkılmasıyla ve enterositlerdeki glutamin metabolizması ile oluşturulur. Sağlam karaciğer portal ven yoluyla gelen amonyağı tamamen temizleyebilir. İlerlemiş karaciğer hastalığında ise bozulmuş karaciğer fonksiyonu sebebi ile temizlenemez ve portal kanın şantlar sebebiyle karaciğere uğramadan geçmesi nedeni ile serum seviyesi yükselir. Kas dokusundaki azalma da, bu dokudaki normalde olan amonyak alımının azalmasından dolayı amonyağın kanda birikmesine katkıda bulunur. HE'li hastaların %90'ında arteriyel amonyak seviyesi yükselmiştir. Bu da beyin fonksiyonlarında çeşitli seviyelerde bozukluğa neden olur.

Hiperamonyeminin derecesi ile komanın derinliği arasında kısmen korelasyon vardır. HE'li hastaların BOS'larında amonyumun metaboliti olan glutamin ve alfa-ketoglutarat yüksektir. HE'li hastalarda amonyum uptake'i ve beyin metabolik yakalama oranları da yüksektir. GİS'de amonyum oluşumuna yol açan kanama, proteinli gıdalar gibi maddeler tekrarlayan koma epizotlarına neden olur. HE için en etkin tedavi yöntemi halen kan amonyum seviyesini düşürmektir.

○ **Oksindiol:** Barsak bakterileri tarafından oluşturulan bir triptofan metabolitidir. Sedasyon, kaslarda kuvvetsizlik, hipotansiyon ve koma yapabilir. İnsanlarda HE sırasında serum seviyesinin 50 kat arttığı gösterilmiştir.

– **Nörotransmisyon anormallikleri ve reseptör değişiklikleri**

○ **GABA-benzodiazepin nörotransmitter sistemi:** HE gelişiminde inhibitör olan bu sistemin aktivitesi artmıştır. Nörotransmisyonda rol alan ve nöroeksitasyon yapan; glutamat, dopamin, aspartat ve katekolaminler azalırken, nöroinhibisyon yapan; GABA, endojen benzodiazepinler, serotonin, tannin ve opiatlar artar. Sonuçta nöroeksitasyon ve nöroinhibisyon yapan sistemler arasında nöroinhibisyon lehine bir dengesizlik oluşur. Gamma-amino-benzoik asidin (GABA) beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitter maddedir.

İntestinal bakteriler tarafından üretilen GABA'nın karaciğer tarafından temizlenememesi, artmış nöronal GABA sentezi ve artmış benzodiazepin reseptör agonistleri, post-sinaptik reseptör membranlarındaki GABA reseptör komplekslerinin uyarısına ve dolayısıyla nöronal inhibisyona neden olurlar. Aşırı miktarda üretilen GABA kan beyin bariyerindeki hasarlı veya geçirgen bölgeden beyine girerek reseptörlere bağlanır ve artan inhibitör etki koma olarak kliniğe yansır. Teorik olarak GABA-erjik nörotransmisyon artışı ekstraselüler sıvıda artmış GABA'ya bağlıdır. Normalde karaciğer tarafından temizlenen GABA karaciğer yetmezliği durumunda yeterince temizlenememektedir.

○ **Yalancı nörotransmitterler:** Plazma aromatik amino asitlerinin dallanmış zincirli amino asitlere göre oranı artar ve bu beyinde yalancı nörotransmitter prekürsörü olan bu aromatik amino asitlerin düzeyinin artmasına neden olur. HE'de kan-beyin bariyerinde değişiklikler olduğu gözlenmiştir, permabilititedeki bu değişikliğin sebebi bilinmemektedir.

Bu değişiklikler nedeniyle aromatik amino asitler gibi diğer bazı maddelerin de beyine geçişinde artış olur ve tiramin, oktopamin, feniletanolamin gibi yalancı nörotransmitter oluşumlarına sebep olurlar. Bazı faktörler HE'yi presipite ederler, bunlar Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hepatik ensefalopatiyi presipite eden faktörler

Nitrajenöz faktörler	Nonnitrajenöz faktörler
- Enfeksiyon	- Sedatifler, benzodiazepin
- Gastrointestinal kanama	- Barbitüratlar
- Üremi/azotemi	- Arteriyel hipotansiyon
- Aşırı protein alımı	- Hipoksi
- Dehidratasyon	- Hipoglisemi
- Hiponatremi	- Hipotiroidizm
- Metabolik alkaloz	- Anemi
- Hipokalemi	
- Konstipasyon	

● **Klinik ve evreleme**

Hastaların klinik evreleri; psikometrik testler ile tanı konan gizli veya minimal ensefalopati ve klinik bulgular ile psikometrik testlere gerek olmadan tanı konan aşık HE şeklindedir. Klinik seyir olarak 3 form görülür:

1. Gizli/minimal form: Subklinik seyredir.
2. Epizodik form: Belirgin klinik bulgusu olmayan hastalarda zaman zaman atakların olması halidir.
3. Persistan form: Sürekli bir algılama/kavrama ve uyku bozukluğu ile ekstrapramidal bulgular vardır.

HE'li hastaların birçoğunda ilerlemiş karaciğer hastalığı vardır. Dolayısıyla klinik ve laboratuvar özellikler bu durumu yansıtır. Kas kitlesinde belirgin azalma, sarılık, assit, palmar eritem, ödem gibi sirozun klasik bulguları yanısıra HE'ye ait olabilecek bazı değişiklikler de gözlenebilir. Diurnal uyku düzenindeki sapmalar (insomnia, hipersomnia) sıktır ve tipik olarak nörolojik bulgulardan önce ortaya çıkar. Hareketlerde azalma, sabit bakış, apati gözlenebilir. Koma erken safhalarında normal uykuya benzese de ilerledikçe ağırlı uyarana cevap alınmaz. Çocuksu davranışlar, çabuk sinirlenme, çevre ile olan ilginin azalması gibi kişilik değişiklikleri dikkati çekebilir. Entelektüel fonksiyonlardaki değişimler çeşitli testlerle takip edilebilir. Hasta benzer şekil, büyüklük ve fonksiyonlara sahip nesnelere karıştırabilir. Bazı hastalarda fetor hepatikus olarak adlandırılan solukta ve ağızda kötü bir koku vardır. Fetor hepatikus barsakta bakteriler tarafından oluşturulan solunumla atılan ürünlere (sülfür ve kısa zincirli yağ asitlerine vb.) bağlıdır.

En tipik nörolojik anormallik "flapping" tremordur (asteriksiz). Ön kol gergin ve parmaklar hiperekstansiyondayken belirginleşir. Bazen kollarda, dışarıya çıkarılmış dilde, boyun ve çenede de benzer titremeler gözlenebilir. Ataksik yürüyüş eşlik edebilir. Komada tremor kaybolur. Sadece hepatik prekomaya özgü değildir; üremi, solunum yetmezliği, şiddetli kalp yetmezliği durumlarında da görülebilir. Derin tendon reflekslerinde artış mevcuttur. Kas tonusunda artış olabilir, ancak koma sırasında gevşektir ve refleksler kaybolmuştur. Plantar cevaplar fleksördür, derin stupor ve komada ekstensör hale gelir. Hiperventilasyon ve hiperpreksi terminal bulgulardır. Geriye dönebilen kortikal körlükler olabilir.

Klinik uygulamada HE'yi derecelendirmek için Glaskow koma skalası veya West Haven kriterleri kullanılır (Tablo 7).

HE prognozu etkiler. HE atağı geçiren sirotik hastalarda sağkalım %16-22 arasında değişirken, geçirmeyenlerde %55-70 arasındadır. İlk HE atağından sonra sağkalım 1. yıl sonunda %42, 2. yıl sonunda %25, 3. yıl sonunda %22 ve 4. yıl sonunda %20'dir.

Tablo 7. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri (West Haven kriterleri)

Evre	Bilinç	Zihin ve davranış	Nörolojik bulgular
0	Normal	Normal veya psikometrik testlerde bozulma (MHE)	Normal veya psikometrik testlerde bozulma (MHE)
1	Farkındalıkta hafif azalma	Öfori/disfori, huzursuzluk, dikkat azalması, toplama ve çıkarmada bozulma	İnce motor fonksiyonlarda bozulma, hafif asteriksiz veya tremor
2	Uyuklama	Oryantasyonda bozulma ve davranış bozuklukları	Aşık asteriksiz, konuşma bozukluğu, ataksi
3	Uyku hali fakat uyandırılabilir	Belirgin oryantasyonda bozulma, garip/acayip davranışlar	Musküler rijidite ve klonus, Hiperrefleksi
4	Koma	Stupor ve koma	Deserebre postür

• Tanı

Genellikle tanı klasik klinik ve laboratuvar özelliklerin bulunmasıyla ve mental durum değişikliği yapabilecek diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konur. Kan amonyak seviyesi yükselmiştir. Venöz kanda bakılan amonyak birçok faktörden etkilenebildiği için tercih edilmez. Bunun yerine arteriyel kan örneği tercih edilmelidir.

Plazma amonyak düzeyinin yüksekliği patognomonik değildir. Kan amonyak değerleri hepatik ensefalopati evreleri ile zayıf korelasyon gösterir. Plazma amonyak seviyesi HE'li hastaların

hemen hemen %90'ında yüksek bulunur, arteriyel amonyak seviyesi genellikle 200 mcg/dL üzerinde seyreder. Tedavi ile düşürülen amonyak seviyeleri klinik düzelmeye eşlik eder.

HE'nin değerlendirilmesi için bazı psikomotor testler geliştirilmiştir ve psikometrik hepatik ensefalopati skoru (PHES) olarak isimlendirilir. Ancak uygulanması için zaman gerektirmesi, testin öğrenilmesi ile güvenilirliğinin düşmesi ve beyin fonksiyonlarındaki herhangi bir sebebe bağlı değişikliklerde benzer bulgular vermesi değerlerini azaltan özelliklerdir. En sık kullanılan testlerden biri *Reitan sayı birleştirme* testidir. Karışık olarak dizilmiş belli sayıdaki rakamların belli bir zaman diliminde bitirilmesi esasına dayalı bir testtir. Bunun dışında Dijit Sembol, Seri Noktalama, Çizgi Takip ve Yıldız yapma testleride kullanılmaktadır.

Psikomotor testler dışında *Nörofizyolojik testler* de tarif edilmiştir. Bu testler ile işitsel ve görsel uyarıya karşı reaksiyon zamanı ölçülür, pratik ve ucuz yöntemlerdir. Kritik titreşim frekansı (CFF) testi, Stroop testi, Devamlı reaksiyon zamanı (CRT) testi (tekrarlayan sesli uyarana karşı olan motor reaksiyon zamanını ölçer), İnhibitör kontrol testi (cevap inhibisyonu ve uzak hafızayı ölçer) ve SCAN testi (giderek artan karmaşıklıkta rakamları tanımaya yönelik hız ve doğruluğu ölçer) gibi testler vardır.

EEG rutin olarak kullanılmaz, hastalığın evresine göre çeşitli EEG anormallikleri mevcuttur: Evre 0 ve minimal HE'de normaldir, Evre I, II, III'de frontal lobda 5 Hz trifazik dalgalar ve Evre IV de yavaş delta dalga aktivitesi görülür. Daha da geliştirilmiş bilgisayarlı spektral EEG daha hassas ve güvenilir sonuçlar verebilen bir yöntemdir.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme koma veya konfüzyon yapabilecek diğer durumların ayırıcı tanısında ve yaygın veya lokalize beyin ödeminin araştırılmasında yararlıdır. Manyetik rezonans spektroskopisi son yıllarda kullanıma girmeye başlayan bir yöntemdir.

• Ayırıcı tanı

Metabolik ensefalopatiler (hipoglisemi, hipoksi, üremi, diyabetik koma, elektrolit anormallikleri), toksik ensefalopatiler (alkol, barbitürat ve diğer SSS depresanları, ağır metaller), intrakraniyal lezyonlar (inme-stroke, subaraknoid, subdural, intraserebral kanama, intrakraniyal tümör, apse), nöropsikiyatrik hastalıklar (epilepsi) ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

• Tedavi

HE tedavisindeki ana prensipler amonyağın artışının engellenmesi ve olayı presipite eden faktörlerin bulunup düzeltilmesidir (Tablo 8). Vücut amonyum deposunun çoğunluğu kolondaki üreaz ve amonyum oksidaz aktivitesine dayanır bu nedenle kolondaki amonyum üretimi azaltılmaya çalışılır. Diyetteki protein monitörize ve kontrol edilir (kolonda oluşan amonyumun çoğu proteinden elde edildiğinden kanama olsun veya olmasın genel önlem olarak ağızdan alınan diyet protein miktarının kısıtlanması gerekebilir). Gastrointestinal kanaldaki kanın katabolizması sonucu fazla miktarda amonyak ve benzodiazepin reseptör ligandları açığa çıkar. Bu durum nitrajenöz ensefalopatinin klasik nedenidir. GİS kanaması varsa mümkün olduğunca çabuk durdurulmalıdır ve nazogastrik drenaj ile kanın bağırsağa geçmesi engellenir. GİS'deki kan purgatif ve lavmanlarla tahliye edilmelidir. Amonyum oluşum süresini uzatacağından konstipasyon varsa giderilmelidir. Presipitan faktörler saptanmalı ve tedavi edilmelidir.

HE'ye neden olan presipitan sebeplerin ortaya çıkarılması için çok titiz bir araştırma yapılmalıdır. Özellikle varsa gastrointestinal kanama, dehidratasyon, hipopotasemi, hipoglisemi, hipoksi, anemi ve azoteminin ortaya çıkarılması gerekir. Sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Enfeksiyon varsa hemen hızlıca tedavi edilmelidir. Hastanın aldığı ilaçlar (özellikle diüretikler, sedatifler, benzodiazepin, barbitüratlar) dikkatle sorgulanmalıdır. Kuşkulu ise tüm ilaçlar kesilmelidir.

– Spesifik tedavi prensipleri

Diyetteki protein monitörize ve kontrol edilir. Hastaya 35-45 kal/kg/gün kalori ve ilk 5 gün toplam 20-30 g/gün, sonraki günlerde ise 1-2 g/kg/gün protein içeren bir diyet düzenlenmelidir. Probiyotikler ve yoğurt özellikle minimal HE'de yararlı olabilir. Prebiyotik olarak diyetin 25-45 mg/gün fiber içermesi uygun olur. Malnütrisyon ve dekompanseasyon varsa multivitaminler/eksik vitaminler verilebilir. Manganez içeren besinler uzun dönemde kısıtlanır. Hiponatremi yavaş düzeltilmelidir.

– Amonyum ve nitrojenik maddeleri azaltan ajanlar

Barsak lavmanı ve purgatifler, sentetik emilmeyen disakkaridler ve emilmeyen oral antibiyotikler kullanılır. Barsak lavmanı ve purgatif olarak polietilen glikol (PEG) tercih edilir. Amonyum ve nitrojenik maddeleri azaltmak için ilk basamak tedavi olarak sentetik emilmeyen disakkaridler olan lactulose (beta-galactosidofructose) ve lactilol (beta-galactosidosorbitol) bu amaç için kullanılan uygun maddelerdir. Amonyanın bağırsaklarda yapımını ve emilimini azaltırlar, glutaminin uptake'ini ve glutaminin amonyağa dönüşmesini engeller. Bunlar normal barsak enzimleri tarafından parçalanamaz ve intraluminal osmotik etki yaratarak barsak pasajını hızlandırır ve laksatif etki göstererek osmotik diyare yaparlar. Kolondaki bakteriler tarafından parçalandıklarında başta laktik ve asetik asit üzere organik asitler açığa çıkar. Böylece ortamın pH'sı 5.5 civarına düşer. Bu ortamda kolondaki üreaz ve amonyum oksidaz aktivitesine sahip bakteriler yaşayamaz ve amonyak üretemezler.

○ **Laktuloz ve Laktilol:** Oral 2-4x15-30 mL/gün dozda kullanılır hastanın günde 3-4 kez yumuşak dışkılaması arzulanır, gerekirse doz duruma göre titre edilir. Ayrıca rektal yolla da uygulanabilir. Gerekliğinde her 4 saatte bir retansiyon lavmanı olarak 300 mL laktuloz artı 700 mL su şeklinde kullanılır. Şişkinlik ve karında rahatsızlık gibi yan etkileri olabilir. Laktilol daha iyi tolare edilir ve laktuloz kadar etkilidir. Semptomlarda %70-90 oranında iyileşme görülür. Klinik çalışmalarda etkinliğin orta derecede olduğu gösterilmiştir.

Bu tedaviye alternatif barsak tarafından emilmeyen oral antibiyotiklerin verilmesidir (rifaksimin, neomisin, metronidazol gibi). Bu amaç için en uygun antibiyotik rifaksimindir.

○ **Rifaksimin:** Oral kullanılan luminal etkili bir antibiyotiktir. Minimal yan etkisi vardır ve diğer ilaçlarla etkileşim bildirilmemiştir. Yapılan çalışmalarda 1.200-2.400 mg/gün (3x400 veya 2x550 mg) dozlarında etkilidir, 600 mg/gün dozu tedavide etkili değildir. Rifaksiminin ve emilmeyen disakkaritlerin kan amonyak düzeylerini düşürmede ve semptomları iyileştirmede etkinlikleri benzerdir ancak rifaksiminin etkisi daha erken başlar ve yan etkileri daha azdır. Rifaksimin ve laktulozun birlikte kullanılması etkinliği artırır.

– Amonyak hipotezine dayanan tedaviler

Başta L-ornitin-L-aspartat (LOLA) olmak üzere akarboz, sodyum benzoat/phenylacetate, glycerl phenylbutyrate, L-karnitin, ornitine phenylacetate (Faz 2) kullanılmıştır.

L-ornitin-L-aspartat (LOLA), karaciğerde amonyak yıkımını artırarak etkili olur. Karaciğer ve kaslarda glutamin sentezini artırır. Sağlam kalan karaciğer dokusunda ve kaslarda üre siklusunu

aktive ederek amonyağın final detoksifikasyonunu sağlar ve hiperamonyakemiyi önler. Yüksek kan amonyak seviyesini hızla düşürür. Hareket bozukluklarını ve psikolojik sorunları iyileştirir. Belirgin bir yan etkisi yoktur, hasta tarafından iyi tolere edilir. LOLA 3x6 g/gün oral veya 20 g/gün İV dozlarda kullanılır.

– Çinko

Sirozda çinko eksikliği sık görülür. Çinko eksikliği olmayan hastalarda bile çinko uygulaması, üre döngüsündeki bir enzim olan ornitin transkarbamilazın aktivitesini artırarak hiperamonyemiyi iyileştirme potansiyeline sahiptir. Üre jenezdeki müteakip artış, amonyak iyonlarının kaybına neden olur. Çinko sülfat ve çinko asetat, klinik çalışmalarda her gün oral yoldan 600 mg'lık bir dozda kullanılmıştır. İki çalışmada HE düzelerken diğer iki çalışmada mental fonksiyonlarda iyileşme olmamıştır.

– Dallı amino asitler

Yalancı nörotransmitter hipotezine dayanan tedaviler olarak dallı amino asit (BCAAs) infüzyonları veya bunların oral alımı uygulanabilir. Dallanmış zincirli amino asitlerden zengin solüsyonların HE'nin tedavisinde yararlı etkileri olabilir. Serebral kan akımında artma ve ölüm oranlarında azalma sağlar. HE'li hastalarda BCAAs iyileşmeye katkı sağlar. Enteral olarak BCAAs alınması, İV uygulamadan daha etkilidir.

– GABA hipotezine dayanan tedaviler

Bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil ile yapılmış ve başarısı gösterilmiş çalışmalar olmasına rağmen bu konu hala tartışmalıdır.

Tablo 8. Hepatik ensefalopati tedavi prensipleri

A. Genel tedavi prensipleri
<ol style="list-style-type: none">1. Kolonda amonyum üretimini azaltmaya çalışılır2. Diyetteki protein monitörize ve kontrol edilir.3. GİS kanaması mümkün olduğunca çabuk durdurulmalı ve GİS'deki kan purgatif ve lavmanlarla tahliye edilmelidir.4. Presipitan faktörler saptanarak tedavi edilir.
B. Spesifik tedavi prensipleri
<ol style="list-style-type: none">1. Diyetteki protein monitörize ve kontrol edilir.<ul style="list-style-type: none">• Kalori: 35-45 kal/kg/gün, protein ilk 1-5 gün; 20-30 g/gün sonra 1-2 g/kg/gün• Probiyotikler ve yoğurt özellikle MHE'de yararlı olabilir.• Prebiyotikler: 25-45 mg/gün fiber2. Mikronütrientler<ul style="list-style-type: none">• Malnütrisyon ve dekompanseasyon varsa multivitaminler/eksik vitaminler verilebilir• Manganez içeren besinler uzun dönemde kısıtlanır• Hiponatremi yavaş düzeltilmelidir3. Bağırsaklardan amonyum ve nitrojenik maddelerin emilmesinin engellenmesi<ul style="list-style-type: none">• Barsak lavmanı ve purgatifler<ul style="list-style-type: none">– Polietilen glikol (PEG)• Emilmeyen disakkaritler: İlk basamak tedavi olarak kullanılır.<ul style="list-style-type: none">– Laktuloz ve laktilol: 3x20-30 g/gün oral• Antibiyotikler<ul style="list-style-type: none">– Rifaksimim (3x400 mg/gün oral)– Neomisin, metronidazol4. Amonyak hipotezine dayanan tedaviler: L-ornitin-L-aspartat (LOLA) olmak üzere akarboz, sodyum benzoat/phenylacetate, glycerl phenylbutyrate, L-karnitin

HEPATİK ASSİT VE SPONTAN ASSİT ENFEKSİYONLARI

• Hepatik assit

Assit peritoneal kavitedeki anormal sıvı birikimidir. Sirozun en sık görülen komplikasyonudur. Kompanse siroz tanısı konduktan sonra 10 yıl içerisinde yaklaşık %60'ında assit gelişir ve assitli hastaların %80'inden fazlasında dekompanse karaciğer sirozu saptanır. Assit olan hastaların yaklaşık %20'sinde 1 yıl içinde, %40'ında 5 yılda hepatorenal sendrom gelişir.

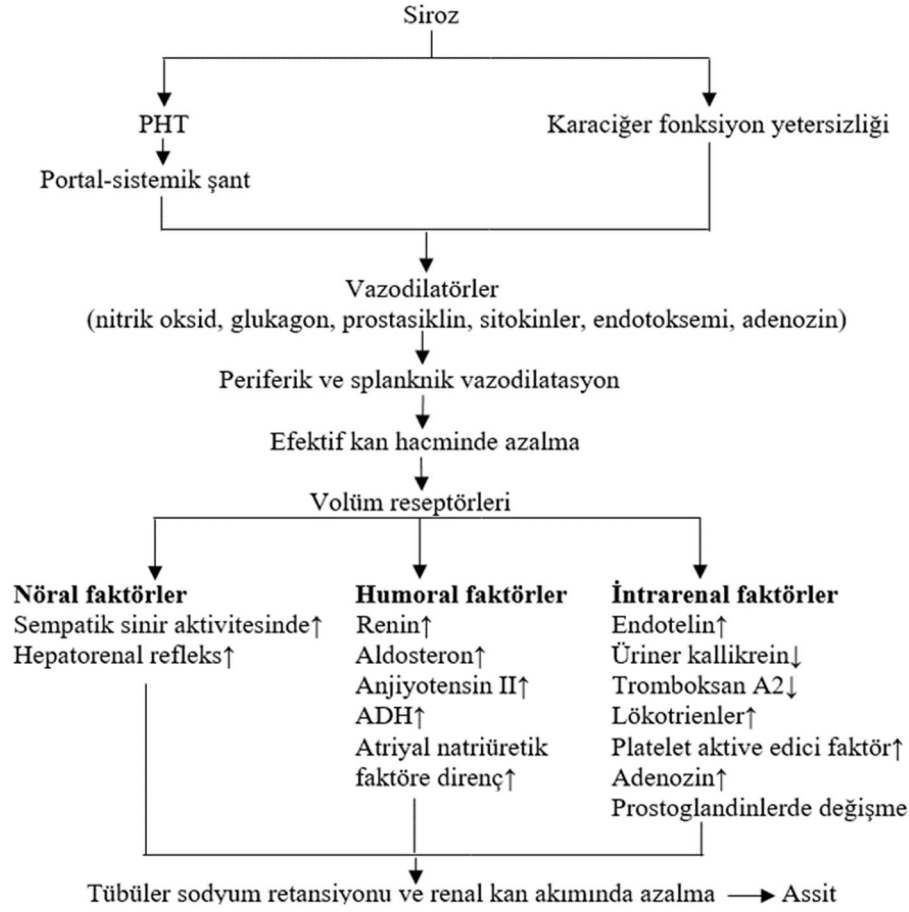
– Patojenez

Assit oluşumunun erken safhasında önce PHT'a bağlı sinüzoidal basınç artışı sonra sistemik ve splanknik vazodilatasyon ve daha sonrada renal sodyum ve bunu izleyen sıvı tutulumu ile hepatik sinüzoidlerden peritoneal boşluğa sıvı sızar. Assit toplanmaya başladıktan sonra efektif arteriyel kan volümü azalmasının tetiklediği ADH'nin nonozmotik sekresyonunun artması, renin-aldosteron salınımı ve nihayet sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması ile sodyum ve su tutulumu şeklinde kısır döngü ortaya çıkar (Şekil 4). Bütün bu bahsedilen sistem ve maddeler normal kişilerde zaten var olan kompleks düzenleyici sistemlerin dekompanse sirozlularda nasıl yeni bir denge yaratma peşinde olduğunu göstermektedir.

Sirozlu hastalarda sıvı birikmesinin ilk basamağı PHT'dur. Sıvının birikebilmesi için HVBG'nin 10 mmHg üzerinde olması gereklidir, bununla paralel olarak basınç bu seviyenin altına düşürüldüğünde assit genellikle kaybolur. Sirozda sistemik vasküler direnç ve ortalama kan basıncı azalmıştır ve bunlara yanıt olarak kardiyak debi artmıştır. Bu değişiklikler hiperdinamik dolaşıma neden olur. Sistemik vasküler direnç azalmasının en bariz olduğu yer ise splanknik dolaşımdır. Sirozda sık görülen bir bulgu olan portosistemik kollaterallerin açılması vazodilatasyonun mevcudiyetini kısmen izah eder. Diğer önemli sebep dolaşımda artmış olan nitrik oksittir (NO), glukagon, vazoaaktif intestinal peptit, substans P, platelet aktive edici faktör ve prostaglandin gibi vazodilatörler nedeni ile vazodilatasyonun hakim olmasıdır. Splanknik vazodilatasyonda en önemli faktör NO'dur. NO üretimi muhtemelen gastrointestinal kanaldan emilen endotoksinler tarafından uyarılmaktadır. Sirozda görülen ilerleyici vazodilatasyon endojen vazokonstriktörlerin aktivasyonuna, su ve tuz tutulumuna ve artan renal vazokonstriksiyona neden olur. Karotid ve renal baroreseptörler üzerindeki basıncın sirotik vazodilatasyon sebebiyle azalması normal perfüzyon basıncını sağlamak için sodyum tutucu nörohumoral mekanizmaların (renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi, antidiüretik hormon-vazopresin) aktivasyonuna neden olur. Net sonuç belirgin su ve tuz tutulumudur. Çünkü hücre dışı sodyum depoları, plazma hacmi ve kardiyak debi artmasına rağmen efektif volüm azalmıştır. Sirozlu hastalarda assit gelişiminden önce su ıtrahı normal iken, karaciğer hastalığı ilerledikçe bozulma gözlenir. Bu anormallik büyük oranda artmış ADH salınımına bağlıdır. Bunların sonucunda hiponatremi ve hipoosmolarite gelişir. Bu nedenle assitli sirotik hastalarda üriner sodyum retansiyonu, total vücut sodyum miktarında artma ve dilüsyonel hiponatermi mevcuttur. Hiponatreminin seviyesi de sirozun şiddeti ile paralellik gösterir ve hayatta kalım süresi ile ters orantılıdır.

Assit oluşumu da vücudun herhangi bir yerindeki ödem oluşumu ile aynı prensiplere dayanır (net kapiller permeabilite ve hidrostatik-ozmotik basınç gradientleri). Yukarıda izah edilen mekanizmaların etkisi ile sirozlu hastalarda mikrovasküler hidrostatik basınç ve permabilite artmıştır. Ayrıca hepatik ve torasik lenf kanallarındaki protein miktarı azalmıştır. İnce barsakta

belirgin serozal ödem vardır. Bunların sonucunda assit hem hepatik hem splanknik kompartmandan gelen sıvıyla oluşur.



Şekil 4. Sirozik hastalarda su ve sodyum tutulumunun patojenezi.

– Klinik

Assit genellikle yavaş gelişir ve abdominal distansiyon ve dispneye neden olur. Ani gelişmesi genelde hemoraji, şok veya enfeksiyon gibi hepatoselüler fonksiyonun azalmasına neden olan olayları takiben olur. Portal venin sirozlu bir hastada tıkanması da assiti tetikleyebilir.

Fizik muayenede hasta soluk yüzlü, dehidrate görünümlüdür. Kas kaybı belirgindir. Karındaki şişkinliğe ince barsak distansiyonu da katkıda bulunur. Karın içi basıncın artışı karında değişik bölgelerdeki hernilerin oluşumunu kolaylaştırabilir. Skrotal ödem görülebilir. Göbekten periferik doğru uzanan ve belirginleşen karın duvarı venlerine rastlanılabilir. Perküsyonda açıklığı yukarı bakan matite erken bir bulgu olup karında iki litre kadar assit olduğunda tespit edilebilir. Hastaların %6'sında plevral efüzyon bulunur ve bunların üçte-ikisinde sağ taraftadır. Sol tarafta varsa akla tüberküloz gelmelidir. Sağ taraflı hidrotoraks bazen assit olmadan da oluşabilir. Ödem genellikle assiti takip eder ve hipoproteinemi ile ilişkilidir. Boyun venleri, gergin assitin diyafragmayı yükseltmesine bağlı olarak oluşan artmış intraplevral basınç ve artmış sağ atriyum basıncı nedeniyle belirgindir.

– Tanı

İlk kez assitle gelen hastalarda öncelikle sirozun varlığı ve varsa nedeni değerlendirilmelidir. Assite olan tanısal yaklaşım anamnez, fizik muayene ve parasentezle alınan assit sıvısının

incelenmesine dayanır. Muayenede kesinlik yoksa ultrasonografi assit varlığı ve miktarını belirleyebilir.

- **Abdominal parasentez:** Assitin mevcudiyetinin doğrulanması, sebebinin araştırılması ve sıvının enfekte olup olmadığının incelenmesi için en uygun yaklaşımdır. Çoğu hastada uzamış protrombin zamanına rağmen güvenilir bir yaklaşımdır. İşleme bağlı hemoperitoneum ve enfeksiyon riski %0.1'dir.
- **Assit sıvısı incelemesi:** Assit sıvısında iki temel değerlendirme yapılır. Bunlar; PHT'un mevcudiyeti ve assit sıvı enfeksiyonunun kontrolüdür. Assitli bir hastada peritoneal sıvısında uygulanabilecek testler Tablo 9'da gösterilmiştir.

PHT varlığını göstermek için serum assit albümin gradienti (SAAG) araştırılmalıdır. Serum albümin-assit albümin formülü ile hesaplanır. Fark yani $SAAG \geq 1.1 \text{ g/dL}$ (11g/L) ise siroz tanısı koydurmaz ancak %97 oranında assitin PHT'a bağlı olduğu söylenebilir. Assit ve serum albümin örnekleri aynı gün hatta aynı saat içinde eş zamanlı alınmalıdır. SAAG 1.0 veya 1.1 g/dL (10 veya 11g/L) bulunursa parasentez tekrarlanması gerekir. Eğer serum globulin düzeyi 5 g/dL'den yüksek ise SAAG yanılgıya yol açar (yalancı düşük SAAG). Bunu önlemek için düzeltme yapmak gerekir ve $SAAG \times (0.21 + 0.208 \times \text{serum globulin})$ formülü uygulanır.

Normalde assit sıvısında total lökosit sayısı $500/\text{mm}^3$ ve polimorf nüveli lökositler (PMNL) $250/\text{mm}^3$ 'den azdır ve bu tip assite *nonenfekte* veya *nonkomplike assit* denir. Eğer değerler bunların üzerinde ise assit enfeksiyonu olarak kabul edilir ve antibiyotik tedavi endikasyonunu doğurur. Total lökosit ve PMNL sayısı SBP de artar ve genellikle PMNL sayısı total lökosit sayısının %70'inde fazladır. Assit enfeksiyonlarının yaklaşık %35-40 semptomsuz olabileceğinden assit sıvı kültürü de yapılmalıdır. Kültür ekme işlemi hasta yatağı kenarında ve eş zamanlı kan kültürü ile birlikte yapılır. Assit örneği kan kültür vasatına (zenginleştirilmiş sıvı agar-jel ortam; BACTEC) ekilir. Kan kültür şişesine kültür vasatındaki sıvının 1/5-1/10 oranında assit sıvısı ilave edilmelidir.

Diğer testler şüpheli durumlar bulunduğu kullanılmıdır. Örneğin, mikobakteriyel hastalığı düşündürecek açıklanamayan ateş, geçmişte tüberküloz hikayesi veya immün yetmezlik varsa uygun testler istenebilir. Peritoneal karsinomatoz şüphesi varsa sitolojik inceleme yapılmalıdır. Ancak HCC araştırılıyorsa sitolojik inceleme uygun değildir, çünkü periton yüzeyine metastaz yapmaz.

Tablo 9. Assit sıvısı incelenmesinde yapılabilecek testler

Rutin testler	Opsiyonel testler	Seyrek kullanılan testler
- Hücre sayımı ve ayırımı - Albümin	- Total protein - Glukoz	- TB yayması ve kültür - Sitoloji - Trigliserid
- Assit sıvı kültürü (kan kültür şişelerine)	- LDH - Amilaz - Gram boyama	- Bilirubin - Kolesterol, ADA, tümör belirteçleri, pH/laktat

- Tedavi

Sirotik assitli hastaların bir kısmında ayaktan tedavi mümkündür. Bununla birlikte, pek çok hastada ek olarak gastrointestinal kanama, HE, bakteriyel enfeksiyon ya da HCC gibi ciddi sorunların da bulunması hastanede tedaviyi tercih edilir hale getirmektedir. Hastanede tedavinin

bir avantajı da kişinin hastalığı ve tedavisi hakkında yoğun bir biçimde eğitilmesine imkan sağlamasıdır. Sirotik assit tedavisinde öncelikle altta yatan neden ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

Hepatoselüler yetmezlik tablosu düzeldikçe assit azalacaktır. Genel prensiplerden birisi de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınmaktır. Bu ajanlar renal prostaglandin sentezini inhibe ederek renal vazokonstriksiyona, diüretik cevabında azalmaya ve hatta akut böbrek hasarına neden olabilir. Bunların başında, alkolik hastaların alkolden kesin olarak uzaklaştırılması gelmektedir. Bu şekilde, hem karaciğerdeki hastalık sürecinin bir miktar da olsa geriye döndürülmesi ve hem de tedaviye cevap şansının artırılması mümkün olabilir. Hemokromatozisi bulunan hastalarda flebotomi yapılması, Wilson hastalığında bakırın uzaklaştırılması, otoimmün karaciğer hastalığında immünsüpresif tedavi prognoza olumlu katkıda bulunur. Bunların dışındaki nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarında geriye dönüş şansı daha düşüktür ve bu hastalar assit ortaya çıktığı andan itibaren karaciğer nakil adayı olarak değerlendirilmelidir.

Assit tedavisinde ideal sonuç peritonda biriken sıvının tümüyle uzaklaştırılmasıdır. Ancak bu mümkün olmaz ise hastanın yaşam kalitesini bozmayacak miktarda assit varlığı kabul edilebilir bir sonuçtur.

Assit tedavisinde hastaların assit miktarına göre sınıflandırarak tedavi planı yapılması klinik pratikte yarar sağlar;

1. Hafif ve orta derecede (grade 1-2) assit tedavisi

a. Yatak istirahati: Renal ve hepatik perfüzyonu olumlu olarak etkiler.

b. Sodyum kısıtlaması: Daha düşük bir miktarı önerenler olmakla beraber birlikte, günlük sodyum alımının 45-90 mmol/gün (1-2 g/gün) ile sınırlandırılması hastaların %15-20'sinde başarı sağlar. Serum sodyum düzeyi 120 mEq/L'nin üzerinde bulunan hastalarda sıvı kısıtlamasına gerek yoktur. Ancak sodyum bu değerin altında ise sıvı alımı kısıtlanmalıdır ve alım miktarı 1 L/gün civarında olmalıdır.

c. Diüretikler: Sodyum kısıtlaması ile sonuç alınamayan hastalarda oral diüretik tedavisine başlamak gerekir. Glomerüler filtrasyon hızında ani azalmaya yol açabileceğinden, diüretiklerin İV yolla verilmesinden kaçınılmalıdır. Diüretik tedavisiyle ödemli hastalarda günlük 800-1.000 g, ödemi olmayan hastalarda ise 300-500 g ağırlık kaybı hedeflenmelidir. Assit kaybolduktan sonra ilaç veya ilaçların dozu yeniden sıvı birikimini engelleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Sirotik assit tedavisinde en çok tercih edilen diüretikler aldosteron antagonisti olan spironolakton ve loop diüretiği olan furosemiddir. Sodyum kısıtlaması ve ikili diüretik tedavisi ile hastaların %90'ında yeterli cevap elde edilir. Diüretik alan hastanın ağırlığı, günlük idrar miktarı, plazma üre, elektrolit ve kreatinin düzeylerinin gūnaşırı izlenmelidir. İdrar sodyum ıtrahını değerlendirmek için haftada 2 kez idrar elektrolit ölçümü yapılmalıdır. Eğer Na/K oranı 12'den büyük ise spironolakton dozu yeterlidir. Aşırı diüreze bağlı dehidratasyon, üremi, hiponatremi, metabolik asidoz olabilir. Ayrıca hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom presipite olabilir. Erkeklerde Spironolaktona bağlı ağırlı jinokomasti görülebilir.

2. Gergin (grade 3) assit tedavisi

Karında fazla miktarda sıvı bulunan hastalarda solunum sıkıntısı gibi sorunları süratle çözmek ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla başvurulabilecek en etkin seçeneklerden birisi büyük volüm parasentezdir. Bazı çalışmalarda parasentez tedavisinin hepatik ensefalopati,

dilusyonel hiponatremi ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar bakımından diüretik tedavisinden daha güvenli olduğu ortaya konmakla birlikte, bu yöntem diüretik tedavisinin bir alternatifi olarak görülmemeli ve tedavi daha sonra diüretiklerle sürdürülmelidir.

Parasentezle fazla miktarda sıvı boşaltılmasından sonra görülen en önemli komplikasyon efektif intravasküler hacmin azalmasıdır. Bu azalma hastaların %15-50'sinde hiponatremi ve/veya böbrek yetmezliği gelişmesine neden olur. Parasenteze bağlı dolaşım disfonksiyonunu (PBDD) önlemesinin çaresi, işlemle birlikte İV olarak tuzsuz insan albümini veya dekstran-70, poligelın, voluven gibi plazma genişleticilerin verilmesidir. Bu şekilde sistemik hemodinamik ve renal fonksiyonlarda bozulmaya engel olunur. Albümin dışındaki plazma genişleticiler daha ucuz olmakla birlikte, özellikle 5 L'den fazla sıvı boşaltılan hastalarda gelişebilecek PBDD'nu önlemekte albümin kadar etkili değildir. Bu nedenle, parasentez sırasında boşaltılan sıvının her litresi için 6-8 g tuzsuz albümin infüzyonu yapılması uygun olur. Hesaplanan albümin miktarının yarısı parasentez sırasında veya hemen sonra ve yarısı da altı saat sonra verilebilir. Albümin yerine plazma genişletici olarak dekstran 70 (makrodex) veya polygeline (haemaccel) veya voluven de kullanılabilir. Dekstran 70 ve polygeline'in her 100-125 mL'sine karşılık 1 L assit boşaltılır. Assit ortadan kalktıktan sonra assitin tekrar oluşmasını önlemek için diüretik tedaviye gerek vardır.

3. Refrakter assit tedavisi

Sirotik assitli hastaların %10'unda sodyum kısıtlaması ve yoğun diüretik tedavisine rağmen başarı sağlanamaz. Bu tür refrakter assit gelişen hastaların yarısı altı ay içerisinde kaybedilir; bir yıl yaşama şansı ise %25'tir. Refrakter assitin iki alt tipi vardır:

a. Diüretiklere dirençli assit (diüretik resistant assit-%80): Sodyum kısıtlaması ve maksimal diüretik tedavisine (günlük 400 mg spironolakton+160 mg furosemid) cevapsızlık nedeniyle en az Grade 1 haline getirilemeyen (mobilize edilemeyen) ya da başlangıçtaki mobilizasyonu izleyen dört hafta içerisinde Grade 2-3 haline dönen (erken tekrarlayan) assit.

b. Diüretik uygulanamayan assit (diüretik intraktable assit-%20): Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavisinin ciddi komplikasyonları nedeniyle mobilize edilemeyen ya da erken tekrarlayan assit. Tedavi edici doza diüretiklere bağlı komplikasyonlar nedeni ile ulaşamaz. Refrakter assit gelişen hastalarda da uygulanabilecek diğer bazı tedavi yöntemleri bulunmaktadır:

○ **Seri boşaltıcı veya büyük volüm parasentez tedavisi:** Periton boşluğunda biriken sıvı iki haftada bir boşaltılır. Gergin assit tedavisinde olduğu gibi işlem sırasında ve işlemten sonra tuzsuz albümin veya kolloid infüzyonu ile (voluven vb.) yapılır.

○ **Peritonovenöz şantlar:** Assit, yerleştirilen bir şant ile intraabdominal-internal juguler ven yoluyla vena kava süperior ve sağ atriyuma assit akıtılır. Şantın tıkanması (%50) ve enfeksiyon gibi bazı dezavantajları vardır. LeVeen veya Denver tipi peritonovenöz şantlar 1970'li yıllarda çok popüler olmasına rağmen, kronik parasentez tedavisine göre fazla bir üstünlükleri görülmediği için günümüzde tercih edilmemektedirler. Kronik parasentez tedavisini kabul etmeyen ya da bu tedavinin uygun olmadığı tekrarlayan veya tedaviye dirençli assiti olan hastalarda uygulanabilirler.

○ **Transvenöz intrahepatik portosistemik şant (TIPS):** TIPS portal hipertansiyona bağlı sirotik assit tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olarak görülmektedir. Assitin hızlı ve uzun süreli kontrolünü sağlar. Ayrıca antinatriüretik sistemleri baskılaması, böbrek fonksiyonlarını ve

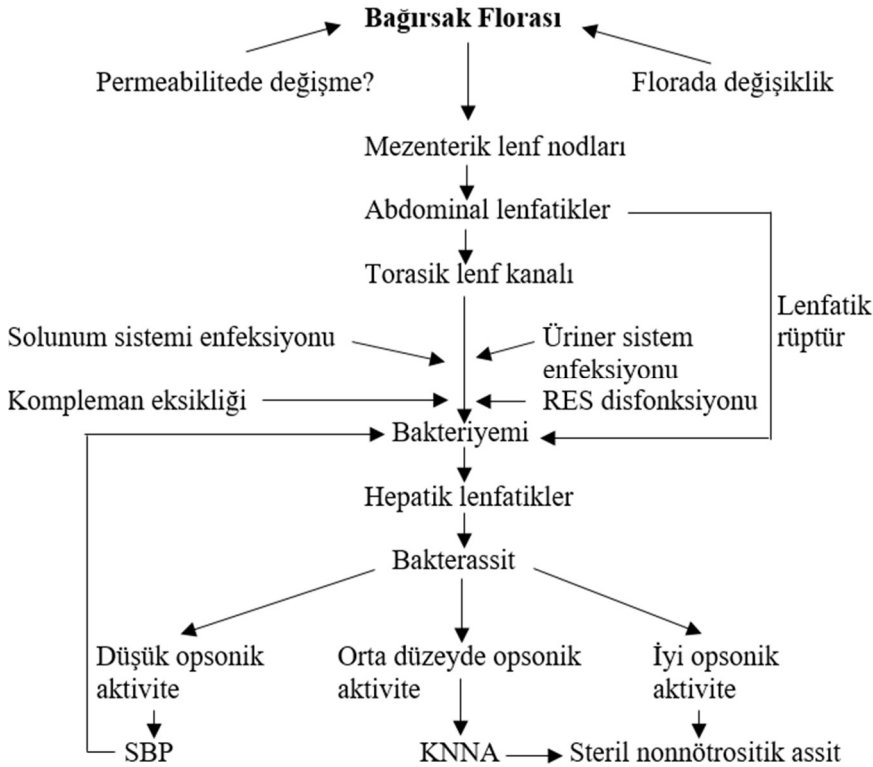
böbreklerin diüretiklere cevabını düzeltmesi gibi önemli avantajları da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda refrakter assitli olgularda %75-100 arasında kısmi ve tam başarı elde edildiği bildirilmektedir. TIPS gergin veya dirençli assitin tedavisinde ilk tedavi girişimi olarak önerilmez. TIPS, büyük volüm parasentezi de içeren konvansiyonel tedavilere refrakter hastaların tedavileri için saklanmalıdır. Tedaviye refrakter assiti olan hastaların büyük kısmı orthotopic karaciğer nakli için adaydırlar. Eğer bu hastalar nakil için 6 aydan daha fazla bekleyecekler ise TIPS uygulanabilir. Eğer bekleme zamanı daha kısa ise büyük volüm parasentezler daha uygun olabilir.

o **Karaciğer nakli:** Assit, özellikle refrakter assit gelişen tüm sirotik hastalar nakil adayı olarak değerlendirilmelidir.

• **Spontan assit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit)**

Assit sıvısının, sekonder bir nedene bağlı olmaksızın gelişmiş ve cerrahi olarak düzeltilebilecek bir kaynağa ait bulgusu olmayan enfeksiyonudur. Assit sıvısının bakteriyel kültürünün pozitif ve mutlak PMNL sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ olması ile gösterilir.

SBP gelişiminin erken safhasında barsak florasında değişiklik ve aşırı üreme, geçirgenlikte değişiklik vardır ve en sık Escherichia coli olmak üzere spesifik organizmanın barsak dışına yayılması söz konusudur. Sirozda bakterilerin aşırı üremesine muhtemelen bağırsak motilitesinin değişmesi neden olur. Bakteriler bağırsak duvarını geçerek mezenterik lenf nodlarında kolonize olur, oradan abdominal lenfatikler ile ductus thorasicus ve oradan da sistemik dolaşıma ulaşarak bakteriyemi oluşur. Sistemik dolaşımdaki organizmaların hepatik lenfatikler ulaşması ve karaciğerden süzülüp Glisson kapsülü boyunca assit sıvısına girilmesi ile bakterassit meydana gelir. Diğer bir görüş ise kontamine lenfi taşıyan abdominal lenfatiklerin portal hipertansiyona bağlı artmış akım ve basınç nedeniyle yırtılması ile bakterassit oluşmasıdır.



Şekil 5. Spontan assit enfeksiyonu patojenezi.

SBP kaynağı idrar yolu, solunum yolu, selülit, faranjit ve dental enfeksiyonlar gibi barsak dışı odaklar da olabilir. Hepatik RES fonksiyon bozukluğu ve kompleman yetersizliği de bakterassit oluşumuna katkıda bulunur. Assit sıvısında opsonik aktivite ve kompleman (C3, C4) azalmıştır. (Şekil 5).

– Risk faktörleri

Çoğu hastada ileri evre siroz mevcuttur (Child skoru >9). Siroz dışında diğer risk faktörleri; assitteki total protein konsantrasyonunun 1-1.5 g/dL'nin altında, serum bilirubin konsantrasyonunun 2.5-3 mg/dL üzerinde olması, Serum Cr >1.2 mg/dL, BUN >25 mg/dL, Na <130 mEq/L olması, daha önce geçirilmiş SBP atağı (bir yıl içinde nüks oranı %70), Gastrointestinal kanama (hastanede SBP veya bakteriyemi oranı %35) ve malnütrisyonudur.

– Klinik

SBP'in görülme sıklığı %8-12 arasındadır. Hastaneye assit ile yatan hastaların %10, poliklinik hastalarının %1.5-3'ünde SBP saptanır. SBP hemen her zaman monomikrobial bir enfeksiyondur, polimikrobial olması çok nadirdir. Genellikle assit sıvısında %70 (-) basiller ve en sık *E.coli* izole edilir (%50). Bunun dışında %30 gram pozitif organizmalar ve nadiren de anaerop etkenler saptanır.

Cerrahi peritonitle karşılaştırıldığında bulgu ve semptomlar daha siliktir. Genelde SBP'li hastalarda ileri evre siroz mevcuttur ve hemen her hastada assit miktarı fazladır. Tanısal parasentezin erken yapılır hale gelmesi de semptomsuz dönemde tanıyı artırmıştır. Ateş en sık görülen bulgudur. İleri evre sirozu olan hastaların hafif hipotermik oldukları akılda tutulmalıdır. Bu nedenle 37.8 °C üzerindeki vücut ısı ciddi olarak değerlendirilmelidir. Yaygın ve devamlı karın ağrısı peritonitin ana bulgusudur, ancak SBP'de assitin belirgin olması nedeniyle ağrı daha siliktir. Hassasiyet de belirgin değildir. İleri evrelerde rebound hassasiyet olabilir, ancak rijidite pek olmaz. Mental durumda hafif değişiklikler olabilir, hatta bunların ortaya çıkarılması için özel testler uygulamak gerekebilir. SBP'nin gelişiminde suçlanan bağırsaktaki bakteriyel aşırı üreme ishal de yapabilir. Paralitik ileus, hipotansiyon ve hipotermi enfeksiyonunun ilerlediğinin ve kötü prognozun işaretleridir.

Spontan assit sıvısı enfeksiyonunun üç klinik varyantı vardır:

1. Spontan bakteriyel peritonit: Kültürde bakteri üremesi (genelde tek tip) vardır ve assitte PMNL $\geq 250/\text{mm}^3$ 'tür.
2. Kültür negatif nötroitik assit (KNNA): Kültürde üreme yoktur ve PMNL $\geq 250/\text{mm}^3$ 'tür.
3. Monomikrobial nonnötroitik bakterassit (MNBA): Kültürde üreme vardır, ancak PMNL $< 250/\text{mm}^3$ 'tür ve SBP'in klinik belirtilerinin görülmediği antitedir. Bunun peritonitin erken belirtisi olduğu veya bakteriürinin assit sıvısındaki ekivalanı (bakterassit) olduğunu söylenebilir. MNBA olgularının yaklaşık 1/3'ü spontan olarak gerilerken 1/3'ünde SBP gelişir.

– Tanı

Abdominal tanısal parasentez tanının konulması için şarttır. Çoğu hastada protrombin zamanı uzamış olmasına rağmen güvenli bir girişimdir. Assit sıvısında hücre sayımı ve ayırımı ve kültür çoğu hastada SBP tanısı için gerekli bilgileri sağlar.

○ **Hücre sayımı:** Nötrofil yani PMNL > 250 hücre/ mm^3 'dür. Eğer PMNL sayısı 500 hücre/ mm^3 ise sensitivitesi %80, spesifitesi %97 ve tanı değeri %92'dir. PMNL sayısı sayısı 250-500/ mm^3 arasında ise klinik veriler ve assit kültürü değerlendirilmelidir. Klinik bulguları negatif olan ve PMNL $> 250/\text{mm}^3$ olan olgularda 24-48 sa. sonra parasentez tekrar değerlendirilmelidir.

○ **Assit sıvı kültürü:** Hasta başında ve kan kültürü ile eşzamanlı yapılmalıdır.

– **Tedavi ve profilaksi**

SBP şüphesi varsa ampirik tedaviye assit, kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra bir an önce başlanmalıdır. Aktif enfeksiyon varken terapötik parasentezden kaçınılmalıdır.

Hastaların renal fonksiyonları değerlendirilir ve eğer BUN >30 mg/dL, kreatinin >1 mg/dL, bilirubin >4 mg/dL ise albümin 1 g/kg İV infüzyonu yapılır. Renal disfonksiyon devam ediyorsa 3. gün albümin infüzyonu tekrar edilir.

○ **Antibiyotiyoterapi:** SBP olgularının çoğu *E. coli* ve *Klebsiella* türleri gibi gram (-) barsak bakterilerine bağlıdır, ancak streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlar da olabilir. Dolayısıyla kültür sonucu alınıncaya kadar geniş spektrumlu ve peritona penetrasyonu iyi olan antibiyotikler tercih edilmelidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler bu bakımdan uygundur. Diğer antibiyotikler de kullanılabilir, ancak sirozlu hastalarda altta yatan böbrek perfüzyon bozukluğundan dolayı nefrotoksik olanlardan (aminoglukozitler gibi) kaçınılmalıdır.

Klasik SBP ve kültür negatif nötroitik assitte (KNNA), kültürde üreme sağlanıncaya kadar tercihan cefotaxime 3x2 g/gün İV veya ceftriaxone 2x1 g/gün İV, ceftazidime 2x1 g/gün İV başlanabilir. Kültürde üreyen organizmanın duyarlılık durumuna göre antibiyotik revize edilerek 5-10 gün (ortanca tedavi süresi 8 gün) İV olarak uygulanır. İkinci gün parasentez tekrar edilir ve PMNL <250/mm³ ise tedavi 5. gün kesilebilir, PMNL %25 veya daha fazla azalmış ise oral tedavi (kinolon grubu) düşünülebilir ve ciprofloksasilin veya levofloksasilin oral 2x500 mg/gün ile tedavi 7 güne tamamlanabilir.

Hastanın düzenli olarak klinik takibi yapılmalı ve PMNL sayısını belirlemek üzere en az bir kere kontrol parasentez yapılmalıdır. Tedavinin başlangıcında 2-3 gün sonra yapılan parasentezde PMNL sayısında %25'den daha az bir düşme varsa ve klinik durumda bozulma gözleniyorsa tedavi başarısız kabul edilmelidir.

Monomikrobiale nonnötroitik bakteriasitte (MNBA) ise tüm MNBA hastalarında tedaviye gerek yoktur. Eğer hasta semptomatik ise ve kültür tekrarlarında aynı organizma izole ediliyorsa, duyarlılığa göre 5 gün İV antibiyotik tedavisi uygulanır. Eğer asemptomatik ise 24-48. saatte parasentez tekrarı ile karar verilir.

○ **Profilaksi:** Profilaksi için kinolon grubu antibiyotikler tercih edilir. Norfloksasin gibi oral bir ajanla (400 mg/gün) selektif intestinal dekontaminasyonun SBP riski taşıyan hastalarda gram negatif enfeksiyonu önlediği gösterilmiştir. Ancak sağkalım süresi üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Norfloksasilin, 400 mg/gün oral (bir yılda nüks %20 iken kontrollerde nüks %70), siprofloksasilin 250-500 mg/gün oral, levofloksasilin 250 mg/gün oral ve alternatif olarak TMP+SMX 1x1/gün oral kullanılabilir. Assit total protein seviyesi 1-1.5 g/dL'nin üzerinde olanlara profilaksi verilmesi önerilmemektedir. Profilaksiye assit kayboluncaya veya karaciğer nakline kadar devam edilmelidir. Profilaksinin uygulanmadığı hastalarda gastrointestinal kanama veya skleroterapi gibi girişimler esnasında kısa süre antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

HEPATORENAL SENDROM

Genellikle sirotik kaynaklı karaciğer yetmezliği neticesi ortaya çıkan fonksiyonel böbrek yetmezliği ile karakterize bir durumdur. Renal yetmezliğin bilinen diğer sebeplerinin klinik veya patoanatomik işaretleri yoktur. Hepatorenal sendrom (HRS) renal perfüzyonun az olması

sonucu oluşur. Vakaların çoğunda renal histoloji, normal veya minör değişiklikler saptanır. Uluslararası Assit Kulübü, yeni bir tanımlama ve sınıflama getirmiştir. Buna göre HRS; kronik karaciğer hastalarında, ilerlemiş karaciğer yetmezliğinde ve portal hipertansiyonda görülen bozulmuş renal fonksiyon ve endojen vazoaaktif sistemin aktivasyonu, arteriyel dolaşımda belirgin bozukluklar ile karakterize bir hastalıktır. Böbreklerde belirgin renal vazokonstriksiyon (düşük glomerül filtrasyon oranı) vardır. Böbrek dışı dolaşımda arteriyel hipotansiyon ve azalmış sistemik vasküler rezistansa neden olan aşikar arteriyoller vazodilatasyon vardır. Benzer tablo, akut karaciğer yetmezliğinde de oluşur.

• Patojenez

Artmış kardiyak atım ve artmış plazma volümü nedeniyle, sirozlu hastalarda gelişen bu özel böbrek yetmezliği, diğer sebeplere bağlı prerrenal azotemiden farklılık gösterir. HRS'de arteriyel vazodilatasyon splanknik alanda mevcuttur, diğer tüm vasküler yapılarda ağırlıklı olarak vazokonstriksiyon mevcuttur.

– **Karaciğer sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonları:** Sirozlu hastalarda saptanan en erken bozulma, sodyum tutulumudur. Sodyum tutulumu, artmış proksimal ve distal tübüler geri emilime bağlı normal glomerül filtrasyon hızıyla gelişir veya sodyumun glomerülden azalmış filtrasyonu sonucu oluşur. Sodyumun artmış tübüler geri emiliminin nedenleri; renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin artmış aktivitesidir. Assitli karaciğer sirozlu hastalarda, sodyum tutulumu ile ters orantılı olarak, artmış plazma aldosteron düzeyleri bulunmuştur. Ayrıca, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu da, sodyum retansiyonundan sorumludur. Plazma norepinefrin düzeyi ile sodyum atılımı arasında ters orantı mevcuttur. HRS patofizyolojisinde, son zamanlarda primer sodyum retansiyonu teorisinin rol oynadığını savunanlar mevcuttur. Buna göre, sodyum retansiyonu, direkt olarak hastalığın kendisine bağlı olarak gelişmektedir. Bunun sebebi olarak, sinüzoidal portal hipertansiyon düşünülmektedir. Örneğin Child A grubundaki sirozlu hastalarda, böbrek fonksiyonları ve kan basınçları normal olmasına rağmen, vücutlarında sodyum retansiyonu mevcuttur.

Karaciğer sirozlu hastalarda, sodyum tutulumunu takiben gelişen ikinci bozukluk, su retansiyonudur. Sorumlu faktörler arasında, artmış plazma antidiüretik hormon düzeyi, azalmış renal prostaglandin sentezi ve Henle kulpuna azalmış filtrat geçiş sayılabilir. ADH düzeyinin artışı, hipotalamik artmış senteze bağlıdır.

En geç ortaya çıkan renal bulgu renal vazokonstriksiyondur. Renal vazokonstriksiyon; renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivasyonları, ADH ve artmış endotelin sentezine bağlı olarak gelişir. Ayrıca, renal vazodilatatörlerin (prostaglandin, nitrik oksit, natriüretik peptidler) azalmış sentezi de patogeneizde rol oynar. Atriyal natriüretik peptid (ANP), aferent arteriyollerde vazodilatasyon ve eferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak, böbrekte medüller toplayıcı tübüllerde sodyum geri emilimini inhibe eder. Ayrıca ANP, renin ve aldosteron salgısını da inhibe eder.

HRS patojenezinde 2 mekanizma rol oynamaktadır;

1. HRS'da görülen renal hipoperfüzyon, sistemik hemodinamide bir bozukluk olmaksızın sadece karaciğer hasarına bağlıdır. Karaciğerden muhtemelen salgılanan ve böbrekte vazodilatasyon yapan bir ajanın karaciğer yetmezliğine bağlı olarak yapımının azalması sonucu böbreklerde vazokonstriksiyon gelişmesi teorisidir. Hayvanlarda var olan, ancak insanlarda varlığı henüz gösterilmemiş bir hepatorenal reflexin de bu teori dahilinde rolü olabilir.

2. Arteriyel vazodilatasyon teorisi, bugün daha çok kabul görmektedir. Sirozda oluşan portal hipertansiyon sonucu, splanknik alanda, NO nedeniyle vazodilatasyon gelişir. Gelişen vazodilatasyon, efektif plazma hacminde azalma ile sonuçlanır. Azalan efektif plazma volümü, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, arjinin, vazopressin, endotelin, adenozin, eikasonoid, endotoksin, nöropeptid Y gibi çeşitli vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonları ile beraber böbreklerde prostaglandin, bradikinin gibi vazodilatatörlerin azalmasıyla hakim olan renal vazokonstriksiyonun HRS'ye neden olduğu sanılmaktadır.

• Klinik

HRS'de iki klinik seyir görülür:

– **Tip 1:** Ani ve hızla gelişen böbrek yetmezliği tablosu vardır. İdrar volümü, günler ve haftalar içinde azalır. Belirgin sodyum retansiyonu, hiponatremi gelişir, serum kreatinin ve BUN düzeyleri hızla yükselir. Serum kreatinin değeri 2 hafta içinde, 1.5 mg/dL'nin üzerine çıkar, 24 saatlik kreatinin klirensi de 40 mL/dak/1.73 m²'nin altına iner. İdrar miktarında azalma, sodyum retansiyonu, hiponatremi, özellikle spironolakton kullanan grupta K düzeyinde artma saptanır. Karaciğer yetmezliği ileri derecededir. Tabloya, sarılık, ensefalopati, koagülopati gibi karaciğer yetmezliğinde gördüğümüz belirtiler ilave olur. Olguların bazısında spontan veya herhangi saptanabilir presipite edici faktör yoktur. Hastaların çoğunda bazı terapötik girişimsel işlem veya komplikasyonlar ile kronolojik ilişki vardır. En sık sebep SBP'tir. Plazma genişletici kullanılmadan büyük volüm parasentez yapılan hastaların yaklaşık %10'unda HRS Tip I geliştiği bildirilmektedir. Tedavisiz Tip I HRS'de ortalama yaşam süresi 2 haftadan kısa olup sonuçta hastaların tamamı renal yetmezlik başlamasından sonra 10 hafta içinde ölür.

– **Tip 2:** Orta derecede ve yavaş GFR azalması ile karakterizedir. Daha yavaş ve uzun seyir vardır. Genellikle relatif olarak hastaların karaciğer fonksiyonları çoğunlukla Tip 1'e göre daha fazla korunmuştur. Bu hastalarda yaşam süresi, Tip 1'e göre daha uzundur fakat renal yetmezlik olmayan assitli hastalardan daha kısadır. BUN ve serum kreatinin değerleri daha düşük (BUN <50 mg/dL, serum kreatinin <2 mg/dL) olup, en önemli klinik bulgu sodyum retansiyonu ve antidiüretik sistemlerin aktivasyonuna bağlı gelişen diüretiğe dirençli assit mevcudiyetidir. Progresif bir azotemi, hipotansiyon ve hiponatremi vardır.

Karaciğer yetmezliğinin şiddeti, Child-Pugh evresi ve siroz sebebi ile HRS gelişimi arasında korelasyon yoktur. Kronik karaciğer hastalarının bazılarında HRS gelişmesi açısından bazı risk faktörleri vardır (Tablo 10).

Tablo 10. HRS gelişiminde risk faktörleri

1. Dilüsyonel hiponatremi olması
2. Su yüklemesi ile azalmış su sekresyonu saptanması
3. Düşük idrar sodyum atılımı (<5 mEq/L)
4. BUN ve serum kreatinin değerinde artış olması
5. Arteriyel hipotansiyon (<80 mmHg)
6. Plazma renin aktivitesi artışı saptanması
7. Plazma norepinefrin konsantrasyonunun yüksek olması
8. Daha öncesinde assit öyküsü
9. Hepatomegali olmaması
10. Beslenme durumunun kötü olması
11. Böbrek direnç endeksinin artmış olması

• Tanı

Böbrek fonksiyonları araştırılmalıdır. HRS’de oligüri, plazma üre ve kreatinin düzeylerinde yavaş fakat ilerleyen bir yükselme görülür. Renal fonksiyon bozukluğu başlangıçta bazı vakalarda sinsi olurken, bazen parasentez, GİS kanaması, aşırı diüretik uygulaması, enfeksiyon, cerrahi, bulantı-kusma vb. faktörlerle presipite edilmiş olabilir. Doppler ile ölçülen böbrek direnç endeksi tanıda yararlı bir yöntemdir. Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar gözden geçirilmelidir (Tablo 11).

Tablo 11. HRS ayırıcı tanısı

1. Hipovolemi sonucu gelişen azotemi:
 - a. Gastrointestinal nedenler (kanama vb.)
 - b. Renal nedenler (aşırı diüretik kullanımı)
2. Kardiyak sebeplere bağlı prerenal azotemi
3. Akut tübüler nekroz
 - a. Nefrotoksisite (NSAİİ’lar, aminoglukozit grubu ilaçlar, bilirubin toksisitesi)
 - b. Hipoksi (uzun süreli hipotansiyon, şok)
4. Glomerüler patolojiler sonucu gelişen renal yetmezlik

Tanıda karışıklıkları önlemek için belirlenen kriterlere göre HRS tanısı konulmalıdır (Tablo 12). HRS’nun kronik karaciğer hastalarında görülen diğer böbrek yetmezliklerinden ayırt edilmesi, hastalığın tedavi ve prognozu açısından önemlidir. HRS’de görülen böbrek yetmezliğinde, tipik olarak proteinüri yoktur. İdrarla atılan sodyum miktarı düşüktür (idrar Na <10 mEq/L), çünkü glomerül veya tübüllerde herhangi bir hasar yoktur. HRS’lu hastaların böbrekleri başarılı bir şekilde kronik böbrek yetmezliği olan hastalara nakil edilebilir ve eğer HRS’li hastalara karaciğer nakli yapılacak olursa, böbrek yetmezliği tablosu düzelir.

Tablo 12. HRS tanı kriterleri

- A-Major kriterler;**
1. Düşük glomerüler filtrasyon hızı: serum kreatinin >1.5 mg/dL veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 mL/dak/1.73 m²
 2. Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı veya nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması
 3. Diüretik tedavisini kestikten sonra ve 1.5 L plazma genişletici verilmesini takiben böbrek fonksiyonlarında herhangi bir düzelme olmaması (serum kreatinin 1.5 mg/dL’nin altına inmemesi veya kreatinin klirensinin 40 mL/dak/1.73 m²’nin üzerine çıkmaması)
 4. Proteinüri <500 mg/gün ve USG ile obstrüktif üropati veya renal parenkimal hastalık olmaması
- B-Yardımcı ek kriterler;**
1. İdrar volümü <500 mL/gün
 2. İdrar sodyum düzeyi <10 mEq/L
 3. İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
 4. İdrar sedimentinde, her yüksek büyütme alanında <50 kırmızı küre
 5. Serum sodyum düzeyi <130 mEq/L

• Tedavi

Tedavini amaçları; renal fonksiyonun korunması, altta yatan patofizyolojinin düzeltilmesi, pre-transplant sağkalımı iyileştirmek ve post-transplant seyri düzeltmektir.

HRS tedavi yöntemleri bugün için sınırlı etki yapmaktadırlar. HRS tedavisinden ziyade, HRS gelişmeden alınacak tedbirler çok önemlidir. Aşırı parasentez ve diüretik uygulamasından kaçınmak, gastrointestinal kanamaların ve enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi, nonsteroid

antiinflamatuvar ve aminoglukozit gibi nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak, büyük volüm parasentez yapıldığında hastaya albümin vermek, spontan bakteriyel peritonit gelişebilecek hastalara erken dönemde profilaktik antibiyotik başlanması ve spontan bakteriyel peritonit gelişen vakalarda antibiyotik tedavisi ile beraber İV albümin veya plazma volüm genişleticileri verilmesi gibi özelliklere dikkat edilmelidir. Presipite edici faktörler düzeltilir; diüretik ilaçlar kesilir, GİS kanaması veya assit enfeksiyonu varsa tedavi edilir, ortaya çıkan elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalsemi) düzeltilir, Nefrotoksik ve PG inhibe eden ilaçlar (NSAİİ) kesilir, Enfeksiyon varsa mücadele edilerek tedavi edilir ve büyük volüm parasentez uygulaması plazma genişleticiler ile yapılır.

Tedavini ana amacı düşük olan efektif plazma volümü arttırmaktır, bunu da volüm ilave ederek ve vazokonstriktörler ajanlar ile vasküler alan daraltılarak yapılmaya çalışılır.

Tedavide efektif plazma volümü arttırmak için Albümin infüzyonu ve volüm replasmanı yapılır (%0.9 NaCl, kolloid veya taze donmuş plazma), santral venöz basınç (CVP) takip edilir ve diürezin başlaması ile sıvı yüklemesi kesilir. Splanknik alanda vazokonstriksiyon yapacak ilaç olarak, α -adrenerjik reseptör agonistleri (midodrin, norepinefrin) ve vazopressin reseptör agonistleri kullanılır. Vazopressin V1 reseptör antagonistleri olan *vazopressin ve analogları olan terlipressin, ornipressin* ekstrasplenk sirkülasyonda değişiklik yapmaksızın splanknik alanda vazokonstriksiyon yapacak ideal ilaç grubuna en yakın ajanlardır.

HRS tedavisinde terlipressin 6x0.5-2 mg İV bolus veya 2-12 mg/gün İV devamlı infüzyon halinde ve albümin infüzyonu ile birlikte kullanılır. Albümin ilk gün 1 g/kg İV, sonra 40 g/gün İV olacak şekilde 5-15 gün kullanılmaktadır. Bu tedavi özellikle Tip 1'de etkilidir. Ancak bazı önemli iskemik yan etkiler oluşabilir. Ayrıca, N-asetil sisteininde tedavide yararlı olduğu iddia edilmektedir. HRS'de renal vazodilatasyonu sağlamak için dopamin ve prostaglandin (misoprostol) kullanımı ile idrar miktarı ve sodyum ekskresyonunda bir miktar artış sağlanabilmektedir. Ancak sonuçlar, yeterli düzeyi değildir. Endotelin reseptör blokerleri (bosentan) ile ilgili yapılan çalışmalarda, iyi sonuçlar alınmıştır ancak, kontrollü ve randomize başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peritoneovenöz şantların, HRS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlayabildiği bildirilmişse de, hastaların yaşam süresinde uzama sağladığı gösterilememiştir. Ancak, TİPS'in (transjugüler intrahepatik portosistemik şant) HRS'de yararlı olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Diğer bir tedavi seçeneği *ekstrakorporal albümin diyalizidir* ve karaciğer nakli planlanan olgularda zaman kazanmak amacı ile denenebilir. Bu amaç ile kullanılan 2 sistem vardır: MARS (molecular absorbant recycling system) ve Prometheus sistemi. Her iki sistemde klasik hemodiyalize göre plazma kreatinini anlamlı olarak düşürürlü.

Karaciğer nakli HRS gelişen vakalarda tek etkin tedavi seçeneğidir. Hasarlı karaciğer değiştirildiğinde, fonksiyonel bir bozukluk olan HRS'da iyileşme olmaktadır. HRS tip 1'de yaşam süresi çok kısa olduğundan hastaların çoğu nakil şansı elde edemediği kaybedilmektedir. Bu nedenle daha HRS gelişmeden önce nakil yapılması önerilmektedir. HRS için prediktif göstergeler: idrar Na itrahında azalma (<5 mEq/L), dilüsyonel hiponatremi olması (Na <120 mEq/L), şiddetli sistemik dolaşım yetersizliği, ortalama artemel basıçta düşme (<80 mmHg), belirgin renin-anjiyotensin ve SSS aktivasyonudur.

• Prognoz

HRS'nin prognozu genellikle kötü olup, çoğu hasta böbrek yetmezliği başlamasından sonra birkaç haftada kaybedilir. Akut atakta %50 mortalite ve genel olarak ta %90 mortalite mevcuttur. Ölüm genellikle üremi ile ilgili olmayıp, hepatik ensefalopati, gastrointestinal kanama, enfeksiyon, hipotansiyon gibi nedenlerden olmaktadır.

HEPATOPULMONER SENDROM

Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon vakalarında; hepatopulmoner sendrom (HPS), portopulmoner hipertansiyon ve difüz alveoler hasar gelişebilmektedir. Hipoksi sirozlu hastaların 1/3'ünde mutlaka vardır. Genellikle hafif ve asemptomatiktir. Pulmoner disfonksiyon kronik karaciğer hastalığının iyi bilinen bir komplikasyonudur. İntrapulmoner ve portopulmoner şantlar, ventilasyon-perfüzyonda bozulma ve pulmoner hipertansiyon ve hipoksik tablo sirozlu hastalarda görülmektedir. Sirotiklerde genelde varisli hastalarda, önemli derecede oksijen desatürasyonu vardır. Özellikle primer biliyer sirozda, difüz interstisyel ve obstrüktif hava yolu hastalığı vardır. Plevral efüzyon tablosu da, assitli veya assitsiz sirotik hastalarda görülmektedir. Hepatopulmoner sendromda, intrapulmoner vasküler dilatasyona bağlı olarak gelişen bir arteriyel hipoksemi söz konusudur. HPS'nin kronik karaciğer hastalıklarında genel olarak prevalansı %7-47'dir, karaciğer sirozlu hastaların yaklaşık %15-30'unda karaciğer nakli düşünülen hastaların %15-20 ve kronik viral hepatit hastalarının %10'unda görülür.

• Patojenez

Kesin sebep ve nasıl meydana geldiği tam anlamıyla bilinmemektedir. İntrapulmoner vasküler dilatasyonlar, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, intrapulmoner arteriyovenöz anatomik iştirakler (intrapulmoner ve portopulmoner şanların açılması), hemoglobinin oksijene afinitesinin değişmesi ve alveoler kapiller difüzyonda kısıtlılık vardır.

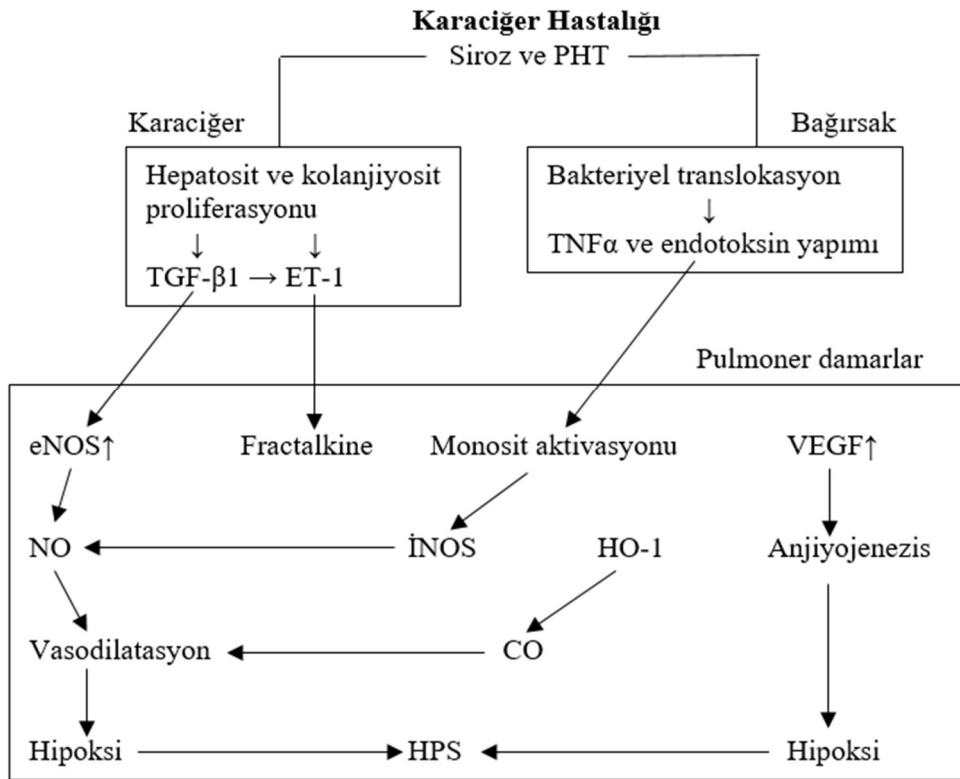
HPS'de görülen intrapulmoner vasküler dilatasyondan sirozda ortaya çıkan vazodilatör ve vazokonstriktörler arasındaki dengenin vazodilatör maddeler lehine bozulması sorumlu tutulmaktadır. Dolaşımdan pulmoner vazodilatörlerin (nitrik oksit-NO, prostasiklin, VIP, kalsitonin, PGE-1, PGI-2, glukagon, substans-P, atriyal natriüretik faktör, platelet aktivatör faktör) temizlenememesi veya hasara uğramış karaciğerden pulmoner vazodilatörlerin dolaşıma salınımı veya hasara uğramış karaciğerin dolaşımdaki vazokonstriktör maddeleri (endotelin, serotonin, trozin, anjiyotensin II) inhibe veya metabolize etmesi veya bunların hepsinin katkısı ile dengenin bozulması ve vazodilatatör maddelerin artışından birlikte sorumludur. Vazodilatörlerin hakim olması ile de pulmoner intravasküler dilatasyon meydana gelir. Karaciğer hastalığı ve artmış alveoler gradientle birliktelik söz konusudur. Pulmoner değişikliklerin, karaciğer hasarının şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmişse de, bu durum her zaman net değildir. HPS ile ilişkili hastalıklar Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. HPS ile ilişkili hastalıklar

1. Karaciğer sirozu
2. Primer biliyer siroz
3. Fulminant karaciğer yetmezliği
4. Kronik hepatik allograft rejeksiyonu
5. Nodüler rejeneratif hiperplazi
6. Konjenital hepatik fibrosis
7. Biliyer atrezi
8. Budd-Chiari sendromu
9. α 1-antitripsin eksikliği
10. Thyrosinemi
11. Wilson hastalığı
12. Shistosomiasis

• **Klinik**

HPS, çocuk ve yetişkinlerde görülebilir. Hastalarda şiddetli hipoksemi (%60) vardır. En önemli semptom dispnedir (%20). Şiddetli hipoksik sirotik hastalarda, siyanoz, çomak parmak, hipokapni, ortodeoksi (arteriyel deoksijenasyon, dik pozisyonda olur, yatınca kaybolur) ve platipne (dik pozisyonda olur, yatınca kaybolur) vardır. Ortodeoksi HPS'lu hastaların %90'ında vardır. Platipne ve ortodeoksi, pozisyonun ve akaraciğer-iğfer kan akımının yer çekimi etkisiyle ilişkilidir. Hemoglobinin oksijene affinitesinin değişmesi (eritrosit içindeki 2,3-difosfogliserat konsantrasyonunun artması), assit ve portopulmoner şantlar, şiddetli hipokseminin daha az önemli sebepleridir.



Şekil 6. Patojenez.

• Tanı

Solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, kontrast ekokardiyografi ve Teknesyum 99m MAA (makro agregated albümin) ile yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner anjiyografi yöntemleri kullanılır. Sirozlu bir hastada, dispne, siyanoz, çomak parmak mevcudiyetinde, oturur pozisyonda arteriyel kan gazları ölçülmelidir. Eğer önemli bir alveoler-arteriyel oksijen gradienti saptanırsa, ortodeoksi araştırılmalıdır. Bundan sonra kontrastlı ekokardiyografi veya Tc-99 MAA perfüzyon sintigrafisi çekilmelidir. Eğer, ortodeoksi yoksa hipoksi nedenini araştırmak için rutin radiografik ve fizyolojik çalışmalar yapılmalıdır.

HPS tanısı için mutlaka arteriyel hipoksi ve intrapulmoner dilatasyon ve şantların varlığı gösterilmelidir. Arteriyel hipoksi için $PaO_2 < 60$ mmHg ve AaO_2 gradienti > 15 mmHg (alveoler-arteriyel oksijen gradienti) olmalıdır. İntrapulmoner vasküler dilatasyon ve şantları göstermek için Pozitif kontrast ekokardiyografi veya radyonükleid perfüzyon sintigrafisi (99mTc MAA akciğer sintigrafisinde ekstrapulmoner radioizotop tutulumu) kullanılır.

Sirozlu hastalarda erken dönemde pulmoner difüzyon kapasitesi normal veya hafif derecede azalmış (primer biliyer siroz hariç) olduğu saptanır. Son çalışmalarda, CO_2 için tek-nefes difüzyon kapasitesinin (DLco) en çok etkilenen akciğer fonksiyon testi olduğu gösterilmiştir. Sirotik hastalara oturur pozisyonda, makroagregat albümin partikülleri ile işaretli Tc-99m verildiğinde, enjekte edilen partiküllerin %70'inden fazlası pulmoner vasküler dolaşıma geçer, normal kişilerde ise %6 veya daha azı geçer. Bu da, küçük arteriyo-venöz şantları gösterir.

İntrapulmoner vasküler dilatasyon veya arteryovenöz şantlar pozitif kontrast ekokardiyografi ve pulmoner arteriyografi ile gösterilebilir. Pozitif kontrastlı ekokardiyografide indosiyanın yeşili veya çalkalanmış tuz IV enjeksiyonu 60-90 μ m çapında kabarcıklar oluşturur. Normalde sadece sağ kalp boşlukları bu yöntemle opasifiye olurken intrapulmoner veya intrakardiak şantların varlığında, indosiyanın yeşili veya mikrokabarcıklar, sol kalp boşluğunu opasifiye eder. Pulmoner anjiyografi oldukça invazif bir tekniktir.

• Tedavi

Sirotik hastalarda HPS'nin spontan iyileşmesi görülmemektedir. Karaciğer sirozunda hipoksi olması karaciğer nakli için kontrendikasyon oluşturur. Farmakolojik olarak hastalığın tedavisi başarılı olamamaktadır. Birçok ilaç tedavi amacıyla kullanılmıştır, ancak dramatik bir düzelme olamamaktadır. B-adrenerjik blokerler, tedavi amacıyla kullanılmış ancak arteriyel oksijen saturasyonunda düzelme olmamıştır. Somatostatin tedavide vazodilatasyon yapan nöropeptidlerin sekresyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılmış, ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Siklooksijenaz inhibitörleri, metilen mavisi gibi ilaçlarla iyi sonuçlar alınamamıştır. TIPS uygulaması, bazı vakalarda kullanılmış, ancak başarılı olunamamıştır.

Karaciğer nakli günümüzde en iyi tedavi yöntemidir. Ortotopik karaciğer nakli yapılan HPS'li vakalarda intrapulmoner şant ve arteriyel oksijenasyon düzelmektedir.

Dispnesi olan siroz hastalarında $PaO_2 < 80$ mmHg ve $PAaO_2$ gradienti > 15 mmHg ise kontrast ekokardiyografi yapılmalıdır. Bu hastalardan $PaO_2 < 50-60$ mmHg ve $PAaO_2$ gradienti > 15 mmHg olan hastalar ve $PaO_2 < 50$ mmHg ve $PAaO_2$ gradienti > 15 mmHg ve MAA $> \%20$ olan hastalarda nakil endikasyonu vardır. $PaO_2 > 60-80$ mmHg veya $PAaO_2$ gradienti > 15 mmHg hastalar takip edilmelidir.

Portopulmoner hipertansiyon, sirotik hastaların %2.5-12'sinde görülmektedir. Bunlarda ortalama pulmoner arteriyel basınç >25 mmHg olup, normal pulmoner kapiller wedge basınç (<15 mm Hg) vardır. Bunlarda orta ve ağır vakalarda karaciğer nakli faydalı olamamaktadır.

HEMATOLOJİK BOZUKLUKLARI VE HİPERSPLENİZM

Karaciğer sirozunda sıklıkla anemi, koagülasyon ve hemostaz bozuklukları ve hipersplenizm/trombositopeni görülür.

• Anemi

Sık görülür (%70), genellikle normokrom-normositer ve hafif-orta derecede (10-11 g/dL) olup mikst tipdir. Aneminin nedeni multifaktöryeldir. Aneminin sebebi vitamin ve besin eksikliği, hemoraji, hipersplenizm, alkolün direkt kemik iliği ve gastrointestinal etkisi, immünite, hemoliz ve ekstrarenal eritropoietin yetmezliği olabilir.

• Koagülasyon ve hemostaz bozuklukları

Karaciğer, hemostazın düzenlenmesinde major bir rol oynar. Karaciğer parankim hücreleri koagülasyon ve fibrinolizis için gerekli birçok faktörleri sentezler, karaciğerdeki RES hücreler de birçok endotoksinlerin ve fibrin yıkım ürünlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Pıhtılaşma faktörleri ve koagülasyon inhibitörlerinin çoğunu, fibrinolitik sistem proteinlerinin bazılarını yapar, ayrıca fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma sistemlerinin aktive olmuş enzimlerini dolaşan kandan temizler (Tablo 14).

Tablo 14. Karaciğer sirozunda görülen hemostaz bozuklukları

1. Pıhtılaşma proteinlerinin eksikliği (bozulmuş sentez)
2. Anormal pıhtılaşma proteinlerinin sentezi
3. Kalitatif ve kantitatif trombosit defektleri
4. Fibrinolitik aktivitenin artması (fibrinolitik aktivatörlerin klirensinin bozulması)
5. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC).

• Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde bozulma

Karaciğer sirozunda protrombin zamanı (PTZ) ve INR uzar, protrombin aktivitesi (PTA) azalır, D-dimer artar. Hemostazda ortaya çıkan anormalliklerin tanısı için çeşitli testler kullanılır (Tablo 15).

- **Pıhtılaşma faktör seviyelerinin azalması:** Faktör II, VII, IX ve X yapımı azalır. Hepatoselüler yetmezlikte ilk azalan faktör, Faktör VII'dir, çünkü Faktör VII'nin yaşam süresi çok kısadır. Bunu Faktör II ve X takip eder. Faktör IX en son etkilenendir.
- **Faktör V:** Vitamin K yokluğunda karaciğerde sentez edilir. Faktör V seviyesi azalır, Faktör II, VII, IX ve X seviyeleri azalır. Genelde Faktör V seviyelerinde azalma geç olarak oluşur.
- **Fibrinojen:** Fibrinojen seviyesinin diğer pıhtılaşma faktörlerine göre daha az oluşur. Şiddetli karaciğer hasarı oluşursa, fibrinojen seviyesi düşer.
- **Faktör XI, XII, prekalikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kinonojen:** Bunların seviyeleri, hafif derecede azalmıştır. Prekalikrein, karaciğer hastalığının erken döneminde azalır.
- **Faktör XIII ve fibrin stabilize eden faktör:** Faktör XIII karaciğer hastalığında, sık olarak azalır. karaciğer yetmezliği düzeyi ile Faktör XIII düzeyi paralellik gösterir.

- **Pıhtılaşma inhibitörlerinin seviyelerinde azalma:** Antitrombin III, karaciğer yetmezliğinde azalır. Ancak, çok ileri düzeyde değildir. Faktör V ile paralellik gösterir. AT-III, protrombin zamanının uzaması ile paralellik gösterir.
- **Protein C ve S:** Protein C seviyesi, Faktör II, VII ve X ile paralellik gösterir. Protein S, muhtemelen ekstrahepatik sentezinden dolayı, anlamlı derecede normal veya yüksektir. Çünkü sadece, karaciğerde sentez edilmez. Endotel hücreleri tarafından da sentez edilir. Protein C ve S eksikliğinde trombozlara meyil artmıştır.
- **Artmış pıhtılaşma faktör seviyeleri:** Primer biliyer sirozda görülebilir. Fibrinojen artar. Sirozda hastalığın evresine göre, fibrinojen yüksek, normal veya düşük olabilir.
- **Faktör VIII:** Akut ve kronik karaciğer hastalığında artar. Faktör VIII, Von Willebrand faktör antijen ve Von Willebrand faktör aktivitesi artmıştır. Artmış Faktör VIII seviyesi, azalmış karaciğer katabolizması ile beraber, artmış ekstrahepatik sentezi düşündürür.
- **Vitamin K eksikliği:** Normal kişilerde vitamin K yetmezliği nadirdir. Yaşlı ve oral beslenemeyen hastalarda, antibiyotik tedavisi alanlarda Vitamin K eksikliği oluşabilir. Genelde, biliyer obstrüksiyonda (safra tuzlarının vitamin K absorpsiyonunda gerekli olması nedeniyle) vitamin K eksikliği sık görülür. Vitamin K eksikliğine bağlı olarak, Faktör II, VII, IX ve X eksikliği, protein C ve S eksikliği, tıkanma sarılığı, kolanjit ve biliyer sirozda sık görülür.

• Anormal protein sentezi

- **Fibrinojen:** Karaciğer yetmezliğinde, fonksiyonel fibrinojen molekül anormallikleri (disfibrinojenemi) oluşabilir. Hemorajik manifestasyonlara neden olur. Tromboembolik olaylar gelişir. Disfibrinojenemi, akkiz veya konstitüsyonel olarak gelişir. Anormal fibrin polimerizasyonu, akut karaciğer hastalığı, kronik hepatit ve sirozda görülür.
- **Fibrinolizis:** Karaciğer sirozunda, fibrinolitik aktivite artmıştır. Bu, kanamalara meyili artırır. Disfibrinojeneminin neden olduğu fibrinolizis aktivasyonu ile fibrin yıkım ürünleri (D-dimerler) ve doku plazminojen aktivatörü seviyelerinin sirozlu hastalarda arttığı görülür. Fibrinojen normal olabilir. Ancak, trombin zamanı uzamıştır. Plasminojen seviyeleri, hepatoselüler hasar nedeniyle azalır. Karaciğer hasarı ile birlikte, α 2-antiplazmin seviyesi azalır. Artmış fibrinojen/fibrin azaltıcı ürün oranı, ağır karaciğer yetmezliğinde görülür. α 2-antiplazmin (α 2AP), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I), doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) azalabilir. Sirozda, α 2AP'nin fibrine bağlanması azalmıştır. t-PA, sirozlularda bazen yüksek de olabilir (özellikle alkolik siroz).
- **DİC:** Faktör II, V, VII, VIII ve XIII, protein C ve S, AT-III, plazminojen ve α 2 plazmin inhibitörlerinin (α 2AP) tüketimi ve trombositlerin tüketimi sonucu oluşur. Fibrinopeptid A düzeyi artmıştır. Trombin-antitrombin II kompleksi (TAT) düzeyi, kronik aktif hepatit ve dekompanse karaciğer sirozunda artar.

Tablo 15. Karaciğer hastalığında hemostazisin tanısı için kullanılan testler

1. Trombosit sayımı
2. Kanama zamanı
3. Protrombin zamanı
4. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
5. Trombin zamanı/trombin pıhtılaşma zamanı
6. Fibrinojen
7. Fibrinolitik aktivite
8. Koagülasyon inhibitörleri
9. Fibrinojen/fibrin degradasyon ürünleri
10. Fibrin monomerleri
11. Koagülasyon aktivasyon belirteçleri

• Kalitatif ve kantitatif trombosit defektleri

İlerlemiş karaciğer hastalığı, trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkiler. Splenomegali ile birlikte anemi, lökopeni ve trombositopeni veya değişik kombinasyonlarının ortaya çıktığı tabloya hipersplenizm denir. Portal hipertansiyon ve portal kan akımının obstrüksiyonu ile dalak büyür ve kan hücrelerinin destrüksiyonu ve skestrasyonu artar ve özellikle lökosit, trombosit ve eritrosit sayıları azalır. Siroz hastalarının %30'unda ve ileri siroz olgularının %70'inde trombositopeni ($<100,000/\text{mm}^3$) vardır. Trombosit sayısını yanında fonksiyonlarında da bozukluk vardır ve trombosit sayısı ile kanama zamanı arasında korelasyon yoktur.

– **Kantitatif trombosit defektleri:** Sirozlularda trombositopeninin nedeni, artmış dalak sekestrasyonu, kemik iliğinde bozulmuş üretim, folik asit eksikliği, DIC ve immün olaylar sonucu trombosit hasarı gibi olaylardır. Normalde trombositlerin %30'u dalakta sekestre edilirken sirozlularda portal hipertansiyon sonucu, trombositlerin %90'ı dalakta sekestre edilir. Genelde trombosit sayımı ve splenik volüm arasında negatif korelasyon vardır. Sirotiklerde, dalak tarafından artmış trombosit harabiyetinin diğer bir sebebi de immün mekanizmalardır. Nonspesifik IgG, trombositlerin yüzeyine yapışarak trombosit membran anormalitesine neden olur ve bu trombositler RES tarafından harap edilirler. Trombopoezis stimüle edici faktör yapımının karaciğerde bozulması da trombositopeni oluşumuna katkıda bulunur.

– **Kalitatif trombosit defektleri:** Sirozlularda, uzamış kanama zamanı ve anormal trombosit agregasyonu görülür. Trombosit agregasyonunun bozulması, karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkilidir. Trombosit volümü normale göre küçüktür. Alkolik hastalarda, hem karaciğer hastalığı, hem de alkolün toksik etkisi ile trombosit bozuklukları oluşur.

• Tedavi

Tedavi çoğu zaman ancak bazı durumlarda örneğin kanama veya hayatı tehdit eden klinik anormallik varsa veya herhangi bir girişim söz konusu ise gerekli olur. Kanama söz konusu ise tedavi kanamanın yeri, lokalizasyonu ve koagülasyon bozukluğunun derecesi gibi hastanın içinde bulunduğu spesifik klinik duruma göre düzenlenir.

– **Vitamin K:** Vitamin K-1, 5 mg/gün İM veya İV verilmesi 24-48 sa. içinde PT'yi düzeltmek için etkilidir. Vitamin K tedavisi, kolestaza bağlı durumlarda etkilidir.

– **Donmuş taze plazma (DTP):** İleri karaciğer hastalığı olan hastalarda multipl koagülasyon defektinin düzeltilmesi için DTP çok uygundur. Pıhtılaşma faktörlerinin normalin %40'ından daha az değilse replasman tedavisi gerekmez.

- **Kriyopresipitat:** Fibrinojen, Faktör VIII ve Faktör XIII içerir. Nadiren kriyopresipitat verilmesine gerek olur çünkü sirozda zaten Faktör VIII düzeyi yüksektir.
- **Trombosit infüzyonu:** Trombositopeni varsa faydalı olamamaktadır. Çok ciddi trombositopeni durumlarında trombosit infüzyonu gerekli olabilir ancak yararı geçicidir. Trombosit infüzyonu bazı durumlarda örneğin kanama veya hayatı tehdit eden klinik anormallik varsa veya herhangi bir girişim (biyopsi, TİPS vb.) söz konusu ise gerekli olur.
- **Diğerleri:** Uzamış kanama zamanı varsa, desmopressin etkilidir. Aprotinin (trasyol), güçlü bir antifibrinolitik ajandır. Aprotinin yaşam süresi kısadır (2 saatten az). 1-2 saatte ek uygulamalar gerekir. Toksisitesi azdır ve fazla dozlar iyi tolere edilir ancak anaflaktoid reaksiyonlar görülebilir. Özellikle karaciğer naklinde kan kaybını azaltmak için, kullanılır. Ayrıca, tranexamic asit ve ε-aminokaproik asitte kullanılır. Ancak, DIC ve renal yetmezlikte kontrendikedir. AT-III verilmesi faydalı olabilir. Trombolitik tedavi (ürokinaz, streptokinaz ve rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü) tromboz varlığında kullanılır.

KARACİĞER SİROZUNDA ENFEKSİYONLAR

Sirozda ölüm sebeplerini arasında üst gastrointestinal kanamaları ile birlikte enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır (%20). Hastaneye yatırılan sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyon insidansı çok yüksektir. Sirozlu hastalardaki bakteriyel enfeksiyonların büyük kısmı hastanede alınır. Hastaneye yatırılan sirozlu hastaların %15 ila %35'inde hastanede nozokomiyal enfeksiyonlar gelişir (siroz dışındaki genel hastane popülasyonunda ise bakteriyel enfeksiyon oranı %5-7 arasındadır). Sirotik hastalarda enfeksiyon riski ile Child-Pugh evresi arasında anlamlı ilişki vardır. Sirozun şiddeti (evresi) arttıkça enfeksiyon riski de artmaktadır.

• Bakteriyel enfeksiyonlar

Şiddetli karaciğer hastalığında sık olarak çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Hastaneye başvuran sirotik hastalarda siktir. Çeşitli çalışmalarda bu oran %30-50 oranında gösterilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonları (%12-29), peritonit (%7-23), solunum sistemi enfeksiyonları (%6-10) ve bakteriyemi (%4-9) görülebilmektedir.

• Enfeksiyonu presipite eden faktörler

RES ve granülosit fonksiyonlarında azalma, nonspesifik hümmoral ve hücre aracılı immün sistemde bozulma enfeksiyonlara zemin hazırlar. Enterik floranın ve intestinal bariyerin değişimi, sirozdaki bakteriyel enfeksiyon gelişiminden sorumludur. Ayrıca invazif girişimler de enfeksiyon riskini arttırmaları (Tablo 16).

- **İyatrogenik faktörler:** İV veya üretral kateterler, bakteriyel enfeksiyon riskini artırır. Sengstaken-Blackmore veya Linton-Nachlas tüpünün varis kanamalarında kullanılması aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Bu olay %10 oranında, HE'de ise %25 oranında gelişir. Trakeal entübasyon bu oranları azaltır. Endoskopik skleroterapi (%5-30) ve cerrahi uygulamalar (%10-30), LeVeen şantı bakteriyemi ve enfeksiyona neden olabilir. Terapötik parasentez ve endoskopi uygulaması düşük bir oranda enfeksiyona neden olabilir. TİPS bakteriyel enfeksiyon gelişimine neden olmamaktadır.

Tablo 16. Enfeksiyonları presipite eden faktörler

1. Karaciğer RES fonksiyonunun bozulması
2. Hücrel immünitelerde bozukluk
3. Defektif fibrinonektin yapımı
4. Kompleman düzeyinde azalma
5. Nötrofil, monosit ve makrofaj fonksiyonlarında bozukluk
6. Oponik aktivitede düşme
7. Aerobik gram (-) bakteri florasında artma
8. İntestinal bariyer fonksiyonlarında azalma
9. Bakteriyel translokasyonda artma
10. Kollateral dolaşım
11. Gastrointestinal kanamalar
12. Fiziksel hareketsizlik
13. Malnütrisyon
14. Hipovolemi
15. Tanı ve tedavi amaçlı girişimler
16. Aşırı kaşıntı

– **İntestinal flora ve bariyerin değişmesi:** Sirozlu hastalarda, jejunal florada gram negatif basil konsantrasyonu artmıştır. Bu olay gram negatif septisemiye ve enterik orijinli enfeksiyonlara neden olur. Sirotiklerde bakteriyel translokasyon artmıştır, çalışmalar enterik lümenenden ekstraintestinal bölgelere (mezenterik lenf nodu ve sistemik dolaşım) bakteri geçişinde artış olduğunu göstermektedir. İnce barsakta aşırı bakteriyel çoğalma vardır ve intestinal mukozal bariyer bozuktur. Serum proteinin azalması, immünsüpresyon veya steroid uygulaması, sirotiklerde bakteriyel translokasyonun artmasına neden olur.

– **RES aktivasyonunun değişmesi:** RES, her ne kadar tüm vücuda dağılmışsa da, bunun %90'ı karaciğerde Kupfer hücreleri ve endotelial sinüzoidal hücreler oluşturur. Sirotiklerde RES fonksiyonlarında baskılanma vardır. İntrahepatik şantlar, RES hücrelerinde intrinsik defekt, serum oponik aktivitesinde azalma, alkol alınımı, malnütrisyon, hipovolemi, şok, cerrahi, immünsüpresif ilaçlar veya steroid tedavisi ile RES fonksiyonları bozulur.

Karaciğer sirozunda kupffer hücrelerinin prekürsörü olan monositlerin fagositik aktivitelerinde azalma vardır. Alkolik sirozlularda makrofajların Fcγ reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. Serum oponik aktivitesi sirozlularda azalmıştır. Kompleman ve fibronektin düzeylerinde de azalma saptanır.

– **Hümmoral immünitelerde anormallik:** Sirotiklerde, normal veya artmış hümmoral immünite vardır. Nonspesifik hümmoral immünite, baskılanmıştır. Assit sıvısının nonspesifik antimikrobiyal kapasitesi hastadan hastaya değişmektedir. Assit sıvısının oponik aktivitesi, direkt olarak immünglobulinler, kompleman, fibronektin ve assit total proteini ile ilişlidir. Bunlarda bozukluk olması enfeksiyonlara meyili artırır.

– **Hücrel aracılı immünitelerde değişiklikler:** Sirotiklerde hücre aracılı immünitelerde azalma vardır. İmmünsüpresif tedavi, alkol alınımı ve malnütrisyon buna yol açar. Lenfopeni, Concanavalin A ve phytohemaglutinine periferik mononükleer hücre cevabının azalması, IL-2 yapımında azalma görülür.

– **Nötrofil lökosit disfonksiyonu:** Sirotik hastalarda, kemotaksisde azalma, nötrofillerin bakteriyel öldürme ve fagositik kapasitesinde azalma gibi olaylar gelişebilir.

– **Bakteriyemi ve SBP:** İlerlemiş karaciğer hastalarında görülür. Sirotiklerde bakteriyeminin %50'si üriner sistem, solunum ve yumuşak doku kaynaklıdır. Diğer %50'si spontanöz olup

enterik kaynaklıdır. RES depresyonu, bakterilerin karaciğerde filtre edilmesinde yetersizliğe neden olur. Barsaklarda gram negatif basillerin çoğalması, akut hipovolemi veya splenik vazokonstriktör ilaçlarla intestinal bariyerin bozulması ve bakteriyel translokasyon da bakteriyemiye zemin hazırlar. Klinik olarak ateş, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişir. SBP tablosu vardır. Lökositöz ve nötrofil bulunur. Karaciğer sirozunda bakteriyemi ve SBP'a neden olan mikroorganizmalar; gram negatif basiller (%57), stafilokok (%19), *Streptokok pnömoni* (%10), anaerobik organizma (%6), diğer streptokoklar (%7), diğer organizmalardır (%1).

• **İdrar yolu enfeksiyonları:** Üreteral kateter kullanımı predispozisyonu artırır. Bu risk kadınlarda daha fazladır. Tens asitlerde üriner enfeksiyon olma ihtimali fazladır. Üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu, oligo veya asemptomatiktir. Semptomatik vakalarda, ateş sıktır. Taze idrarda, vakaların %60'ında lökosit sayımında artma vardır. Gram negatif basiller en sık etiyojik ajandır. Antibiyotik tedavisinden sonra nüks sık değildir.

• **Pnömoni:** Alkolik sirozlularda sıktır. Alkol kullanımı, lökosit ve RES fonksiyonlarını deprese eder, hücre aracılı immünitede bozulmaya neden olur. Alkoliklerde, *Streptokok pnömonia*, alt solunum sisteminde en sık enfeksiyon yapan ajandır. *H. influenza* ve *Klepsiella pnömonia* da diğer etiyojik ajanlardır. Hastane aracılı pnömonide, gram negatif basiller ve stafilokok en sık sorumlu ajanlardır. Bu ajanlar, hava yolu, farengial sekresyonun bronşiyal aspirasyonu veya hematogen yolla bulaşır. Özofageal tamponat, trakeal intübasyon, hepatik ensefalopati, pnömoni oluşumunu artırır.

• **Tüberküloz:** Alkolik sirozlu hastalarda akciğer tüberkülozu sıktır. Antitüberküloz tedaviye yanıt oranı düşüktür ve relaps oranı yüksektir. Ayrıca, peritoneal tüberküloz da birlikte bulunabilmektedir. Düşük dereceli ateş, yüksek proteinli assit ve artmış asidik sıvıda lenfosit hakimiyeti vardır. Assitli hastalarda, sol plevral efüzyon varsa, tüberküloz kuvvetli bir ihtimal olarak düşünülmelidir. Assit sıvısında *Mycobacterium tüberküloz*'un gösterilmesi her zaman kolay olmamaktadır.

• **Diğer enfeksiyonlar:** Yumuşak doku enfeksiyonları (lenfanjit), assitli ve ödemli hastalarda sık görülür. Kötü hijyen ve deri yaralanmaları bu olayı kolaylaştırır. Lenfanjit genellikle gram pozitif koklara bağlıdır ancak bazı vakalarda hematogen olarak gelişen gram negatiflere bağlı lenfanjit de görülebilir.

Bakteriyel endokardit oranı sirotiklerde (hastaneye başvuranlarda %3.4, postmortem çalışmalarda %1.8), nonsirotiklere göre (hastaneye başvuruda %0.10, postmortem çalışmalarda %0.9 civarında) artmıştır. Bakteriyemi ve endokarda bakteri kolonizasyonu buna neden olur. Endokardit sirotiklerde, kaygı verici bir tablodur. *Staphylococcus aureus* ve diğer gram pozitiflere bağlı olarak gelişmektedir.

Sirotik hastalarda, spontanöz bakteriyel ampiyem gelişebilir. Nadiren görülür ve bunların yarısında SBP vardır. Gram negatif basiller (*E. coli*) en sık görülen ajandır. Ampiyem bakteriyemi veya mikroorganizmaların diyafragmadan geçmesi ile oluşur. Parantral antibiyotiklere iyi cevap verir.

• Tedavi

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde karaciğer için toksik olmayan üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin (cefotaxime, ceftriaxone, cefonicid) İV uygulanması primer ilaçtır ve ortalama 4-6 g/gün dozlarda kullanılır. Bunun dışında parantral aztreonam, amoksisilin + klavilünik asit, oral olarak perfloksasin, siprofloksasin de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda tedavide başarı oranı yaklaşık %65-95, süperenfeksiyon %5-15 ve hastane mortalitesi %30-50 arasında bulunmuştur.

HEPATOSELÜLER KARSİNOMA

HCC 2020 yılında dünyada en sık görülen 6. kanser ve kanser ölümlerinin üçüncü en sık nedenidir. HCC erkeklerde görülen 7., kadınlarda 9. en sık kanser tipidir. Çin ve Japonya’da kanserden en sık ölüm nedenleri arasında erkeklerde 3., kadınlarda 4. sırada yer alırken, ABD’de erkeklerde kanser ölümlerinin 5., kadınlarda ise 7. en sık görülen nedenidir. HCC’ye dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıklarda rastlanır. HCC en sık olarak Afrika ve doğu ülkelerinde görülür. Dünyadaki bu farklılıkların HCC’ye yol açan değişik etiyolojik faktörlerin görülme sıklığındaki farklılıklarla ilgili olduğu sanılmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Asya ve Afrikada erkeklerde 4-8 kez fazla görülürken, bu oran Batı ülkelerinde 2 katıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran 2.2-7.4 arasında bulunmuştur. HCC, bütün yaşlarda görülebilir ancak ileri yaş ile insidansı artmaktadır, 20 yaş altında yaygın değildir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HCC’ye rastlanma yaşı 50-60 arasında bulunmuştur. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasından elde edilen verilerin analizine göre, karaciğer kanseri vakalarının sayısı 1990’dan 2017’ye kadar yaşlı erkeklerde yaklaşık 3 kat, yaşlı kadınlarda (60 yaş ve üzeri) 2 kattan fazla artış göstermiştir. İnsidans artışının esas olarak nonalkolik-steatohepatit (NAFLD-NASH) olgularındaki artış ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

• Etiyoloji ve patojenez

HCC, multifaktöryel etiyolojili bir hastalıktır ve gelişimi çok basamaklı bir olaydır. Temelde etiyolojik ajanın sebep olduğu değişim genetik yeniden düzenlemeler ile kontrol edilemeyen hücresel proliferasyon ve dediferensiyasyon ile sonuçlanır. HCC oluşumundaki son yolda pek çok faktör katkıda bulunur. En önemli predispozan faktör sirozdur (Tablo 17).

Tablo 17. Hepatoselüler karsinoma gelişiminde risk faktörleri

Bilinen
- Siroz (herhangi bir tipi) - Kronik viral hepatitler: HBV, HCV, HDV - Metabolik hastalıklar: herediter hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, herediter tirozinemi, Tip 1 glikojen depo hastalığı, Tip 1 ve 2. porfiriya kutanea tarda - İlaç ve toksinler: alkol (siroz yolu ile), aflatoksin β -1, androjenik steroidler, thorium dioxide
Muhtemel
- İlaçlar ve toksinler: östrojenik steroidler, alkol (siroz olmaksızın), sigara - Metabolik hastalıklar: hipercitrullinemia, herediter fruktoz intoleransı - Diğer: ataksi telenjektazi, VCI'un membranöz obstrüksiyonu

– Siroz ve hepatoselüler karsinoma

HCC gelişiminde altta yatan siroz çok önemlidir. HCC ile birlikte olan risk faktörlerinin en önemlisidir. HCC olgularının %60-80’inde siroz mevcuttur. Sirozlu hastaların da %5’inde

hepatoselüler karsinoma geliştiği hesaplanmıştır. Sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinoma insidansı, nonsirotik popülasyondan 10 kez daha fazladır. Sirozlu hastaların karaciğerlerinde %60 oranında displastik gelişmeler saptanırken, nonsirotiklerde %10 oranında rastlanır. Sirozda oluşan ve devam eden nekroinflamatuvar olaylar ve rejenerasyon hepatoselüler karsinoma karsinogenezinde etiyolojik ajanlardan bağımsız bir faktördür. Siroz süresinin uzun olması HCC riskini artırır. Hepatit virüslerini alanlarda HCC gelişme süresi birkaç yıldan birkaç dekada kadar uzayabilir.

Her ne kadar siroz, HCC gelişimi ile birlikte ise de diğer kofaktörlerde muhtemelen bu süreçte rol almaktadırlar. Bu kofaktörler hepatoselüler proliferasyonun artışı ve ras, c-myc, c-erb2, c-jun gibi onkogenlerin aktivasyon ile ilgilidirler. Bu anormallikler bazı genlerde, örneğin *TERT* (maintaining telomere length), *TP53* (tumor suppressor), *CTNNT1* (transcriptional regülatör), *ARID1A*, *ARID2* (chromatin remodeling) mutasyona sebep olabilirler (Şekil 7).

Kronik hepatit → Siroz → Hiperplastik nodül (adenoma) → Displastik nodül → Kanser

Şekil 7. Siroz ve hepatoselüler karsinoma arasındaki ilişki.

– **Hepatit B virüsü (HBV):** Dünyadaki HBV enfeksiyonu sıklığı, hepatoselüler karsinoma sıklığına büyük ölçüde benzerlikler ve paralellik gösterir. HCC gelişme riski HBsAg taşıyıcılarında 7 kat ve HBsAg (+) siroz olanlarda 961 kez artmıştır. HBV'nin özellikle HBV taşıyıcılığı prevalansı yüksek olan ülkelerde HCC etiyolojisinde en önemli faktör olması ve ülkemizde de HBV taşıyıcılığının yüksek olması nedeni ile HCC'nin ülkemiz için de önemli bir problem oluşturduğu söylenebilir.

– **Hepatit C virüsü (HCV):** HCC etiyolojisinde HBV enfeksiyonundan sonra ikinci önemli faktör HCV enfeksiyonudur. Bütün Dünya'da yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu ile HCC arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HCC gelişme riski anti-HCV (+) olanlarda 4 kat artmıştır. Gelişmiş ülkelerde HCC gelişiminde HCV enfeksiyonu HBV'den daha önemli bir rol oynamaktadır. Nonalkolik, HBsAg (-) HCC olgularında bildirilen anti-HCV pozitifliği; ABD'de %20-30, Japonya ve Avrupada %60-70, Afrikada %30, güneydoğu Asya'da %10-40 ve ülkemizde %0-40 arasındadır.

HBV için mevcut uluslararası aşılama stratejileri ve HCV enfeksiyonlarının tedavisindeki gelişmeler, HCC insidansını azalması üzerinde büyük bir etkiye sahip olacaktır ancak hepatik hasardan HCC gelişimine kadar olan 20-30 yıl süren çok uzun gecikme süresi nedeniyle yararları yavaş gerçekleşecektir.

– **Genetik hemokromatozis:** Bu hastalıkta HCC insidansı çok yüksek olup %45'dir. Siroz hastalarında HCC gelişmesi için relatif risk 200, hatta daha fazladır. Genetik hemokromatoziste HCC ile siroz gelişimi arasında çok kuvvetle ilişki var ise de, sirozun önceden mutlak var olması şart değildir ve HCC nonsirotik karaciğer veya fibrotik zemininde nadiren de olsa gelişebilir.

– **Yağlı karaciğer hastalığı:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), özellikle nonalkolik steatohepatite (NASH) bağlı gelişen siroz günümüzde giderek artmaktadır. Tipik olarak obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon ortamında gelişen NASH, HCC için risk faktörleri listesine öncülük etmektedir.

– **Alkol:** Aşırı alkol kullanımı HCC gelişimi için bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar, diğer sebeplere bağlı sirozlara göre alkolik sirozda HCC gelişiminin fazla olmadığını

göstermiştir. ABD’de, HCC vakalarının yaklaşık %30’unun aşırı alkol kullanımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. ABD’de HCC hastalarının yaklaşık %50’sinde alkol kullanımı geçmişi vardır. Alkoliklerin %50’sinde otopside subklinik HCC olabilir. 10 yıldan fazla kronik alkol kullanımı (günde 80 g/gün veya >6-7 içki) HCC riskini 5 kat artırır. Alkol bağımlıları alkolü bıraksalar da HCC riski artmıştır, çünkü ağır içiciler tipik olarak kanser geliştirecek kadar uzun süre hayatta kalmaz. Dekompanze alkolik sirozlu hastalarda HCC riski yılda yaklaşık %1’dir.

– **Diğer metabolik hastalıklar:** Kronik viral hepatitler ile karşılaştırıldığında her ne kadar HCC’nin nadir sebepleri iseler de birtakım metabolik hastalıklar HCC gelişiminin de önemli risk taşımaktadırlar.

Glikojen depo hastalığı tip 1’de özellikle hepatik adenom ve hastalar erişkin yaşa kadar sağ kalırlarsa, yeterli ve uygun diyet tedavisine rağmen neticede karsinoma gelişme insidansı artmıştır. İlginç olarak bu gelişen tümörlerin hepatik siroz ile ilgisi yoktur ve endokrin veya metabolik mekanizmaların tümör gelişiminde rol aldığı ileri sürülmektedir.

Fumarylacetoscelate hidrolase eksikliğine bağlı oluşan herediter tyrosinemi ciddi hayatı tehdit eden bir durumdur ve sıklıkla ilk yıl içinde karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Bu hastalar yaşarlarsa HCC insidansı yüksektir ve tanı koymak güçtür çünkü makronodüler siroz bulunmasına ve HCC olmamasına rağmen AFP düzeyi yüksektir.

HCC’nin porphyria hastalık grubu ve özelliklede porphyria cutenea tarda ile arasında yakın ilişki vardır. Bu grup hastalarda HCV insidansının yüksek olması, alkolizm ve demir birikimi olması porphyrianın, karsinogeneze katkısının ne olduğunu tartışmalı hale getirmektedir ve bu konu halen net değildir.

HCC gelişimi ile ilişkili diğer metabolik hastalıklardan alpha-1 antitripsin eksikliği (özellikle de en sık PiZZ fenotipi), Wilson hastalığı (nadir), hypercitruhiremia (siroz olmadan), heretider fruktoz intoleransı (tek olgu) sayılabilir.

– **Aflotoksin ve P53 tümör süpresör gen:** Aflotoksin B esas olarak uygun koşullarda saklamayan tahıllarda oluşan bir mycotoksidir. Epidemiyolojik veriler özellikle Afrika’da yapılan çalışmalar aflotoksin B ile HCC gelişimi arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Moleküler çalışmalar bu mycotoksinin spesifik etkisinin P53 tümör süpresör gen üzerine olduğunu göstermiştir.

• Klinik

Tipik klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tanı koymak genellikle güçtür. Erken belirtiler patognomonik değildir. Karaciğerde yer kaplayan tümör karaciğer parankiminin önemli bir bölümünü harap edinceye kadar karaciğer fonksiyonlarında belirgin bir bozulma olmaz, örneğin sarılık ve diğer belirtiler geç evrede ortaya çıkar. HCC insidansının yüksek olduğu coğrafi bölgelerde ve hepatoselüler karsinoma gelişim riski yüksek hastalar (sıklıkla karaciğer sirozunun komplikasyonu olarak geliştiği için özellikle karaciğer siroz tanısı almış ve takipte olan hastalarda) HCC gelişimi yönünden yakın gözetim altında bulundurulmalıdır. Bu hastalarda gelişen ani yeni semptom ve bulgular örneğin karın ağrısı, kilo kaybı assit, karaciğerde ani büyüme veya karaciğer üzerinde üfürüm ortaya çıkması dikkatle takip edilmelidir. Sirozlu hastalarda siroz ve HCC’nin semptom ve fizik bulguları çoğunlukla birbiri ile örtüşmüştür.

Hepatomegali, ağrı, zayıflama ve sarılıkta derinleşme ile karakterize hızla ilerleyen formda olabilir ve bu form yaklaşık 3-4 ayda ölümlü sonuçlanır. Bu hızlı seyirli form Afrikalılarda görülür. Gelişmiş ülkelerde HCC genellikle daha yavaş ve benign seyir gösterir ve yaşam süresi daha uzundur. Japon ve İtalyanlarda HCC gelişimi yavaştır. Bu farkın nedeni muhtemelen genetik, beslenme ve aflatoksin B1 gibi kofaktörlerdir. Tümörde spontan gerileme nadir bir durumdur.

– **Semptomlar:** En yaygın ve sık semptom epigastrik veya sağ hipokondrium ağrısıdır. Ağrı, kilo kaybı ve güçsüzlük ile birlikte. Daha az görülen semptomlar ise iştahsızlık, erken doyma ve yemekten sonra distansiyon-rahatsızlık, karında yaygın şişlik ve kabızlıktır. Sarılık başlangıçta nadiren görülür ve eğer varsa obstrüktif tiptedir. Nadiren rüptüre bağlı periton içine kanamaya bağlı akut karın semptom ve bulguları olabilir. Osteoklastik iskelet metastazlarına bağlı kemik ağrıları, vertebral destrüksiyona bağlı ani parapleji veya multipl pulmoner metastazlara bağlı dispne olabilir (Tablo 17).

– **Fizik bulgular:** Hasta ilk görüldüğünde hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Erken dönemde siroz bulguları dışında bulgu yoktur. Zamanla tümörün ilerlemesi ile karaciğer büyür ve hassasiyet oluşur. Karaciğerin yüzeyi düzensiz veya nodüler ve kıvamı sert olarak ele gelir hatta bazen taş gibi sert hissedilebilir. Patognomonik olmamakla beraber karaciğerin üzerinde arteriyel sistolik ve kaba karakterde bir üfürüm işitilebilir. Üfürüm pozisyonla değişiklik göstermez. Daha az oranda rastlanan karaciğer tümör üzerinde frotman duyulması daha karakteristiktir. Assit hasta ilk görüldüğünde var olabilir. Hastaların çoğunda siroz bulunduğu için assit genellikle PHT'ye bağlıdır ancak bazen vasküler invazyona veya peritoneal metastazlara bağlı assit (assit sıvısı kanlıdır) oluşabilir. Assit hastalığın ilerlemesi ile daha sonra ortaya çıkabilir veya varsa artabilir. HCC'li hastaların bir kısmında assit hepatik venlerin invaze olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunluğunda adale güçsüzlüğü vardır ve zamanla artarak ilerler. İleri dönemlerde hasta bir deri bir kemik kalır. Düşük veya orta derece intermittan veya remittan ateş olabilir. Nadiren sebebi bilinmeyen ateşin etiyojisi HCC'ye bağlı olabilir (Tablo 18).

Tablo 18. Hepatoselüler karsinomada klinik bulgular

Semptomlar	Sıklık	Fizik Bulgular	Sıklık
Karın ağrısı	%59-95	Hepatomegali	%55-98
Kilo kaybı	%35-70	Hepatik üfürüm	%5-25
Halsizlik	%20-55	Assit	%35-60
Karın şişliği	%30-45	Splenomegali	%30-40
Nonspesifik GİS semptomları	%25-30	Sarılık	%5-35
Sarılık	%5-25	Zayıflama	%25-40
		Ateş	%10-55

– **Paraneoplastik sendromlar:** HCC hastalarının bazılarında klinik olarak değişik paraneoplastik sendrom belirti ve bulguları olabilir. Bunların çoğu tümörün direkt veya indirekt sentez ettiği ve/veya salgıladığı hormon veya hormon benzeri aktivite gösteren maddelere bağlıdır (Tablo 19). Bu sendromlardan bazıları tedavi edilme gereği olan hipoglisemi, hiperkalsemi gibi önemli klinik durumlara yol açar.

Tablo 19. Hepatoselüler karsinoma ile birlikte görülen paraneoplastik sendromlar

- Hipoglisemi-tip B (%5)
- Polisitemi (eritrositoz) (%10)
- Hiperkalsemi
- Seksüel değişiklikler (erken izoseksüel gelişim, jinokomasti, feminizasyon)
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Diyare sendromu
- Porfiriya
- Karsinoid sendrom
- Osteoporozis
- Hipertrofik osteoartropati
- Tirotoksikoz
- Tromboflebitis migrans
- Polimiyozit
- Nöropati
- Cilt bulguları: pitriyazis rotunda, Leser-Trelat işareti, dermatomyozitis, pemfigus foliakus

• Tanı

– **Biyokimyasal testler:** Konvansiyonel testler HCC ile karaciğer metastazlarını birbirinden ayıramaz, bundan dolayı rutin testlerin tanıya katkısı çok azdır. Ancak yine de serum kolesterol düzeyi yararlı olabilir çünkü HCC’li hastaların %10-40’ında hiperkolesterolemi olur ve nonkolestatik karaciğer hastalığı olan bir hastada saptanırsa HCC şüphesini artırır. Hastaların bir kısmında çok derin olmayan anemi olur eğer derin anemi saptanırsa intaperitoneal kanamadan şüphe etmek lazımdır. Hafif veya orta derecede lökositoz olabilir.

– **Serum tümör belirteçleri:** HCC biyolojik olarak aktif olmayan çok çeşitli maddeler sentez eder ve salgılar. Bunlardan bazıları tümör belirteci olarak kullanılır, hiç şüphesiz bunlardan alfa-fetoprotein (AFP) en yararlısıdır (Tablo 20).

○ **Alfa-fetoprotein (AFP):** Normalde fetal serumda yüksek konsantrasyonda bulunan ve doğumdan sonra kaybolan alfa-1 globulin yapısında bir proteindir. Doğumdan sonra yüksek serum düzeyleri hepatoselüler karsinoma ve hepatoblastoma için diagnostiktir. Sensitivitesi hepatoselüler karsinoma insidansının yüksek olduğu toplumlarda %80-90, düşük olduğu toplumlarda %50-70 arasındadır. AFP seviyeleri, tümör tarafından veya hepatositlerin rejenerasyonu nedeniyle yükselebilir. HCC vakalarının %75’inde AFP yükselmektedir. Yükseklik düzeyi prognoz ile ters orantılıdır. AFP 400-500 ng/mL’den (400-500 µg/L) yüksek ise HCC için özgülüğü %95’ten fazladır ve diagnostiktir. Bu düzeyin altındaki değerler çeşitli akut veya kronik karaciğer hastalıklarda görülebilir. Ancak AFP’nin hızlı yükselmesi söz konusu ise veya karaciğerde yer kaplayan bir lezyon varlığında AFP 400 ng/mL’nin altında olsa bile HCC’den şüphelenmek gerekir. Unutmamak gerekir ki bazı HCC’ler AFP üretmezler ve bu nedenle serum AFP düzeyleri normal bulunur, serum AFP düzeyinin normal olması HCC tanısını (sirotik veya nonsirotik karaciğer) dışlamaz. Büyüyen bir kitlesi olan sirotik hastada (akut hepatit yoksa) birçok merkez HCC’nin (biyopsi olmadan) olası kanıtı olarak 1.000 ng/mL’den daha yüksek bir seviye kullanır. Aktif hepatitte yanlış pozitif oranının yüksek olması nedeniyle AFP tek başına tarama amaçları için yetersizdir; sadece %40-65 duyarlılığa sahiptir çünkü birçok tümör hiç AFP üretmez veya bunu çok ileri bir aşamada yapar. Endodermal orjinli tümörler ve andiferansiye teratokarsinom, over veya testisin embriyonel hücreli karsinomlarında yalancı pozitif sonuçlar olabilir.

○ **Des-gama-karboksi protrombin:** Anormal yapıda bir protrombin molekülüdür. Hastaların çoğunda serum düzeyi yükselir. HCC insidansının düşük olduğu toplumlarda AFP'den daha iyi bir belirteçtir. Ancak insidansı yüksek toplumlarda sensitivite ve spesifitesi AFP'den daha düşüktür. Eğer tanısız serum düzeyi yüksek tutulacak olursa yalancı pozitiflik (benign karaciğer hastalıkları, hepatik metastaz ve apseler) oranı azalır.

○ **Alfa-L-fukozidaz:** İki hepatik form olmak üzere insan dokularında birçok izomeri vardır. İlk çalışmalarda sensitivitesi %75, spesifitesi %90 olarak bildirilmiştir ancak daha sonra yapılan çalışmalarda HCC ile sirozu ayırmada yetersiz kaldığını göstermiştir. Tanısal değeri HCC insidansının yüksek olduğu toplumlarda AFP'den daha azdır. Tanısal düzeyi %95'e yükseltirse spesifitesi %21 iner. Halbuki AFP'nin spesifitesi %78'de kalmaktadır.

○ **Diğerleri:**

Bunların dışında CA-125 ve 5'Nükloitid fosfodiesteraz izoenzimi (sensitiviteleri yüksek ancak spesifiteleri düşük), ferritin, CEA, CA-19.9 ve kalsitonin (hem spesifiteleri hem de sensitiviteyi düşük) HCC'de tümör belirteçleri olarak kullanılmıştır. Anormal vitamin B12 bağlayan protein ve nörotensin HCC'nin bir varyantı olan fibrolamellar HCC'ye spesifiktir ancak sensitiviteyi azdır. Ayrıca fucosylated AFP, interlekin-2, glypican-3, chromogranin A, transforming growth factor β 1 (TGF), golgi protein-73 (GP73), hepatocyte growth factor (HGF), nervous growth factor (NGF) gibi belirteçler de tanı amacı ile araştırılmaktadır.

Tablo 20. Hepatoselüler karsinomada tümör belirteçleri

Tümör belirteçi	Sensitivite	Spesifite
AFP	%50-90	%90
DES-gama-karboksi protrombin	%60-90	%85
Alfa-L-fukozidaz	%75	%70-90
GGT izoenzimleri	%60	%95

– **Görüntüleme yöntemleri**

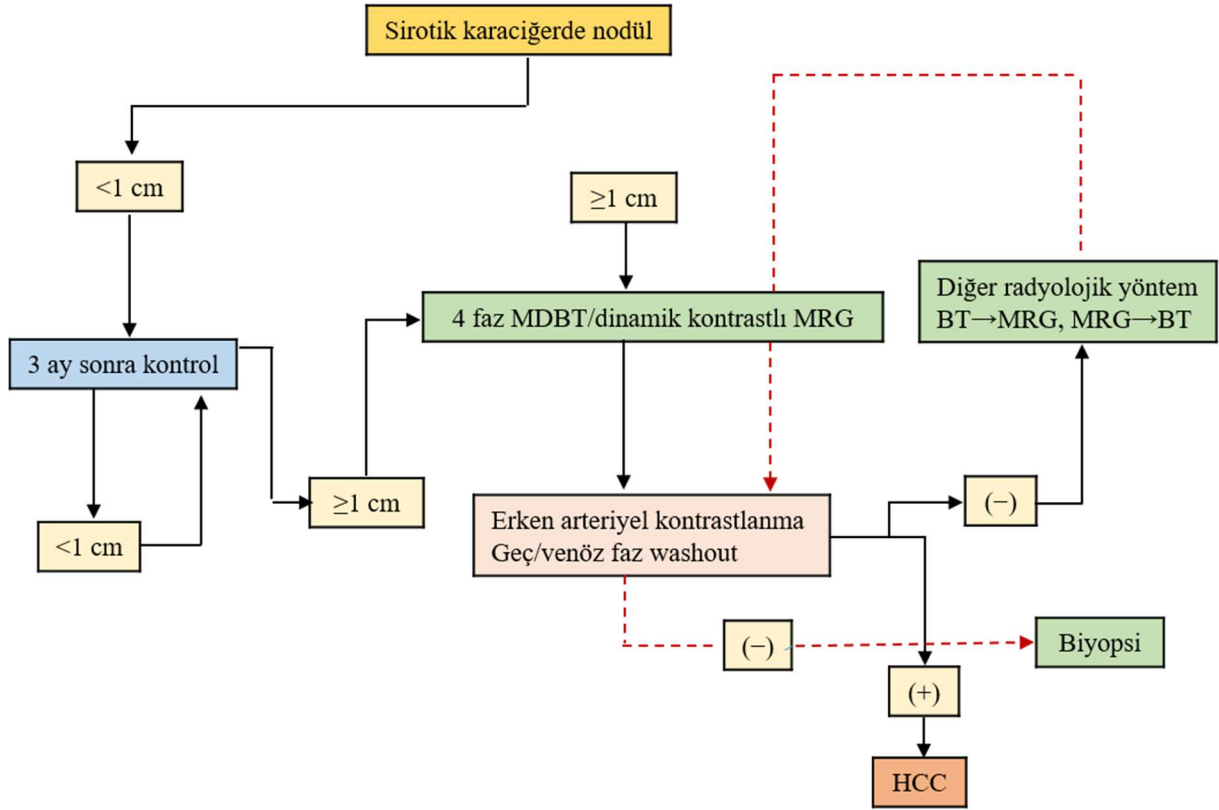
○ **Ultrasonografi (USG):** USG'nin incelemenin HCC gelişimini saptamada sensitivitesi %80, spesifitesi %95'tir (serum AFP >20 ng/L: sensitivite %65 spesifite %90).

○ **Bilgisayarlı tomografi (BT):** HCC'nin erken tanısında konvansiyonel BT'nin sensitivitesi düşük olup, %56 civarındadır. Çünkü sıklıkla tümör çevre karaciğer doku ile izoekoik olduğundan sınırları net olarak ayıramaz. İntraarteriyel kontrast kullanılarak yapılan spiral BT'de hipervasküler tümörleri saptamak için faydalıdır. Kontraslı spiral BT 1 cm'den küçük tümörlerde sensitiviteyi artırır (%87). Küçük HCC'leri saptamada lipiodol anjiyografi ve ardından BT çekilmesi en duyarlı yöntemlerden birisidir ve sensitivitesi %93-97 civarındadır.

○ **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** HCC ile diğer tümör benzeri durumların örneğin adenomatöz hiperplazi veya kavernöz hemanjiyomanın ayrılmasında yararlıdır. Kontrast MRG'nin sensitivitesi %92'ye kadar çıkarılabilir ancak küçük tümörlerin tanısı için tercih edilmez.

○ **Hepatik anjiyografi:** HCC tanısı için yararlıdır, fakat esas olarak cerrahi rezeksiyon, kemoembolizasyon, intraarteriyel kemoterapi planlanıyorsa hepatik arteriyel anatomiyi saptamak için yapılır.

○ **Laparoskopi:** Peritoneal ve diğer ekstrahepatik yayılımı saptamak için kullanılabilir. Ayrıca karaciğerin tümörsüz ve/veya sirotik kısımlarının görülmesi ve direkt görüntü altında biyopsi alma olanağı vardır.



Şekil 8. Karaciğerde nodül saptanan siroz hastalarında hepatoselüler kanser riskinin izlenmesi. MDBT: multidektör (çok kesitli) bilgisayarlı tomografi, BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, HCC: hepatoselüler karsinoma.

– **Histopatolojik tanı (biyopsi):** Karaciğerde şüpheli nodül saptandığında, USG veya BT rehberliğinde perkütan tru-cut biyopsi veya ince-iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tipik AFP yüksekliği olan ve görüntüleme yöntemleri ile karakteristik HCC bulguları saptanan olgularda biyopsi yapıp yapılmaması tartışmalıdır.

1 cm'den küçük lezyonları olan hastalarda lezyonların %50'sinden azı maligndir ve yanlış negatif sonuç oranı yüksektir. Bu nedenle yakın takip ve biyopsi yapılmadan konservatif tedavi önerilmektedir. 1-2 cm lezyonu olan hastalarda biyopsi yapılmalıdır; bu hastalarda önemli bir malignite riski vardır. Sonuç pozitifse, rezeksiyon, nakil veya ablatif tedavi için adaydırlar. Daha küçük lezyonlarda olduğu gibi, önemli bir yanlış-negatif sonuç oranı vardır ve biyopsi sonucu negatif olan hastalarda yakın takip edilmelidir. 2 cm'den büyük lezyonları, sirozu, karakteristik görüntüleme çalışmaları ve yüksek AFP değerleri olan hastalar biyopsi yapılmadan tedavi edilebilir. Bu hastalarda tümör ekilme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı gruplar nakilden önce biyopsiye ihtiyaç duyarken, diğerleri sadece klinik özellikler ile ilerlemeyi istemektedirler (Şekil 8).

– Patolojik özellikler

○ **Gros görünüm:** Nodüller (soliter), masif ve difüz olmak üzere üç değişik formda olabilir. HCC olgularının yaklaşık %75'i nodüler formdadır ve genellikle de siroz ile birliktedir. Nodüler formda değişik boyutlarda yuvarlak veya şekilsiz çok sayıda dağınık nodüler görünüm vardır. Masif form daha çok genç olgularda ve nonsirozik karaciğerde görülür; büyük yuvarlak kitle şeklindedir ve sıklıkla da satelit nodüller vardır. Difüz infiltratif form nadirdir;

Karaciğerin büyük bölümü heterojen görünümde veya çok küçük belli belirsiz nodüller ile infiltredir. Siroz varsa rejenerasyon nodüllerinden ayırmak güç olabilir. Olguların yaklaşık %70'inde portal ven ve dalları tümör tarafından infiltre edilmiştir. Hepatik ven ve safra yollarının invazyonu daha az görülür.

○ **Mikroskopik görünüm:** İyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye (pleomorfik) olmak üzere 3 histolojik tipte sınıflandırılır.

○ **Fibrolamellar hepatoselüler karsinoma:** HCC'nin bu varyantı gençlerde olur. Cinsiyet dağılımı eşittir, AFP sekresyonu mevcut değildir. HBV, HCV enfeksiyonları ile ilişkisi yoktur ve hemen her zaman nonsirotik karaciğerde oluşur. Histolojik olarak yoğun fibröz stroma ince paralel fibröz bantlardan oluşmuştur ve hücreleri trabeküller veya nodüllere ayırırlar.

Otopside HCC olgularının %40-60'ında ekstrahepatik metastazlar vardır. Ekstrahepatik metastazlar beraberinde siroz olmayan olgularda %70, siroz olanlarda %30 oranında görülür. Metastazlar en sık akciğerlere (bazı toplumlarda metastazı olan olguların yaklaşık %50'sinde) ve bölgesel lenf bezlerine (yaklaşık %20) olur.

• Evreleme

HCC evrelemesi için TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo 21). Bu sistemde; T: tümörü, N: lenf nodu tutulumunu ve M: uzak metastazı temsil etmektedir.

T1: Tek, soliter, <2 cm, vasküler invazyon yok.

T2: Tek, soliter, <2 cm, vasküler invazyon mevcut.

Multipl, tek lopta, <2 cm, vasküler invazyon yok.

Tek, soliter, >2 cm, vasküler invazyon yok.

T3: Tek, soliter, >2cm, vasküler invazyon var.

Multipl, tek lopta, >2cm, vasküler invazyon var veya yok.

T4: Multipl, birden fazla lopta.

Ana portal ve hepatik ven dallarına invazyon var.

N1: Bölgesel lenf bezlerinde metastaz.

M1. Uzak organ metastazı.

Tablo 21. Hepatoselüler karsinomada evrelendirme (TNM)

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Evre IVA	T4	Nx	M0
Evre IVB	Tx	Nx	M1

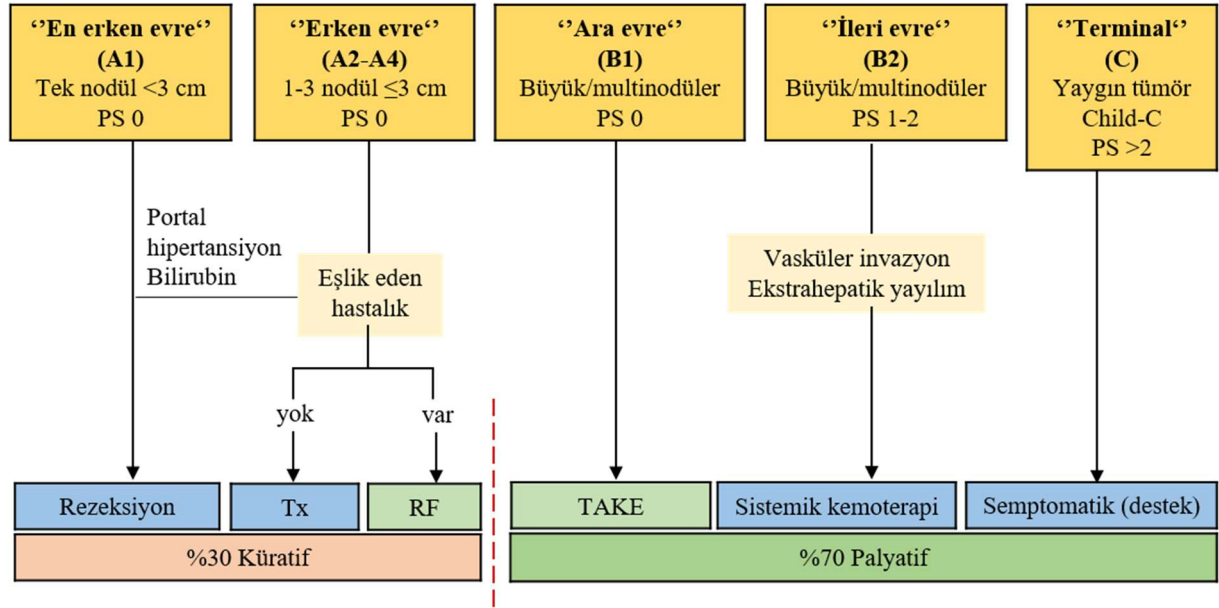
• Prognoz ve takip

Prognozu etkileyen faktörler; tümörün büyüklüğü, sayısı, karaciğerdeki dağılımı ve lokalizasyonu ile zeminde siroz olup olmamasıdır. Büyük tümörler prognoz kötüdür ve yalnızca palyatif tedavi söz konusudur. Küçük tümörlerde çeşitli tedavi araçları ile kabul edilebilir bir 5 yıllık yaşam oranı sağlanabilmektedir. Genel sağkalım prognozu kötüdür ve 5 yıllık relatif sağkalım oranı %18.4'tür. Evreye göre relatif 5 yıllık sağkalım oranları değişkenlik gösterir; lokalize hastalık tanısı alan hastalarda %33, bölgesel hastalık tanısı alan hastalarda %11 ve uzak

hastalık tanısı alanlarda %2.4 beş yıllık sağkalım söz konusudur. Sağkalım süresi büyük ölçüde karaciğerdeki sirozun yaygınlığına bağlıdır ve ileri siroz hastalarının sağkalım süreleri kısa ve tedavi seçenekleri daha sınırlıdır. Yaygın olarak ortaya çıkan portal ven tıkanması daha da kısa bir sağkalıma işaret eder. Hasta tümör ilerlemesi kadar karaciğer yetmezliğinden ölür.

• Tedavi

HCC tedavisinde esas olan primer tümörün kuşatıldığı karaciğerden cerrahi olarak çıkarılması veya olduğu yerde yok edilmesidir. Maalesef çok az hastada tarama programlarına rağmen lokalize lezyon saptanabilmekte de primer tümörün başarılı tedavisine rağmen yalnızca çok az hastada kür sağlanabilmektedir. HCC saptanan siroz hastalarında günümüzde tedavi seçimi için Barselona evreleme sistemine kullanılmaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Barselona evreleme sistemine göre tedavi seçim algoritması (Barcelona liver cancer clinic staging system).

PS: performans statusu, Tx: karaciğer nakli, RF: radyofrekans ablasyonu, TAKE: transkateter arteriyel kemoembolizasyon.

– Cerrahi tedaviler

○ **Hepatik rezeksiyon:** Küçük asemptomatik HCC’si olan hastalarda ideal tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Lokal wedge rezeksiyon veya segmentektomi kür amacı ile tercih edilen yöntemlerdir. Cerrahi politika, mümkün olduğu kadar çok karaciğer dokusunu koruyarak ve tümörün çevresinde 1 cm’lik bir normal doku bırakarak tamamen çıkarılmasıdır. Büyük HCC’si olan hastalarda da tümör tamamen çıkarılabiliyorsa cerrahi tedavi tercih edilir. Tek tümörü olup büyüklüğü 2 cm’den küçük olgularda 5 yıllık yaşam oranı daha fazla olup yaklaşık %60’tır. Prognozu etkileyen en önemli faktörler; tümör sayısı, fibröz kapsülün tümör hücreleri ile infiltrasyonu, portal ven invazyonu ve tümörün büyüme şeklidir. Sirozu olan ve tümörü 5 cm’den büyük olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranları düşük olup %10-20 arasındadır. Hepatik rezeksiyona ideal adaylar; yaşı 65’den az olan, iyi durumda Child-A grubu ve 2 cm’den küçük enkapsüle tümörü ve portal ven invazyonu olmayan hastalardır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası

hastaların %75 kadarında 5 yıl içinde intrahepatik nüks gelişir. Bu nüks, de novo HCC veya yerel yayılma olabilir.

○ **Karaciğer nakli:** Son dönem karaciğer hastalığı ile birlikte küçük tümörü bulunan hastalarda hem malignite hem de hasta karaciğer birlikte çıkarıldığı için daha uzun bir yaşam mümkün olduğundan akılcı bir seçim olarak görünmektedir. Sirozu ve çapı 5 cm'den büyük olmayan tek bir HCC'si veya 3 cm'den büyük olmayan üç HCC'si olan hastaların 4 yıllık genel sağkalım oranı %85 ve tümörsüz sağkalım oranı %92'dir. Genel olarak nakil sonrası 1 yıllık hasta sağkalımı %82-90 ve 5 yıllık hasta sağkalım oranı %71-75'tir. Perioperatif adjuvan kemoterapinin etkinliği henüz tam olarak belli değildir. Karaciğer nakliden sonra kemoterapi yapılan hastalarda 3 yıllık yaşam %46, rekürrens oranında %20'dir.

○ **Kemoterapi:** Sistemik kemoterapinin yararı sınırlıdır. Tek ajan tedavisi olarak kullanılan ilaçlar doksorubisin, sisplatin ve fluorourasil olmuştur. Yanıt oranları yaklaşık %10'dur ve tedavinin genel sağkalım üzerinde net bir etkisi yoktur. Gemcitabin ve oksaliplatin (GEMOX) kombinasyonu büyük HCC'lerin bazılarının çıkarılabileceği noktaya kadar küçülmesine yardımcı olabilir. Kemoterapiye direnç, malign hücrelerin yüzeyindeki çoklu ilaç direnci gen proteininin universal ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Tek veya kombine sitotoksik ilaçlar ile konvansiyonel sistemik kemoterapi ile elde edilen uzun dönem yaşam oranları umut kırıcıdır. Selektif hepatik arter yolu ile sitotoksik ajanların tek başlarına infüzyonu ile sistemik tedaviye göre daha yüksek cevap ve daha iyi yaşam oranları elde edilmektedir. Kemoterapi genellikle iyi tolere edilmez ve altta yatan hepatik disfonksiyonu olan HCC hastalarında daha az etkili gibi görünmektedir. Kronik hepatit B veya C enfeksiyonlarına bağlı iyi kompanse sirozu olan daha genç hastalar, alkolik sirozu ve diğer komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalara göre kemoterapi ile daha iyi sonuçlara sahiptir.

Ayrıca rezeksiyon veya radyofrekans ablasyonu (RFA) takiben adjuvan ayarında kemoterapinin belirgin bir faydası yoktur. Bakım sağlamak amacıyla, tamoksifen, antiandrojenler (örneğin; siproteron ve ketokonazol), interferon, interlökin (IL)-2 ve oktreotid dahil olmak üzere çeşitli hormonal ve biyolojik ajanlar denenmiş ancak başarı çok düşüktür. Günümüzde karaciğere yönelik tedaviler (rezeksiyon, nakil ve RFA), ilerlemiş HCC'li hastalarda uzun sağkalım için tek gerçek umuttur.

Sorafenib; antianjiyojenik, proapoptotik ve Raf-kinaz inhibe edici özelliklere sahip oral bir ajandır. 2007 yılında FDA tarafından rezeke edilemeyen HCC hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Sorafenib, ileri HCC için standart bir tıbbi tedavi olarak kabul edilir. Ek olarak, bunun TAKE'ye eklenmesinin, çıkarılamayan HCC'li hastalarda tek başına TAKE ile karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sorafenib ile başlangıç tedavisine yanıt vermeyi bırakan HCC hastaları için regorafenib, nivolumab, lenvatinib, pembrolizumab, kabozantinib, ramucirumab, atezolizumab + bevacizumab gibi ek sistemik ilaç seçenekleri mevcuttur.

○ **Radyoterapi:** HCC normal karaciğer dokusuna göre relatif olarak radyosensitif olduğundan eksternal ışınlama ile yapılan radyoterapinin değeri sınırlıdır.

– HCC'yi hedef alan tedaviler

İnoperabl HCC olgularının palyasyonu için uygulanırlar. Bu yöntemlerin yaşam süresini anlamlı olarak uzattıklarını gösteren kontrollü çalışmaların kesin sonuçları olmamakla beraber klinik yararları gösteren veriler mevcuttur.

○ **Transkateter arteriyel embolizasyon ve kemoembolizasyon (TAE veya TAKE):** Bu yöntemde önce selektif olarak tümörü besleyen hepatik arter içine lipiodol ile birlikte kemoterapik ajan (adriablastin vb.) enjekte edilir ve sonrada damarlar embolizasyon ile tıkanır. Böylece kemoterapötik ajanların tümör dokusu ile daha uzun süre teması sağlanır. Klinik, biyokimyasal ve radyolojik cevaba bağlı olarak sonraki dönemlerde tedavi seansları tekrarlanabilir. Yapılan çalışmalarda 1 yıllık yaşam oranı %25-60 ve 2 yıllık yaşam oranında %40 olarak bildirilmektedir.

○ **İnterstisyel ablasyon yöntemleri:** Nonrezektabıl HCC'nin yok edilmesi için değişik ablasyon yöntemleri kullanılabilir. Ablasyon teknikleri esas olarak üç grupta toplanır.

1. Kimyasal (etanol, asetik asit, sıcak salin uygulamaları)

2. Termal (kriyoablasyon, radyofrekans, elektrokoterizasyon, laser koagülasyon, mikrodalga koagüloterapi, yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrasound)

3. Radyasyon (radyonükleid enjeksiyon)

○ **Perkütan intratümöral etanol enjeksiyonu (PTEİ):** Perkütan olarak sonografik veya radyolojik rehberlik eşliğinde tümöre direkt alkol enjeksiyonu yapılır ve tümörde koagülatif nekroz meydana getirilir. Özellikle tümör boyutu 3 cm'den az ve sayıca 3'den fazla olan olgularda endikedir. Bu tip olgularda sonuçlar ümit vericidir. PTEİ, 3 cm'den küçük veya buna eşit lezyonlarda %70'e kadar tam ablasyon sağlar. Ancak büyük tümörlerde ve hepatik fonksiyonları iyi olmayanlarda cevap oranları düşüktür. Bu yöntem özellikle teknik olarak tümörü rezektabıl ancak cerrahiye uygun olmayan hastalar için tavsiye edilir. PTEİ ile 3 yıllık sağkalım Child A siroz hastalarda %71 ve Child B hastalarda %40'dır. Ne yazık ki, PEİ ile tedavi edilen lezyonlar yüksek bir lokal nüks oranına sahiptir (3 cm'den küçük tümörler için %33, daha büyük tümörler için %43).

○ **Radyofrekans ablasyon (RFA) ve Microwave Ablasyon (MWA):** Sirotik nonrezektabıl HCC olgularında RFA güvenli ve iyi tolere edilebilir bir uygulamadır ve hatta ayaktan hastalara bile uygulanabilir. Genellikle 3 cm'den küçük kapsüle tümörlerde tercih edilir. Radyofrekans veya Microwave jeneratöründen tümör içine ultrasonografi veya BT rehberliğinde yerleştirilen elektrotlar vasıtası ile termal veya mikrodalga enerjisi uygulanır. RFA, nakil bekleyen hastalarda ek tedavi olarak da kullanılabilir. Bu hastalarda, açık rezeksiyon sonrası karaciğer nakli ile ilişkili artan morbidite olmaksızın tümörün ilerlemesi geciktirilebilir. RFA uygulaması ile 2 yıllık hasta sağkalım oranı %98 ve nüksüz sağkalım oranı %64'tür. Komplikasyon oranları düşüktür mortalite %0.3 ve majör komplikasyon %2.2 olarak bildirilmiştir.

SIROTİK KARDİYOMİYOPATİ

Karaciğer sirozunda en olumsuz etkilenen organlardan biri kalptir. Karaciğer sirozundan etkilenen kalp hastalıkları 3 ana grupta toplanır. Siroz tarafından ağırlaştırılmış alta yatan kalp hastalığı, kalbi birlikte etkileyen patolojik bir sürecin neden olduğu hastalık ve sirozla ilişkili kalp hastalığı spektrumunu içerir. Siroza bağlı kardiyomiopati, bilinen diğer kalp hastalıklarının yokluğunda, strese karşı bozulmuş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte değişen diyastolik gevşeme ile karakterize kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Sirozun neden olduğu kardiyomiopatiye, beta adrenerjik reseptör disfonksiyonu, kalsiyum kanalopatı, yüksek katekolamin seviyeleri, yüksek nitrik oksit, karbon monoksit ve

hidrojen sülfür seviyeleri ve negatif inotropik, gevşeme ve elektrofizyolojik kusurlar üretebilen endojen kanabinoid yollarının uyarılması gibi hücrel ve fizyolojik mekanizmalar neden olur.

• Klinik

Sirotik hastaların yaklaşık %40-50'sinde görülür, Komplikasyonun klinik bulguları sirozun şiddeti ile korelasyon gösterir, Klinik bulgular istirahat ve stres altında ortaya çıkabilir. Sirozdan kaynaklanan kardiyak disfonksiyon; sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik disfonksiyon olarak ayrılabilir.

Tanı için Doppler doku USG, ekokardiyografi ve kardiyak MRG gibi gelişmiş görüntüleme araçları kullanılarak istirahatteki kasılma ve gevşeme disfonksiyonları değerlendirilir. Sirotik kardiyomyopati tanı, tedavi ve prognozu değerlendirmek için yardımcı olabilecek duyarlı belirteçler yoktur. Ancak etiolojiden bağımsız olarak sirozlu hastalarda miyokardiyal yaralanma, gerilme ve yetmezlik belirteçlerinin serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Miyokardiyal hasar için bir belirteç olan troponin I'in stoke hacim endeksi ve sol ventrikül kütle endeksi azalmış sirozlu bazı hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artış sirozun şiddeti ile ilişkili değildir. Natriürez, diürez ve vasküler tonus gevşemesi ile indüklenen ve sol ventrikül yetmezliğinin bir belirteci olan beyin natriüretik peptid (BNP) ekokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi belirtileri gösteren ileri alkolik olmayan sirozu olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Tarama ve tedavi için daha fazla standartlaştırılmış araçlara ihtiyaç vardır.

Tablo 22. Sirotik kardiyomyopati için tanı kriterleri

<p>1. Sistolik disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none">• Kardiyak debide eksersiz, volüm yükleme ve farmakolojik stimülüs ile artma• İstirahat EF <%55 <p>2. Diyastolik disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none">• Ventriküler relaksasyonda bozulma (E/A <1)• Uzamış yavaşlama zamanı (>200 msn)• Uzamış izovolümetrik relaksasyon zamanı (<80 msn) <p>3. Destekleyici kriterler</p> <ul style="list-style-type: none">• Elektrofizyolojik anormallikler• Kronotrofik yetersizlik• Elektromekanik ayrışma• Uzamış QTc interval• Büyümüş sol atriyum• Artmış miyokardiyal kas kitlesi• Artmış BNP, pro-BNP• Artmış troponin I
--

• Tedavi

Günümüzde sirozun neden olduğu kardiyomyopati için spesifik bir tıbbi tedavi yoktur. Nonsirotik kalp yetmezliği gibi tedavi edilir. Kısa süreli beta bloker tedavisi uzamış QT aralığını normale getirebilir. Bununla birlikte, beta blokerlerin kronik kullanımı için şu anda herhangi bir öneri yoktur. Kardiyak glikozitler daha az etkili inotropik ajanlardır. Ayrıca, aldosteron antagonistlerinin miyokard hipertrofisini azaltmadaki rolüne dair bazı kanıtlar vardır.

Karaciğer nakli kardiyak disfonksiyonu düzeltebilir, ancak cerrahi ve şant yerleştirilmesi de durumu kötüleştirebilir. Karaciğer nakli hem hiperdinamik ve hemde intrensik miyokardiyal

disfonksiyonu düzeltir, fakat bu iyileştirmenin gerçekleşmesi için gerekli zaman aralığı tam olarak açık değildir. Nakil sonrası kardiyak disfonksiyonda düzelme erken veya 2 yıl gibi geç bir sürede olabilir. Şiddetli kardiyomyopatisi olan siroz hastalarında kardiyak nakil yararlı olabilir.

HEPATİK OSTEOPENİ VE OSTEODİSTROFİ

Kronik karaciğer hastalığının birçok formunda hepatik osteopeni ortaya çıkar. Güneş ışığına daha az maruz kalma, vitamin D'nin hepatik metabolizmasında bozulma, etanolün kemikler üzerine direkt toksik etkileri gibi nedenlerle hepatik osteopeni ortaya çıkar. Hepatik osteodistrofi kronik kolestatik bozukluklarda, özellikle primer biliyer sirozda ortaya çıkar. Vertebralarda kolaps ve uzun kemiklerde patolojik kırıklarla kendini gösterir.

DIĞER KOMPLİKASYONLAR

Musküler ve endokrin (seksüel disfonksiyon, tiroid disfonksiyonu ve glukoz homeostasında değişiklikler) komplikasyonlar görülebilir.

• Gastrointestinal komplikasyonlar

- **Peptik ülser:** Sirotik hastalarda görülme sıklığında artış vardır ve siroz olgularının %10-15'inde görülür. Ülser genellikle asemptomatiktir ancak komplikasyon oranı %20-40 civarındadır. Sirozda peptik ülser sıklığında artışın tam mekanizması belli değildir.
- **Safra taşı:** Safra taşı görülme sıklığı artmıştır. Kolesterol taşlarında artış görülmez, genellikle pigment taşı sıklığında artma vardır. Bunun sebebi hemolizde artış ve safra pigmentlerinin itrahında artmadır.

KAYNAKLAR

ÖZOFAGUS VARİS KANAMALARI

1. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J, and the ABOVE Study Group: Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute Oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet*. 1997;350:1495-9.
2. Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol* 1997;25:63-70.
3. Boch J, Pizcueta P, Feu F, et al. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:1-15
4. Bosh J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion*. 1998;59:547-55.
5. Burroughs AK, Panagou E. Pharmacologic therapy for portal hypertension. *Rationale and Results. Semin Gastrointest Dis*. 1995;6:148-64.
6. Dolar ME. Özefagus varis kanaması. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:375-93.
7. Groszmann RJ, Bendsten F, Bosch J, et al. Baveno II consensus statements: drug therapy for portal hypertension. In: De Franchis R, ed. *Portal hypertension II. Proceedings of the Second*

Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science; 1996:98-9.

8. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123:280-287.

9. Lebrec D. Pharmacological treatment of portal hypertension: present and future. *J Hepatology.* 1998;28:896-907.

10. Sarin SK. Long term management of oesophageal varices. *Drugs* 1992;44 (Suppl):56-69.

11. Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleed: An appraisal of current therapies. *Am J Gastroenterology.* 1998;93:2348-58.

12. Stanley AJ, Haayes PC. Portal hypertension and variceal haemorrhage. *Lancet.* 1997;350:1235-9.

13. Yao FY, Bass NM. Portal hypertension and variceal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fortdran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:1487-98.

HEPATİK ENSEFALOPATİ

1. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin.* 1993;13:109.

2. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology.* 1977;72:573.

3. Dolar ME. Hepatik ensefalopati. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları.* Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:426-30.

4. Ferenci P, Püspök A, Steindl P. Current concepts in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Invest.* 1992;22:573.

5. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:329.

6. Grippon P, Le Poncin-Laffite M, Bosch M, et al. Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan. *Hepatology.* 1986;6:682.

7. Mousseau DD, Butterworth RF. Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;206:329.

8. Plauth M, Merli M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.* 1997;16:43.

9. Sherlock S, Dooley J. Hepatic Encephalopathy. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Disease of the liver and biliary system.* 10th. ed. Oxford: Blackwell Science; 1997:87.

10. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990; 31: 702.

11. Thuluvath PJ, Edwin D, Yue NC, et al. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1995;21:440.

12. Yang SS, Wu CH, Chiang TR, Chen DS. Somatosensory evoked potentials in subclinical portosystemic encephalopathy: A comparison with psychometric tests. *Hepatology.* 1998;27:357.

HEPATİK ASSİT VE ASSİT ENFEKSİYONLARI

1. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology*. 1994;20:1356.
2. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Systemic and portal nitric oxide and endothelin-1 levels in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 1995;Suppl 1:73(A).
3. Dolar ME. Hapatik asit. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:361-75.
4. Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, et al. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:1095.
5. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, et al. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1997;17:175.
6. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994;20:1359.
7. Luca A, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 1994; 20: 30.
8. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol*. 1992;16:249.
9. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264.
10. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med*. 1994;330:337.
11. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albümin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117 215.
12. Runyon, BA. Patient selection is important in studying the impact of large-volume paracentesis on intravascular volume. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:371.
13. Runyon, BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF and Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Treatment*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998:1310-33.
14. Runyon BA, Squier SU, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 1994;21:792.
15. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151.
16. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997;26:1327.

HEPATORENAL SENDROM

1. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-176.
2. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, Malden MA, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Blackwell Science; 1999:492-510.

3. Bataller R, Sort P, Gines P, et al. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int.* 1998;53:Suppl 66:S47-S53.
4. Brensing KA, Textor J, Strunk H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet.* 1997;349:697-8.
5. Dolar ME. Hepatorenal sendrom. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları.* Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:398-404.
6. Gentilini P. Hepatorenal syndrome and ascites-an introduction. *Liver* 1999;19,suppl 1:5-14.
7. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993;105:229-36.
8. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion.* 1998;59(Suppl2):11-5.
9. Gines P, Guevara M, Sort P. Regulation of perfusion in cirrhosis and the pathogenesis of hepatorenal syndrome. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, et al., eds. *Therapy in Liver Diseases.* Barcelona: Masson SA; 1997:85-91.
10. Roberts LR, Kamath PS. Ascites and hepatorenal syndrome: Pathophysiologic and management. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:874-81.
11. Wong F, Blendis L. Therapy for hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 1998;115:503-4.

HEPATOPULMONER SENDROM

1. Collins P, Benhamou JP, McIntyre. The effect of liver disease on the cardiovascular system, lungs, and pulmonary vasculature. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* 1999:1743-8.
2. Dolar ME. Hepatopulmoner sendrom. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları.* Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:404-10.
3. Fujiwara K. Pulmonary function in patients with cirrhosis of the liver. *Japanese Journal of Chest Disease.* 1982;41:422-9.
4. Lange PA, Stolle JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122:521-9.
5. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994;105:1528-37.
6. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis.* 1993;13:414-22.
7. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analoge. *Chest.* 1993;104:515-21.

HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI VE HİPERSPLENİZM

1. Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, Van Vliet HHDM. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology.* 1986;6:79-86.
2. Carr JM. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989;10:103-110.
3. Dolar ME. Hematolojik bozukluklar. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları.* Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:426-30.
4. Fiore L, Levine J, Deykin D. Alterations of hemostasis in patients with liver disease. Philadelphia: WB Saunders; 1990:546-71.
5. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Perplexing thrombotic and hemorrhagic disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 1992;6:1247-57.

6. Roberts HR, Cederbaum AI. The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology*. 1971;63:297-320.

KARACİĞER SİROZUNDA ENFEKSİYONLAR

1. Bolognesi M, et al. Clinical significance of the evaluation of hepatic reticuloendotelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:628-34.
2. Caly WR, and Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1993;18:353-8.
3. Corredoira JM, et al. Gram-negative bacillary cellulitis in patients with hepatic cirrhosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1994;13:19-24.
4. Dolar ME. Enfeksiyonlar. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:430-5.
5. Graudal N, Milman N, Kikegard E, Korner B, et al. Bacteriemia in cirrhosis of the liver. *Liver*. 1986;6:297-301.
6. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1982;2:399-407.
7. Kuo C-H, Changchien CS, Yang CY, et al. Bacteriemia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*. 1991;11:334-9.
8. McCashland TM, Sorell MF, Zetterman RK. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1994;6:924-7.

HEPATOSELÜLER KANSER

1. Colombo M: Hepatocellular carcinoma in cirrhotics. *Semin Liver Dis*. 1993;13:374.
2. Dolar ME. Karaciğerin malign tümörleri. İç: Dolar E, ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi; 2002:580-609.
3. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas: Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1990;98:733.
4. Furuta T, Kanematsu T, Matsumata T, et al. Lipiodolization prolongs survival rates in postoperative patients with a recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1990;37:494.
5. Kerlin P, Davis G, McGill D. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: Clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology*. 1983;84:994-1002.
6. Kew MC. Hepatic tumors and cysts. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fortdran's Gastrointestinal and liver disease*. 7th. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002:1577-98.
7. Khakoo SI, Leonie F, Grellier L, et al. Etiology, screening and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am*. 1996;80:1121-47.
8. Lai EC, Ng IO, Ng MM, et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of clinicopathological features. *Hepatology*. 1990;11:815.
9. Lee M, Saini S, Hamm B. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR findings in 35 proved cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;156:317-20.
10. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:522.

11. Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid mass. *Med Clin North Am.* 1996;80:907-29.
12. Sallie R, Di Bisceglie A. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma; Viral hepatitis, *Gastroenterol Clin. North Am.* 1994;23:567-79.
13. Sherlock S. Viruses and hepatocellular carcinoma. *Gut.* 1994;35:828-32.
14. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med.* 1993;328:1797-801.

SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ

1. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:239-46.
2. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53:179-90.
3. Møller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1101-8.
4. Navasa M, Feu F, García-Pagán JC, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1993;17:355-60.
5. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1110-6.
6. Zaky A, Lang JD. Cirrhosis-Associated Cardiomyopathy. *J Anesth Clin Res.* 2012, 3:266. doi:10.4172/2155-6148.1000266.

113. BÖLÜM

MALABSORBSİYON SENDROMLARI

Dr. Fatih Eren, Dr. Selim Gürel

GİRİŞ

Klasik olarak besinlerin barsak lümeni içerisinde veya fırçamsı kenardaki sindiriminin bozukluğu maldigesyon, sindirilmiş gıda maddelerinin mukozadan geçerek kan ve lenf dolaşımı ile emilimindeki bozukluğu ise malabsorbsiyon olarak isimlendirilir. Her iki durumun klinik bulgu ve komplikasyonları benzer olup sindirim/emilimdeki bozukluklar genel olarak malabsorbsiyon olarak tanımlanır. İshal, steatore, istemsiz kilo kaybı, gelişme geriliği, iskelet deformiteleri (özellikle çocuklarda) ve anemi malabsorbsiyon sendromlarında görülen genel bulgulardır.

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Sindirim ve emilim 3 aşamada meydana gelmektedir.

Bu aşamalar;

1-luminal faz,

2-mukozal faz

3-taşınma fazı (vasküler ve lenfatik) şeklinde sıralanabilir.

- Luminal faz: mekanik karıştırma ve sindirim enzimlerini
- Mukozal faz: emilim için düzgün işleyen mukozal membranı
- Taşınma fazı: intakt kan akımı ve lenfatik sistemi gerektirir.

Bu aşamalardaki bozukluklar malabsorbsiyon ile sonuçlanmakta olup genellikle substratın doğası gereği farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Fizyolojik olarak sindirim ve emilim mekanik karıştırma etkisi, enzim sentezi ve salgılanması, enzimatik aktivite, mukozal bütünlük, yeterli kan akımı, intestinal motilite ve dengeli bir mikrobiyal floranın kombinasyonu ile gerçekleşir. Emilim fazlarındaki bozukluklara bağlı hastalık örnekleri Tablo 1’de sıralanmıştır.

YAĞ MALABSORBSİYONU

Yağ malabsorbsiyonu en sık malabsorbsiyon sendromlarından biridir. Yağ sindirimi çiğneme ve lingual lipaz ile başlar ve gastrik karıştırma ile devam eder. Trigliseridlerin hidrolizi sonucu ortaya çıkan yağ asitleri ve monogliseridler safra tuzları tarafından miçel hale dönüştürülür. Safra tuzlarının enterohepatik sirkülasyonunu bozan hastalıklar, miçel oluşumu ve yağların emiliminin bozulmasına neden olarak yağ malabsorbsiyonuna neden olurlar. Duodenumda trigliseridlerin hidrolizi için pankreatik lipaz ve kolipaza ihtiyaç vardır. Ayrıca miçel oluşumu için intraluminal pH 6.5’in üzerine çıkmalıdır. Pankreas enzim yetersizliğine sebep olan pankreatik hastalıklar yağ sindiriminde bozukluğa yol açarlar. Yağ emilimi jejunumun

proksimal üçte ikilik kısmında gerçekleşmektedir. Yağ malabsorbsiyonu nedenleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Emilim fazlarındaki bozukluklara bağlı hastalık örnekleri

Emilim fazlarına göre bozukluk	Hastalık
Luminal Faz	
A. Substrat hidrolizi	
1. Sindirim enzimlerinde eksiklik 2. Sindirim enzim inaktivasyonu 3. Enzim salınımında senkron bozukluğu, yetersiz karıştırma	Kronik pankreatit Zollinger-Ellison sendromu Billroth-II operasyonu
B. Yağ çözünmesinde bozukluk	
1. Safra asidi sentez bozukluğu 2. Safra sekresyon bozukluğu 3. Safra tuzu dekonjügasyonu 4. Safra tuzu kaybı	Siroz Kronik kolestaz Bakteriyel aşırı çoğalma İleal hastalık ve rezeksiyon
C. Gıdalara luminal etkide bozukluk	
1. Gastrik asitte azalma 2. İntrinsik faktör eksikliği 3. Bakteriyel tüketim	Atrofik gastrit (vitamin B12) Pernisyöz anemi (vitamin B12) Bakteriyel aşırı çoğalma (vitamin B12)
Mukozal Faz	
A. Fırçamsı kenarda hidroliz	
1. Konjenital disakkaridaz eksikliği 2. Edinilmiş disakkaridaz eksikliği	Sükraz-izomaltaz eksikliği Laktaz eksikliği
B. Epitelyal transport	
1. Spesifik nütrient transport bozukluğu 2. Genel transport bozukluğu	Hartnup hastalığı, Sistinüri Çölyak hastalığı
Taşınma Fazı	
A. Enterositten geçiş B. Lenfatik obstrüksiyon	Abetalipoproteinemi İntestinal lenfanjiyektazi

Tablo 2. Yağ malabsorbsiyonu nedenleri

Patolojik bozukluk	Hastalık
Duodenal pH’da azalma	Zollinger-Ellison sendromu
İntestinal emilim yüzeyinde azalma	Mukozal/enterosit hasarı - Crohn hastalığı - Ülseratif kolit - Çölyak hastalığı İnce barsak rezeksiyonu
Safra asidi sentez, sekresyon ve emilim bozukluğu	Karaciğer hastalığı (siroz, primer biliyer kolanjit) Kolestaz (intra/ekstrahepatik)
Safra asidi dekonjügasyonu	İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO)
Pankreas ekzokrin yetmezliği	Kronik pankreatit Pankreas rezeksiyonu Kistik fibrozis Pankreas kanseri Zollinger-Ellison sendromu Çölyak hastalığı Gastrik cerrahi
Şilomikron/lipoprotein sentez bozukluğu	Abetalipoproteinemi
Lenfatik bozukluk	İntestinal lenfanjiyektazi Whipple hastalığı

PROTEİN VE AMİNO ASİTLER

Proteinlerin sindirimi midede düşük pH'da pepsin gibi proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile başlar. Duodenumda pankreatik bikarbonat ve proteazların etkisi ile devam eder. Oluşan amino asit, dipeptid ve tripeptidler fırçamsı kenardan sodyum bağımlı olarak aktif transport ile emilirler. Protein malabsorbsiyonu nedenleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Protein malabsorbsiyonu nedenleri

Patolojik bozukluk	Hastalık
Pankreatik bikarbonat ve proteaz seviyelerinde düşüklük	Kronik pankreatit Kistik fibrozis
İntestinal emilim yüzeyinde azalma	Difüz mukozal hasar - İnflamatuvar barsak hastalıkları - İntestinal lenfanjiyektazi Barsak rezeksiyonu

KARBONHİDRATLAR

Karbonhidratların sindirimi tükürük ve pankreatik amilaz ile başlar. Fırçamsı kenardaki disakkaridazlar aracılığı ile monosakkaridlere hidrolize olurlar. Sonrasında pasif ve aktif transport ile emilirler. Selüloz gibi absorbe edilemeyenler ise kolon florası tarafınca fermante edilirler. Karbonhidrat malabsorbsiyonu nedenleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Karbonhidrat malabsorbsiyonu nedenleri

Patolojik bozukluk	Hastalık
Pankreatik amilaz eksikliği	Ciddi pankreatik yetmezlik
Disakkaridaz eksikliği	Laktaz eksikliği Sükraz, trehalaz, izomaltaz eksiklikleri
Emilim yüzey kaybı	Difüz mukozal hasar - Çölyak hastalığı - Tropikal sprue - Otoimmün enteropati - İntestinal lenfanjiyektazi - İnflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) - Fonksiyonel kayıp (kör loop, entero-enterik fistül, barsak rezeksiyonu)

VİTAMİNLER

• Yağda eriyen vitaminler

A, D, E ve K vitamini eksiklikleri yağ malabsorbsiyonuna neden olan durumlarda görülür. Özellikle mukozal yüzey alanının yaygın hastalıklarında, şilomikron oluşumunu ve taşınmasını etkileyen hastalıklarda ve ekzokrin pankreas yetmezliğinde görülür.

• Suda eriyen vitaminler

Vitamin B12 malabsorbsiyonu pernisiyöz anemi (otoimmün gastrit) ve gastrik rezeksiyon durumlarında intrinsik faktör (İF) eksikliği nedeniyle olur. Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni pernisiyöz anemidir. Zollinger-Ellison sendromu ve pankreatik yetmezlikte proteolitik enzimlerin eksikliği ve disfonksiyonu vitamin B12 eksikliğine neden olur. Proton pompa

inhibitörleri vitamin B12 eksikliğine neden olabilirler. Bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ve *Diphyllobothrium latum* enfestasyonu da vitamin B12 eksikliği yapar. İF-vitamin B12 kompleksi ileumdan emilir. İleal mukozayı etkileyen (Crohn hastalığı, ileal rezeksiyon) durumlarında vitamin B12 malabsorbsiyonu ortaya çıkar. Otozomal resesif olarak kalıtılan Imerslund-Graesbeck sendromunda ise ileal mukoza morfolojik olarak normal olduğu halde İF-vitamin B12 kompleksinin selektif malabsorbsiyonu söz konusudur.

Folat eksikliği proksimal ince barsağın mukozal hastalıkları (Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı), kronik alkolizm gibi diyetle alımın yetersiz olduğu ve bazı ilaçların kullanımına bağlı oluşabilir.

Askorbik asit ve B kompleks vitaminlerin eksiklikleri malabsorbsiyon sendromları ve diyetle alımdaki eksiklikler nedeniyle olabilir.

MİNERALLER

Kalsiyum malabsorbsiyonu, intestinal mukozayı etkileyen Çölyak hastalığında, vitamin D eksikliği ve gastrik rezeksiyona bağlı oluşur. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı kalsiyum emilimini bozarak kalça kırığı riskini arttırabilir. Demir eksikliği, Çölyak hastalığı ve gastrik rezeksiyona bağlı olabileceği gibi en sık nedeni gastrointestinal kayıplardır. Kancalıkurt enfestasyonları da demir eksikliğine neden olabilir. Çinko eksikliği yaygın mukozal hasara bağlı oluşur. Akrodermatitis enteropatikada çinkonun konjenital emilim bozukluğu söz konusudur.

MALABSORBSİYONA NEDEN OLABİLEN İLAÇLAR

Akarboz, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, azatiyoprin, kolşisin, neomisin, basitrasin, polimisin, kanamisin, tetrasiklin, tiyazidler, metotreksat ve kolestimamin malabsorbsiyona neden olabilen ilaçlardır.

KLİNİK BULGULAR

En sık belirtisi ishal ve steatoremdir. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, aşırı gaz ve distansiyon görülür. Kas-iskelet sisteminde kalsiyum, vitamin D ve magnezyum eksikliğine bağlı kas güçsüzlüğü, tetani, paresteziler, kemik ağrısı, osteomalazi ve patolojik kırıklar görülebilir. Adale kitlesi azalır. Vitamin K eksikliği ciltte kolay morarma, ekimoz ve peteşilere neden olur. Protein kaybı ve malabsorbsiyon nedeniyle ödem görülebilir. Çölyak hastalarında ciltte simetrik kaşıntılı papüloveziküler döküntülü dermatitis herpetiformis lezyonları görülebilir. Vitamin B12 eksikliği glossit, megaloblastik anemi ve periferik nöropatlere, demir eksikliği ise mikrositer anemi, stomatit, tırnaklarda incelme ve kaşık tırnağa neden olur. Vitamin B12 ve folat eksikliği nedeniyle nörolojik bulgular ve ataksi görülebilir. Vitamin A eksikliği gece körlüğüne yol açar. Çocukluk ve adolesan dönemde başlarsa büyüme ve gelişme geriliğine neden olur. Amenore, impotans ve infertilite görülebilir.

MALABSORBSİYON TANISI

Malabsorpsiyondan genellikle hastanın öykü, belirti ve bulguları veya rutin laboratuvar değerlendirmelerindeki anormallikler nedeniyle şüphelenilir. Ağızdan alınan bir besin

maddesinin veya substratın malabsorpsiyonu, dışkıda artan konsantrasyonu veya azalan serum konsantrasyonu ya da idrarla atılımının ölçülmesiyle doğrulanabilir. Malabsorpsiyon nedenini bulmak için genellikle endoskopi ve ince barsak biyopsisi gibi testler gerekir. Noninvazif testler veya radyolojik görüntüleme bazı spesifik durumlarda tanı koymada yardımcı olur.

TANISAL YAKLAŞIM

• Rutin laboratuvar testleri

– **Kan testleri:** Malabsorbsiyon tanısını destekler. Tam kan sayımı, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, folat, vitamin B12, kalsiyum, magnezyum, albümin, 25OH vitamin D ölçümlerini içerir.

– **Yağ malabsorbsiyonu için dışkı testleri:** Yağ malabsorbsiyonu, global malabsorbsiyonun önemli bir göstergesi olup hastalarda kilo kaybının önemli bir nedenidir. Hastaların çoğunda steatore vardır. Bu sebeple steatorenin belirlenmesi tanıda oldukça değerlidir.

○ **Fekal kalitatif yağ tayini:** Ucuz ve tek örnekte yapılması nedeniyle hasta için daha kolaydır. Tarama amaçlı kullanılabilir. Örnek lam üzerine alınır ve asetik asit (asit steatokrit) veya Sudan-III ile boyanır. Sudan-III boyamanın steatoreyi saptamada sensitivitesi %80-99'dur. Boyama sonrası mikroskopide yağ globüllerinin sayılması esasına dayanır.

○ **72-saatlik fekal yağ atılımı (kantitatif test):** Steatore tanısında altın standarttır. Test öncesi günlük yağ alımı 60 gramın üzerinde (80-100 g) olmalıdır. 72-saatlik fekal yağ atılımı >7 g olması yağ malabsorbsiyonunu gösterir.

– **D-xylose testi:** Proksimal ince bağırsağın emilim kapasitesini ölçer ve bağırsak mukozasındaki kusurların malabsorpsiyondan sorumlu olup olmadığını belirlemek için kullanılır. D-xylose aktif transport ve pasif difüzyon ile emilen pentoz monosakkariddir. Testte kullanılan miktarın %50'si ince barsaktan absorbe olur, %25'i ise idrar ile atılır. Test intestinal permeabilite hakkında bilgi verir. İntestinal hastalık ile pankreatik hastalığı ayırt eder. Mukozal kusur varsa emilim bozulur. Hepatobiliyer ve pankreatik yetmezlik gibi durumlarda ise mukozaya normal olduğu için test normal saptanır. 25 g D-xylose oral olarak verilir. 1 sa. sonra kan örneği alınır ve 5 sa. boyunca idrar toplanır. İdrarda atılım 4 g altında ve serumda 20 mg/dL altında olması malabsorbsiyon lehinedir.

• Diğer tanısal testler

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları temelinde altta yatan etiyolojik nedeni saptamaya yönelik testler yapılmalıdır. Görüntüleme, endoskopi ve/veya nefes testleri istenebilecek ek testlerdir. Örneğin Çölyak için spesifik antikor testleri (anti-dokutransglutaminaz ve anti-endomisyum) pozitif olan bir hastada endoskopik değerlendirme ve duodenum biyopsisi tanı koydurucudur. Alkol kullanım bozukluğu veya pankreatit öyküsü olan bir hastada ekzokrin pankreas yetmezliğini saptamada fekal elastaz tayini ve manyetik rezonans (MR) kolanjiyografi tanıda yardımcıdır. SIBO tanısında karbonhidrat nefes testi ve jejunal aspirat kültürü uygulanabilir. Karın ağrısı, kronik ishal gibi bulguları olan hastalarda inflamatuvar barsak hastalıklarının tespitinde kolonoskopik değerlendirme gerekir.

– Endoskopi ve biyopsi

Endoskopik görünüm bazı durumlarda malabsorbsiyonu düşündürmekle birlikte genellikle tanıyı doğrulamak için biyopsi gerekir (Tablo 5). Çölyak hastalığında duodenal mukozada

atrofi ve mozaik görünüm, pililerde silinme ve taraklanma saptanabilir. Sarı-beyaz noktasal lezyonlar primer veya sekonder lenfanjiyektazide görülür. Crohn hastalığında aftöz ülserler ve ülserlere bağlı kaldırım taşı benzeri görünüm vardır. Jejunumda çok sayıda ülserler jejunointestinal ya da lenfomaya bağlı olabilir.

Tablo 5. Malabsorbsiyon nedenleri ve histopatolojik görünüm

Hastalık	Histopatolojik bulgular	Tutulum şekli
Abetalipoproteinemi	Enterositlerde lipid dolu vakuoller	Difüz tutulum
<i>Mycobacterium avium complex</i> enfeksiyonu	Asid-fast basil, köpük hücre	Difüz tutulum
Tropikal sprue	Villuslarda kısalma, lamina propria plazma hücresi ve lenfosit artışı	Difüz tutulum
Kollajenöz sprue	Subepitelyal kollajen birikimi	Difüz tutulum
Whipple hastalığı	Lamina propria PAS (periodic acid-Schiff) + köpüksü makrofajlar, makrofajlar içinde basil	Difüz tutulum
Çölyak hastalığı	Villuslarda atrofi, kript hiperplazisi, lamina propria plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu	Yamalı veya difüz tutulum olabilir
Crohn hastalığı	Nonkazeifiye epitelioid granülomlar, transmural lenfoid agregatlar	Yamalı tutulum, atlama alanları, kaldırım taşı görünümü
Lenfoma	Malign lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu	Yamalı tutulum
Eozinofilik gastroenterit	Eozinofil infiltrasyonu	Yamalı tutulum
Amiloidoz	Kan damarları ve kas tabakada amiloid birikimi, Kongo-red pozitif	Muskularis mukozada difüz, mukozada kısmi tutulum
Mastositoz	Difüz mast hücre infiltrasyonu	Yamalı tutulum
Lenfanjiyektazi	Ektazik lenf damarları	Yamalı tutulum
Giardiazis	Trofozoidler, villuslarda düzleşme	Yamalı tutulum

– Abdominal görüntüleme

İnce barsak baryumlu grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR enterografi gastrointestinal sistemin anatomik değerlendirmesi hakkında bilgi verebilir. Görüntüleme bulguları genellikle, özellikle hafif hastalığı olanlarda normal saptanır. Videokapsül endoskopi tüm barsak segmentlerini gösterebilir fakat biyopsi alınmaz. Ayrıca darlık ve hipomotilite varlığında kapsül retansiyonu riski vardır. Crohn hastalığı gibi darlık ile seyreden bir hastalık düşünülüyorsa retansiyonu önlemek için öncesinde olası striktürler açısından diğer radyolojik tetkikler uygulanmalıdır. BT ve MRG inceleme kronik pankreatit tanısında faydalıdır. Pankreatik kanalda genişleme ve düzensizlikler saptanabilir. Bununla birlikte ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında yeterli değildirler. Ekzokrin pankreas yetmezliğini saptamada en güvenilir test sekretin uyarı testidir.

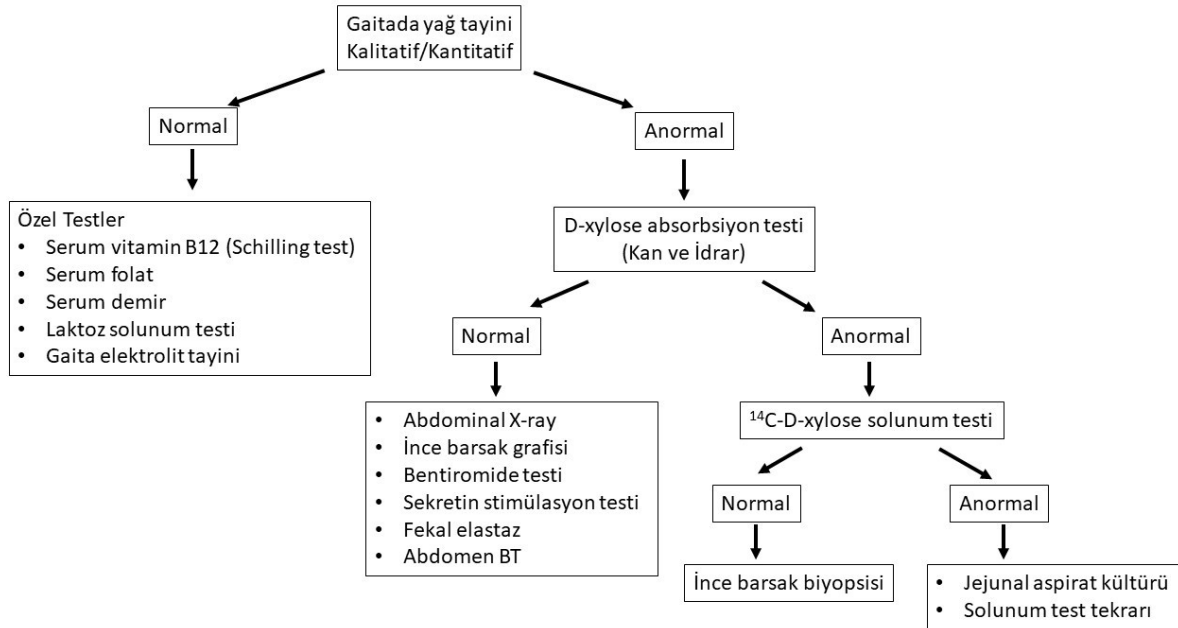
– Nefes testleri

SIBO tanısında glukoz veya laktuloz ile nefes testi ve jejunal aspirat kültürü altın standart tanı yöntemidir. Laktoz, sükroz ve früktoz emilimi hidrojen nefes testi ile ölçülebilir.

Malabsorbsiyonu durumlarında kullanılan testler ve test seçim algoritmi Tablo 6 ve Şekil 1’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Malabsorbsiyon durumlarında kullanılan testler

Hastalık	Tanısal testler
Laktoz malabsorbsiyonu	Laktoz hidrojen nefes testi Laktoz tolerans testi
Karbonhidrat malabsorbsiyonu	D-xylose testi
İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO)	¹⁴ C-D-xylose nefes testi Glukoz hidrojen nefes testi Jejunal aspirat kültürü
Safra asidi malabsorbsiyonu	SeCHAT test (selenyum işaretli safra asidi) ¹⁴ C-taurokolkik asit testi
Pankreas ekzokrin yetmezliği	Serum karoten Gaitada kantitatif yağ ölçümü Fekal elastaz/kimotripsin Sekretin stimülasyon testi Bentiromide testi
Protein malabsorbsiyonu	Gaitada alfa 1-antitripsin klirens testi
Vitamin B12 malabsorbsiyonu	Schilling testi
Çölyak hastalığı	Anti-doku transglutaminaz IgA Anti-endomisyum IgA Anti-deamine gliadin peptid Anti-gliadin IgA Serum total IgA
Kistik fibrozis	Ter klorid testi



Şekil 1. Malabsorbsiyon sendromlarında test seçim algoritmi.

GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Malabsorbsiyon sendromlarında tedavi öncelikle altta yatan nedenin tedavisi, bu mümkün değilse nütrisyonel eksikliklerin yerine konulması şeklindedir (Tablo 7). Karbonhidrat malabsorbsiyonu olan hastalarda abdominal şişkinlik ve gaz şikayeti fazla ise zayıf emilen früktoz, sorbitol gibi karbonhidratların diyetteki miktarı azaltılabilir. Laktoz intoleransında laktozsuz diyet uygulanır. Gluten enteropatisinde diyetteki gluten kaynakları (buğday, arpa,

çavdar) diyetten uzaklaştırılmalıdır. Pankreatik ekzokrin yetmezlik gibi yağ malabsorbsiyonunun olduğu durumlarda pankreas enzim replasman tedavileri uygulanır. Diyetle protein ve karbonhidratlar ve orta zincirli triglisertiler kalori kaynağı olarak tercih edilir. Geniş ileal rezeksiyon, kısa barsak sendromu ya da Crohn hastalığı gibi ileumu tutan hastalıklarda safra asidi kaybı görülebilir. Yağ emilimini arttırmak için oral konjüge safra asidi tedavisi uygulanabilir. SIBO tedavisinde antibiyotikler kullanılır. Diyare nedeniyle opiyatlar ve loperamid kullanılabilir. Malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda vitamin, demir, kalsiyum ve eser elementlerin takviyesine özen gösterilmelidir.

Tablo 7. Malabsorbsiyon sendromlarında yaygın kullanılan ilaç ve nütrisyonel destek tedavileri

Antidiyareik ilaçlar	
Loperamid	2-4 mg, her gevşek dışkıdan sonra 1 tablet verilir (maks. 16 mg/gün)
Difenoksilat-atropin	2.5/0.025 mg, her gevşek dışkıdan sonra 1-2 tablet (maks. 8 tablet/gün)
%1 Opium Tincture (mililitrede 10 mg morfin içerir)	0.3-0.8 mL günde 3 kez
Safra asidi bağlayıcı reçineler (safra asidi ilişkili koloreik diyarede, eksikliğe bağlı yağ malabsorbsiyonunda kullanılmaz)	
Kolestiramin	4 g 1x1 başlanır, haftada bir artırılarak 3x1'e çıkarılır
Kolestipol	Granül 5 g 2x1 sonra 3x1, tablet 2 g 2x1 sonra 3x1
Pankreas enzim replasman tedavisi (PERT)	
Pankrelipaz mikrokapsüllü, gecikmiş salımlı	Başlangıçta yemeklerle birlikte 30.000 USP birim lipaz (~500 USP birim lipaz/kg) ve yarım doz ara öğünlerle; kademeli olarak hasta ihtiyacına göre doz ayarlanır
Vitamin ve Mineraller	
Vitamin A	40-50.000 ünite 2x1 (12.000 ila 15.000 mcg retinol aktivitesi eşdeğeri)
Vitamin D3 (kolekalsiferol)	10-50.000 ünite (250 ila 1250 mcg/gün)
Vitamin K	2.5-12.5 mg/gün
Folik asit	İlk ay 1x5 mg sonra 1x1 mg
Vitamin B12 (siyanokobalamin)	1 mg SC veya İM, ilk hafta 3 kez tekrar
Kalsiyum karbonat	1200 mg/gün
Magnezyum glukonat	1-4 g/gün
Demir (ferröz sülfat)	325 mg, 3x1

KAYNAKLAR

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.
2. Cerda JJ, Artnak EJ. Nutritional aspects of malabsorption syndromes. *Compr Ther.* 1983;9(11):35-46.
3. Clark R, Johnson R. Malabsorption Syndromes. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):361-74.
4. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(8):1354-55.
5. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513.
6. Fine KD, Fordtran JS. The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology.* 1992;102(6):1936-9.

7. Fine KD, Ogunji F. A new method of quantitative fecal fat microscopy and its correlation with chemically measured fecal fat output. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(4):528-34.
8. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ.* 2010;34(2):44-53.
9. Högenauer C, Hammer H. Maldigestion and Malabsorption. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 10th ed. W.B. Saunders Company; 2015;1788-823.
10. Jeppesen PB, Mortensen PB. Colonic digestion and absorption of energy from carbohydrates and medium-chain fat in small bowel failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(5 Suppl):S101-5.
11. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(6):591-9.
12. Peled Y, Doron O, Laufer H, Bujanover Y, Gilat T. D-xylose absorption test. Urine or blood? *Dig Dis Sci.* 1991;36(2):188-92.
13. van der Heide F. Acquired causes of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):213-24.

114. BÖLÜM

GLUTEN ENTEROPATİSİ

Dr. Fatih Eren, Dr. Selim Gürel

GİRİŞ

Gluten ilişkili hastalıklar arasında gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı), buğday alerjisi ve nonÇölyak gluten duyarlılığı yer almaktadır. Gluten enteropatisi genetik olarak yatkın bireylerde, glutene maruziyet sonucunda ortaya çıkan ve öncelikle ince barsakları etkileyen immün-aracılı enteropatidir. Gluten; buğday, arpa ve çavdarda bulunan, suda çözünmeyen protein kompleksidir. Diyare, steatore, kilo kaybı ve nutrisyonel eksiklikler gibi malabsorbsiyon bulguları ile seyrederek. Hastalığın tanısı klinik, serolojik ve histopatolojik bulgular ile konulur. Histolojik olarak intestinal villuslarda atrofi, kriptlerde hiperplazi ve intraepitelyal lenfosit artışı görülür. Glutensiz diyet ile klinik ve histolojik bulgularda düzelme görülür, tekrar maruziyet olursa bulgular tekrar ortaya çıkar. Hastalık Çölyak sprue, glutene duyarlı enteropati, nontropikal sprue olarak da isimlendirilmiştir.

TARİHÇE

Çölyak hastalığını ilk olarak 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus 'koiliakos' olarak tanımlamıştır. 1888 yılında Samuel Gee hastalığın diyet ile tüm yaş gruplarında tedavi edilebildiğini bildirmiştir. 2. Dünya Savaşı sırasında Hollanda'da tahıl kıtlığı nedeniyle Çölyak hastalığı olan çocukların klinik bulgularının düzeldiği, savaş sonrası dönemde ise tekrar kötüleştikleri gözlemlenmiştir. Hollandalı pediatrist Willem-Karel Dicke bu sayede hastalığın doğrudan buğday unu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

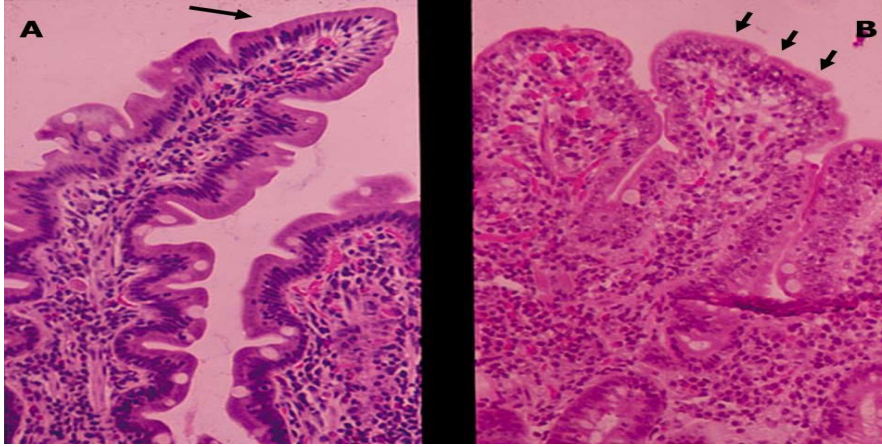
EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın genel popülasyondaki prevalansı %0.5-1'dir. Genel farkındalık ve tanı imkanlarının artması nedeniyle artık daha çok hastaya tanı konulmaktadır. Beyaz ırkta daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 2/1'dir. Birinci derece akrabalarında Çölyak hastalığı olanlarda görülme olasılığı normal popülasyona göre 10 kat fazladır. Tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre eş zamanlı görülme olasılığı belirgin olarak daha yüksektir (%70'e karşılık %9). Tip 1 diabetes mellitus ve otoimmün hastalıkları olanlarda, Down ve Turner sendromlularında daha sık görülmektedir.

PATOLOJİ

Çölyak hastalığında ince barsak mukozasında tutulum vardır. Tutulum yamalı olabilir. İntestinal villuslarda atrofi görülür. Kriptlerde ise mitotik aktivite artar ve kript hiperplazisi ortaya çıkar. Absorbtif yüzey zamanla düzleşir (Resim 1). İlerlemiş vakalarda total mukozal atrofi görülür. Lamina propria plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu olur. Hastalığın

patolojik tanısında Modifiye Marsh (Oberhuber) histolojik sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 1).



Resim 1. A: Normal villus yapısı ve kriptler ve B: Villuslarda atrofi ve kript hiperplazisi.

Tablo 1. Modifiye Marsh (Oberhuber) histolojik sınıflandırması

Modifiye Marsh (Oberhuber)	Histolojik Kriter		
	Artmış intraepitelyal lenfositler (IEL)*	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi
Tip 0	-	-	-
Tip 1	+	-	-
Tip 2	+	+	-
Tip 3a	+	+	+ (parsiyel)
Tip 3b	+	+	++ (subtotal)
Tip 3c	+	+	+++ (total)

*Her 100 enterosite karşılık >40 intraepitelyal lenfosit

PATOJENEZ

Hastalığın patojenezinde temel olarak genetik olarak yatkın bireylerin ince barsak mukozasının diyetle bulunan glutene maruziyeti rol oynamaktadır.

• Çevresel faktörler

Çevresel etkenin uyarıcı olduğu otoimmün bir hastalıktır. Buğday proteinleri prolaminler (etanolda çözünebilir), gluteninler, globulin ve albüminler olmak üzere 4 ana gruptan oluşurlar. Gluten genel olarak prolamin ve gluteninleri kapsamaktadır. Hastalığın patojenezinden buğday prolamini gliadin sorumludur. Glutene erken dönemde maruz kalan infantlarda, özellikle ilk 3 ayda karşılaşanlarda Çölyak riski 6. aydan sonra karşılaşanlara göre 5 kat daha yüksektir.

• Genetik faktörler

Birinci derece akrabasında Çölyak hastalığı bulunanlarda %8-18 oranında görülürken, tek yumurta ikizlerinde bu oran %70'e çıkmaktadır. Hastaların ~%95'inde HLA-DQ2, ~%5 kadarında ise HLA-DQ8 haplotipi bulunmaktadır.

• İmmünolojik faktörler

Humoral ve hücresele immün yanıt patojenezde sorumludur. Gluten peptidleri intestinal mukozada inflamatuvar kaskadı uyarırlar. Bu peptidlerin bir kısmı toksik bir kısmı ise immünojenik etki gösterirler. Toksik etkili olanlar doğrudan mukozal hasara neden olurken, immünojenik olanlar HLA-DQ2 ve DQ8 antijen sunan hücreler aracılığı ile T-helper hücre yanıtına neden olurlar. Dokutransglutaminaz (tTG) ise gluteni deamine ederek deamine gliadin peptidlerin (DGP) oluşumuna neden olur. DGP'ler daha güçlü T-lenfosit yanıtından sorumludur. T-helper hücreler plazma hücrelerini uyarır ve IgG ve IgA tipinde antikorlar (anti-gliadin ve anti-dokutransglutaminaz) oluşur. Diğer T-lenfositler ile etkileşimi sonucunda sitokinlerin (IFN γ , IL-2 ve TNF- α) salınımına ve enterositlerin hasarına neden olarak villöz atrofiye neden olmaktadır. IL-15 immün yanıt oluşumunda, özellikle refrakter vakalarda önemli role sahiptir. Lamina propriada immünglobulin üreten B hücrelerinde 2-6 kat artış söz konusudur. T lenfositlerin mitojenik etkisiyle mukozal kriplerde hipertrofi ve villuslarda kısalmalar olduğu gösterilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

Genellikle remisyon ve alevlenmeler ile seyreder. Yakınmalar bireyler arasında farklılık gösterir. Bazı hastalarda şikayetler infantil çağda başlarken bazen erişkin yaşlarda ortaya çıkabilir. Halsizlik, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma gibi genel semptom ve bulguların yanı sıra malabsorbsiyona ait kronik ishal, steatore, abdominal şişkinlik gibi gastrointestinal bulgular ve anemi, kemik hastalığı, nörolojik tutulum ve infertilite gibi ekstra intestinal bulgular ile seyreder (Tablo 2).

• Gastrointestinal bulgular

En sık malabsorbsiyona ait kronik ishal, steatore, abdominal şişkinlik, gaz ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar ile başvururlar. İshal genellikle epizodik karakterde, günde 10 kez bulabilir. Karında rahatsızlık hissi ve gaz şikayetleri olan hastalar diyare baskın irritabl barsak sendromu ile karışabilir. Şiddetli intestinal tutulum varlığında ciddi kilo kaybı gözlenir. Potasyum kaybı nedeniyle kas güçsüzlüğü olur. Bulantı, kusma ve dispeptik yakınmalar görülebilir. Hastalık nadiren ciddi ishal, kilo kaybı, nörolojik ve kardiyoasküler bulgular, metabolik asidoz, dehidratasyon, koagülasyon bozukluğu ve anemi ile seyreden Çölyak krizine neden olur.

• Ekstraintestinal bulgular

– Anemi

Bazı hastalarda tek bulgu olabilir. Genellikle demir eksikliğine bağlı olup, folat, vitamin B12 ve bakır eksikliğine bağlı olarak da görülebilir. Kronik, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olan kişilerde Çölyak hastalığından şüphelenilmelidir.

– Osteopeni

Çölyak hastalığı olan hastaların yarısından çoğunda kemik mineral yoğunluğunda azalma söz konusudur. Osteoporoz ve fragilite kırığı (distal radius kırığı) riski artmıştır. Semptomatik hastalığı olan ileri yaş, postmenopozal kadın hasta, daha öncesinde kırık öyküsü ya da ailesinde

kalça kırığı öyküsü olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümü (DXA) önerilmektedir. Hastalara yeterli kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir.

– Nörolojik semptomlar

Çölyak hastalarının %10'unda görülür. En sık serebellar ataksi, gluten ensefalopatisi, multipl skleroz, periferik nöropatiler, sensörinöral işitme kaybı, epilepsi, baş ağrısı, depresyon ve bilişsel yetersizlikler görülmektedir.

– Jinekolojik ve fertilitite

Kadınlarda amenore, erken menopoz, infertilite, tekrarlayan düşükler ve düşük doğum ağırlıklı veya erken doğum gibi jinekolojik ve obstetrik sorunlara neden olabilmektedir. Erkeklerde ise libido kaybı ve hipogonadizme bağlı fertilitite sorunları görülebilir.

Tablo 2. Gluten enteropatisinde semptom ve bulgular

Genel Semptomlar	Gastrointestinal Bulgular	Ekstraintestinal Bulgular
Halsizlik Yorgunluk Efor kapasitesinde azalma Kilo kaybı Kas güçsüzlüğü	Kronik diyare Karın ağrısı Meteorizm Abdominal distansiyon Flatulans Bulantı Kusma Dispeptik yakınmalar	Anemi Osteopenik kemik hastalığı Nörolojik bozukluklar Seksüel disfonksiyonlar Endokrinolojik bozukluklar Psikolojik bozukluklar

FİZİKSEL BULGULAR

Bulgular hastalar arasında farklılık gösterir. Hafif hastalığı olanlarda genellikle fizik muayene bulguları normaldir. Şiddetli hastalığı olanlarda ise malabsorbsiyon bulguları görülür. Hastalar zayıf, bazen kaşektik görünümde olabilir. Abdomende distansiyon, hassasiyet ve timpanizmde artış olur. Kronik demir eksikliği nedeniyle aftöz stomatit ve çomak parmak görülebilir. Dişlerde dental enamel (diş minesini) bozukluklar olabilir. Vitamin K eksikliği nedeniyle ekimoz ve purpura görülebilir. Hipoproteinemiye bağlı ödem görülebilir. Dermatitis herpetiformis varsa ciltte simetrik kaşıntılı papüloveziküler lezyonlar görülür. Hipokalsemi nedeniyle tetani, chvostek/trousseau bulgusu saptanabilir.

KLİNİK SEYRİNE GÖRE HASTALIK

• Semptomatik hastalık

– **Tipik (klasik) Çölyak hastalığı:** Diyare ile birlikte steatore, kilo kaybı ve nütrisyonel yetersizlikler gibi malabsorbsiyon bulgularının eşlik ettiği klinik tabloyu ifade eder. İntestinal mukozada villöz atrofi mevcuttur, diyet ile mukozal lezyonlar düzelir ve antikor testleri pozitiftir.

– **Atipik Çölyak hastalığı:** Malabsorbsiyon bulguları genellikle yoktur. Gastrointestinal şikayetler hafif düzeydedir. Anemi, dental enamel bozukluk, osteoporoz, artrit, nörolojik bulgular ve transaminaz artışı gibi ekstraintestinal bulgular görülür. Duodenal biyopside mukozal tutulum vardır ve antikor testleri pozitiftir.

– **Asemptomatik (Sessiz) hastalık:** Endoskopik incelemeler sırasında tutulum tespit edilen, serolojik testlerin pozitif olduğu asemptomatik hastalardır.

- **Potansiyel (Latent) Çölyak hastalığı:** Serolojik testlerin pozitif olduğu fakat mukozal tutulumun görülmediği vakaları temsil eder.
- **Refrakter Hastalık:** 12 aylık sıkı glutensiz diyet uyumuna rağmen semptomların ve villöz atrofinin devam ettiği hastalardır.

TANI

Öykü ve fizik muayenesi gluten enteropatisi ile uyumlu olan hastada spesifik serolojik testler (anti-doku transglutaminaz-IgA, anti-endomisyum IgA, total IgA ve deamine gliadin peptid antikoru) ve duodenal biyopsi ile konular. HLA DQ2 ve DQ8 testi, belirli klinik durumlarda Çölyak hastalığını dışlamak için faydalı olabilir.

Kronik diyare, steatore, kilo kaybı gibi malabsorbsiyon bulguları olan, tedavi yanıtı dispepsi, kronik demir eksikliği anemisi, gastrointestinal semptomları olup birinci derece akrabasında Çölyak hastalığı bulunan, açıklanamayan transaminaz yüksekliği veya osteoporozu olan hastalarda gluten enteropatisi araştırılmalıdır. Tanısal testler gluten içeren diyet ile beslenen hastalarda yapılmalıdır. Glutensiz diyet ile beslenme serolojik testlerin negatif saptanmasına ve duodenal biyopside histolojik bulguların normal saptanmasına neden olabilir.

Laboratuvar bulguları intestinal tutulumun şiddetine göre farklılık gösterebilir. Anemi, lökopeni ve trombositopeni, protrombin zamanının uzama saptanır. Anemi mikrositerdir. Periferik kan incelemesinde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, makroovalositoz, Howel-jolly cisimcikleri görülebilir. Serum sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat seviyesi düşük olabilir. Kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzeyleri azalmıştır. Albümin ve globulinler düşük olabilir. Serum kolesterol düzeyleri azalmıştır. Serum demiri azalmış, demir bağlama kapasitesi artmıştır. Transaminaz düzeylerinde hafif-orta düzeyde artış görülebilir.

• Serolojik testler

Çölyak hastalığında gliadin ve doku transglutaminazını (tTG) hedef alan antikoru serum seviyeleri yüksektir. Testler IgG ve IgA karakterinde olup sensitivite ve spesifitesi en yüksek iki test tTG'ı hedef alan anti-doku transglutaminaz antikoru (tTG-IgA) ve endomisyum antikoru (EMA-IgA). Deamine gliadin peptid (DGP) ise diğer istenebilecek testtir. Tek başına tercih edilecekse tTG-IgA tercih edilmelidir. Çölyak hastalarında selektif IgA eksikliği normal popülasyona göre 20 kat daha sıktır. Bu sebeple tTG-IgA ile birlikte total IgA düzeyi de bakılmalıdır. IgA eksikliği varsa immünglobulin G bazlı testler (DGP-IgG veya tTG-IgG) bakılabilir. Anti-gliadin antikoru ise spesifitesi yüksek olup sensitivitesi diğer testlere göre daha düşüktür. Çölyak hastalığına spesifik testler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Çölyak hastalığında spesifik serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri

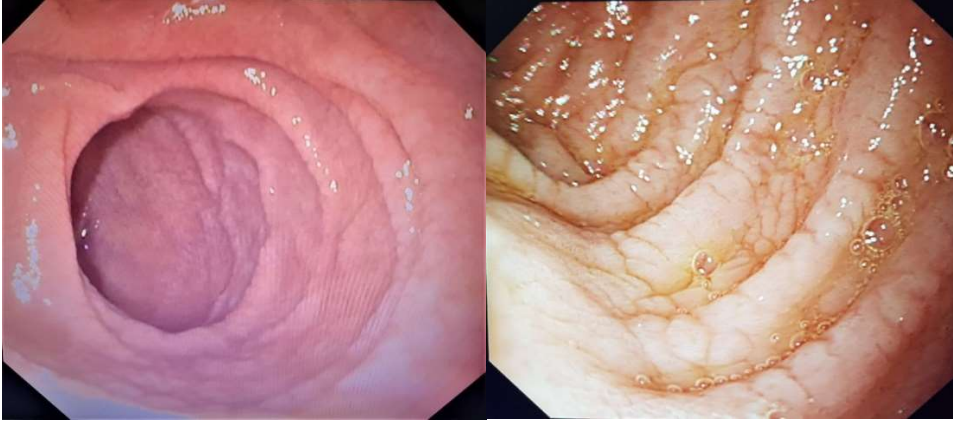
Serolojik Test	Sensitivite	Spesifisite
Anti-doku transglutaminaz IgA	%90-98	%95-97
Anti-endomisyum IgA	%85-98	%97-100
Anti-deamine gliadin peptid	%94-99	%92-100
Anti-gliadin IgA	%75-90	%82-95

- **Genetik testler**

HLA-DQ2 ve DQ8 allellerinin rutin olarak bakılması gerekli değildir. Duodenal biyopsi sonucu histolojik açıdan gluten enteropatisi için şüpheli (Marsh 1-2) olup seronegatif olan, daha önceden test yapılmamış ve glutensiz beslenen hastalarda, serolojik ve histolojik bulguları uyumsuz olan, tedaviye refrakter olup Çölyak tanısından şüphe edilen hastalarda ve Down sendromlu hastalarda tanıyı dışlamada yardımcıdır.

- **İnce barsak biyopsisi**

Serolojik testlerin pozitif saptandığı hastalarda tanıyı doğrulamak için yapılır. Endoskopik olarak duodenal pililerde taraklanma ve düzleşme, mukozada atrofi ve mozaik görünüm izlenir (Resim 2). Tutulum yamalı olabilir, bu sebeple duodenumdan çoklu biyopsi alınması (en az 6 adet) gerekmektedir.



Resim 2. Çölyak hastalığının endoskopik görünümü.

- **Gluten challenge**

Glutensiz diyet yapan kişilerde, serolojinin negatif ve histolojik bulguların daha önce bakılmadığı ve normal saptandığı durumlarda HLA DQ2 veya DQ8'in pozitif saptanması halinde tanıyı doğrulamak için yapılabilir. Hastaya gluten içeren diyet (günde en az 10 g gluten, 6-8 hafta) uygulanarak serolojik testlerin ve biyopsinin tekrarlanmasına dayanan testtir. Serolojik testlerin pozitif prediktif değerinin çok yüksek olması nedeniyle artık tercih edilen bir yöntem değildir.

- **Radyoloji**

Baryumlu ince barsak grafisinde tutulan seviyede dilatasyon, normal mukozal yapının distorsiyonu ve pililerde silinme, baryum konsantrasyonunun distal ince barsağa doğru gittikçe azaldığı gibi bulgular saptanabilir. Hafif hastalığı olanlarda genellikle normaldir. Baryum çalışmaları, BT enterografi veya MR enterografi ve kapsül endoskopisi daha çok lenfoma, karsinom, ülseratif jejunoleit veya darlık gibi komplikasyonları belirlemede faydalıdır.

AYIRICI TANI

Hastalığın ayırıcı tanısında diğer malabsorbsiyon nedenleri ve gastrointestinal hastalıklar yer alır. İritabl barsak sendromu, SIBO, laktoz intoleransı, kronik pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

ÇÖLYAK İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

• Dermatitis herpetiformis (DH)

Gluten enteropatisi olan hastaların %10'unda görülmektedir. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, göğüs ön duvarında, gluteal bölgede ve saçlı deride simetrik, kaşıntılı, papülo-veziküler lezyonlar ile kendini gösterir. Biyopside dermoepidermal bileşkede patognomonik immünfloresan immünoglobulin A (IgA) depozitlerinin gösterilmesi ile tanı doğrulanır. Genellikle 4.-5. dekatta görülmektedir. Glutensiz diyetle yanıt mükemmeldir (Resim 3).



Resim 3. Dermatitis herpetiformis.

• Diğer otoimmün hastalıklar

Gluten enteropatisi olan hastalarda tip 1 diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Tip 1 diabetes mellitus olan hastalarında ise %8'inde gluten enteropatisi görülmektedir. Hipoglisemi veya diyare atakları olan tip 1 diyabetik hastada gluten enteropatisi düşünülmelidir. Otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün bağ dokusu hastalıkları, IgA nefropatisi, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu birlikteliği sıktır.

TEDAVİ

• Glutensiz diyet

Glutensiz diyet gluten enteropatisi tedavisinin en önemli kısmıdır. Gluten maruziyetine bağlı mukozal hasarı önleyebilecek medikal bir tedavi henüz tam olarak söz konusu değildir. Buğday, arpa ve çavdar diyetten tamamen çıkarılmalıdır. Gıda endüstrisindeki birçok ticari ürün, soslar, sosis gibi hazır gıdalar, ilaçlar ve vitamin takviyeleri gizli gluten kaynağı olabilirler. Glutensiz diyet ile semptomlar düzelir, serum antikor seviyeleri düşer ve histolojik bulgular geriler. Diyet aynı zamanda malignite gibi komplikasyonların gelişimini de engellemektedir. Hasta, hekim ve diyetisyenin birlikte çalışması gerekir. Hastalar çoğu zaman diyet uyumunu bozarlar. Bu sebeple diyet uyumu açısından izlenmelidirler. Glutensiz diyet ömür boyu sürdürülmelidir.

• Destek tedavisi

Anemik hastalarda demir, folat ve vitamin B12 eksiklikleri giderilmelidir. Purpurik döküntüleri olan protrombin zamanı uzamış hastalarda vitamin K veya analogları verilebilir. Şiddetli diyare ile ortaya çıkan dehidratasyon ve elektrolit imbalansları, parenteral olarak düzeltilmelidir. Tetanik belirtileri olan hastalarda parenteral kalsiyum ve magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Osteopenik kemik hastalığı olanlarda kalsiyum ve vitamin D verilmelidir. Vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, piridoksin, vitamin C gibi eksiklerin yerine konulması gereklidir.

• Takip ve izlem

Hastalar 3-6 aylık aralıklarla diyet uyumunu değerlendirmek için semptomlar ve antikor titreri ile takip edilmelidir. Yeterli diyet uyumu ile serum spesifik antikor seviyelerinde düşüş beklenir. Diyette kontaminasyon düşünülüyor ise hasta tekrar diyetisyene yönlendirilmelidir. Duodenal biyopsinin rutin olarak tekrarlanması gerekli değildir. Yeterli diyet uyumuna rağmen düzelme sağlanamayan veya relaps görülen vakalarda gereklidir.

• Tedaviye yanıtız Çölyak hastalığı

6-12 aylık glütensiz diyete rağmen semptom ve laboratuvar bulgularının devam etmesi halidir. Antikor seviyeleri yüksekse okkült gluten maruziyeti açısından değerlendirilmelidir. Gluten enteropatisi olan hastalarda laktoz intoleransı sıktır. Diyet ile ilişkili bir neden bulunamaması ve semptomların devamı halinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Ayrıca bu hastalar inflamatuvar barsak sendromları, SİBO, mikroskopik kolit ve pankreatik yetmezlik gibi diğer nedenler açısından araştırılmalıdır.

• Refrakter Çölyak hastalığı

12 aydan uzun süre sıkı glütensiz diyete rağmen malabsorpsiyona ait bulguların devam ettiği ve şiddetli villöz atrofinin görüldüğü durumu ifade eder. Çölyak hastalarının %1-2'sinde görülür. İntestinal lenfoma dışlanmalıdır. Şiddetli vakalarda sistemik steroid tedavisi, azatioprin, budezonid ve meselamin faydalı olabilir.

ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MALİGNİTELER

Lenfoma ve gastrointestinal kanser riski artmıştır. İntestinal T hücreli lenfoma riski 35 kat artmıştır. Özellikle refrakter Çölyak hastalığı olanlarda şüphelenilmelidir.

PROGNOZ

Erken tanı konulan ve diyet uyumu iyi olan hastalarda prognoz oldukça iyi olup 5 yıllık sağkalım genel popülasyon ile benzerdir. Diyete uyumsuz, refrakter hastalığı olan veya intestinal lenfoma gelişenlerde prognoz kötüdür.

KAYNAKLAR

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613.

2. Balaban DV, Dima A, Jurcut C, Popp A, Jinga M. Celiac crisis, a rare occurrence in adult celiac disease: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2019;7(3):311-9.
3. Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease- A Practical Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):373.
4. Casella G, Bordo BM, Schalling R, et al. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016;62(2):197-206.
5. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;140(3):408-16. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02783.x.
6. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):517.
7. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease-- associated disorders and survival. *Gut*. 1994;35(9):1215-8.
8. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut*. 1996;39(3):382-4.
9. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1317-21.
10. Dowd B, Walker-Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-47.
11. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*. 2020;11:1374.
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
13. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
14. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis*. 2004;36(11):730-4.
15. Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-969.
16. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293(19):2343-51.
17. Ozgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(4):395-402.
18. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):150-1.
19. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):167-76.
20. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76.

22. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1112-7.
23. Van Gils T, Nijeboer P, Overbeek LI, et al. Risk of lymphomas and gastrointestinal carcinomas after a diagnosis of celiac disease based on a nationwide population-based case-control study. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017;5(Suppl. 1):A50. doi: 10.1016/S0016-5085(17)31198-8.
24. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(2):43-8. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5.

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkilerine karşı gelişen patolojik immün yanıtla oluşan primer mukozal lezyonun kronikleşmesi ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı hastalık grubu olarak tanımlanabilir. İBH; ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) başta olmak üzere değişik özellikleri ile birbirinden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Hastalığın tanısı, klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konulur.

EPİDEMİYOLOJİ

18. yüzyıldan itibaren batı toplumlarında başlayan sanayi devrimi ile İBH'ların insidans ve prevalansında devamlılık gösteren artış dikkat çekicidir. Çevresel faktörler, beslenme, bağırsak florasındaki değişimlerin yanı sıra hekimler arasında hastalığın farkındalığının artması, tanı yöntemlerindeki gelişme ve yaygınlaşma da bu artışın nedenleri arasında sayılabilir.

İBH'ların coğrafik dağılımı farklıdır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülme sıklığı, Asya ve Afrika'dan daha yüksektir. Ancak Asya'da hastalığın insidansı da hızla yükselmektedir. Popülasyon çalışmalarına göre hastalığın insidansı 0.1-24/100.000'dir. Türkiye'de 2006'da İBH Derneği tarafından ÜK-CH insidansı, 2.6-1.4/100.000 olarak gösterilmiştir. Ancak ülkemizdeki gastroenterologların çoğu, bu sıklığın gittikçe arttığına inanmaktadırlar. İBH'nın sık görüldüğü toplumlarda CH'nın ÜK'e göre zamanla daha da hızlı artmaya başladığı gözlenmektedir. Yine son yıllarda kuzey Avrupa ülkelerinde İBH sıklığında duraksama ve azalma görülmeye başlamıştır. İBH'nın daha az görüldüğü bölgelerden daha sık görüldüğü bölgelere göç edenlerde de insidansın arttığı kanıtlanmıştır. Bu durum İBH'nın etiyopatogenezinde genetik yatkınlığın yanı sıra beslenme ve çevresel değişimlerin de önemini göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. İBH'da risk faktörleri, etiyoloji ve patojenez

Etken	Sonuç
• Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı • Diyet • Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	İBH riskinde artış
• Anne sütü ile beslenme	İBH riskinde azalma
• Appendektomi	ÜK seyir-şiddetinde azalma
• Sigara	ÜK riskinde azalma CH seyir ve tedaviye yanıtta kötüye gidiş
• Aşı	İlişki yok
• Kahve	İlişki yok
• Çevre kirliliği, hijyen teorileri, sezaryen	İBH riski ile korelasyon??

• Etiyoloji

Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. İBH patojenezinde çeşitli çevresel faktörlere (beslenme, bağırsak mikroflorası, ilaçlar gibi) yanıt olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlık, çevre, beslenme ve bağırsak mikrobiotasındaki değişimler en çok dikkati çeken unsurlardır. İBH'ların yaklaşık %8-12'sinde birinci derecede yakınlarında da İBH öyküsü bulunmaktadır.

– Genetik

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve immün sistem etkileşiminin İBH'nın nedeni olabileceği görüşü yaygındır. İBH hastalarının yaklaşık olarak %10'unda aile içindeki bireylerde de İBH mevcuttur. Bu sıklık monozigotik ikizlerde %50'den fazladır. Ancak hastalıkla ilişkilendirilen genler oldukça farklı bölgelerde ve çeşitlilik halindedirler ve günümüzde henüz tanı ve tedavi açısından yetersizdir. Genetik araştırmalar, birbirinden farklı olgularda ve 200'den fazla farklı gende değişimler gösterdiğinden bugün için hastalığın patogenezi sorulara cevap verememektedir. Ayrıca tanıda ve tedavide yetersiz kalmaktadır. Genetik değişimler barsak immünesinin toleransında, adaptif immünitede ve epitel bariyer üzerinde etkili olmaktadır.

İBH ile ilişkilendirilen genler şunlardır; intestinal epitelyal fonksiyonları düzenleyenler, intraselüler doğal immün yolaklarla ilişkili olanlar, adaptif immüniteyi düzenleyenler ve otofaji ile ilişkili olanlar. NOD2'yi kodlayan genin CH ile ilişkisi bilinmektedir.

• Çevresel faktörler

– Bağırsak mikrobiyotası, mikroflora

Bağırsak mikrobiotası, İBH etiyojisinde günümüzde en çok suçlanan nedenler arasındadır. İBH hastalarında özellikle bağırsak florasında komensal olarak bulunan bacteriotes ve firmicutes türlerinde belirgin azalma, patojen *Eschericia coli* gibi diğer çeşitli türlerde ise belirgin artışlar gösterilmiştir. Bu değişim immün sistem üzerinde antijenik uyarıların artışının nedeni olabilir.

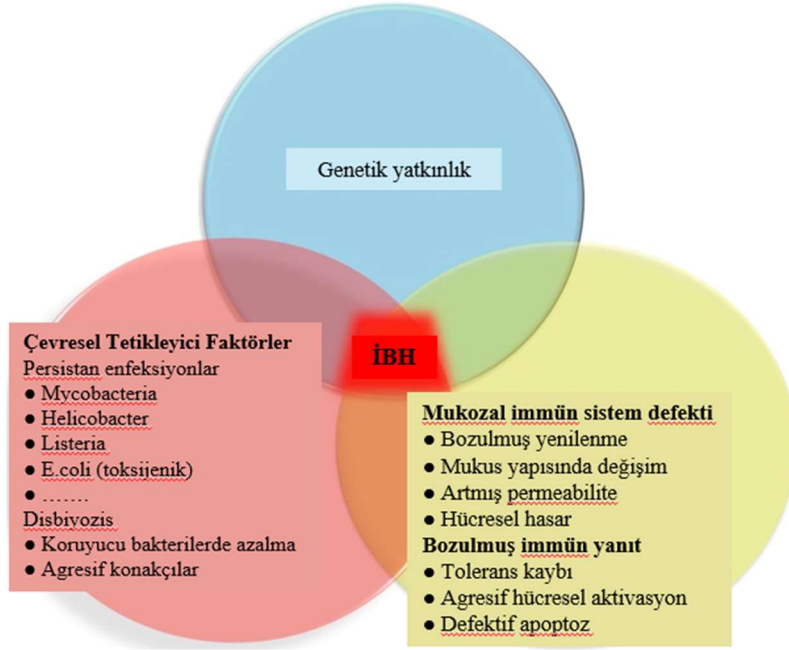
• İntestinal immünite ve mukozal geçirgenlik

Bağırsak mukozasında geçirgenliğin arttığını iddia eden araştırmalara göre barsak epitelinden geçirgenliğin artışı, immün sistemde rol alan hücrelerin daha çok antijene maruz kalmalarına neden olabilir.

• Adaptif immünite

T hücreleri tarafından yönetilen bir sistemdir. T hücrelerinin immün uyarılara karşı hassas veya aşırı abartılı yanıtının bağırsaktaki kronik inflamasyonun nedeni olabileceği iddia edilmektedir. Th1 ve Th2 hücreleri tarafından üretilen TNF alfa, interferon, interlökinlerin inflamasyonu oluşturduğu bilinmektedir. Şiddetli inflamasyona neden olan bu antijenik uyarılara karşı bağırsakta bazı regülatuvar mekanizmaların gelişebilmesinde diyet ve mikroflora gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Kesin nedeni bilinmemekle beraber, bugün için kabul edilen bazı görüşler Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İBH etiyolojisi.

ÜLSERATİF KOLİT

• Semptom, klinik ve seyir

ÜK, kolonun inflamatuvar bir hastalığıdır. Remisyon ve ataklar halinde seyreder. Klinik bulguları kolonun tutulum şiddeti ve lokalizasyonuna göre değişken olabilir. ÜK'in başlıca semptomları şunlardır; kanlı-mukuslu diyare, ateş, kilo kaybı, karın alt kadranında lokalize ağrı, sistemik etkiler ve kolon dışı hasara bağlı değişken semptomlar.

ÜK gastrointestinal kanalda kolonu tutar. Kolonu transmüral olarak seroza katına kadar tutabilen CH'dan farklı olarak ÜK'de tutulum mukoza ve submukoza düzeyindedir. Gastrointestinal sistemin kolon dışındaki diğer bölgelerinde tutulum yoktur. Çok nadiren ve hastalığın ilerlemiş kronik evre veya alevlenme dönemlerinde distal ileumda yüzeysel ülserler ve eritem izlenebilir. En tipik belirtileri arasında; kanlı mukuslu diyare, tenezm hali, karın ağrısı sayılabilir. Hastalığın semptomları, kolonla ilgili veya dolaylı olarak ÜK'nin sistemik etkileri ile ilgili olabilir (Tablo 2). Semptomlar çok değişken olabilir. Bazen haftalarca ve çok sessiz ve sinsi başlayabileceği gibi ani semptomlarla da başlayabilir. Aktif dönemdeki ÜK hastalarının %80'inde diyare vardır. Ancak özellikle ilk başvuruda akut olarak bu semptomlarla gelen hastalarda ÜK tanısı koymadan önce enfeksiyöz, paraziter, viral ve toksik gibi diğer olası nedenler de ayırıcı tanıda düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Rektal kanama hastalığın tipik bulgularındandır. Özellikle dışkı ile karışık ve mukuslu dışkılama daha da tipik özelliktir. Semptomlar farklı da olabilir. Bazen sadece diyare veya sadece karın ağrısı veya rektal kanama da görülebilmektedir. Gelişen anemiye bağlı halsizlik, erken yorulma taşikardi görülebilir. ÜK hastasının, kolon dışı sistemik tutulumuna bağlı semptomlarla da (eklem ağrısı, artrit, üveit, primer sklerozan kolanjit bulguları gibi) hekime başvurabileceği dikkate alınmalıdır. Primer sklerozan kolanjit tanılı olguların %30'undan fazlasında ÜK ile birliktelik görülmüştür. Rektumda şiddetli tutulum halinde tenezm (sürekli dışkılama hissi ile beraber rektumun tam boşalamaması duygusu) bulunabilir. Bağırsak lümeninde artmış inflamasyon sonucunda

bağırsak lümenine sızan plazma benzeri sıvı, kolon transitinin hızlanmasına, diyarenin artmasına, dışkıda mukuslu sıvı görünümünün belirginleşmesine yol açabilir. ÜK'nın akut komplikasyonları; şiddetli enteral kanama, fulminan kolit ve toksik megakolon (inflamatuvar aktif tablo ile beraber kalın bağırsak çapı >6 cm veya çekumun çapı >9 cm) ve bağırsak perforasyonudur.

Tablo 2. İBH'larda bazı sistemik tutulum örnekleri

Sistem	Tutulum
Kardiyovasküler	- Vaskülit, tromboembolizm, pleuroperikardit, miyokardit
Hepatobiliyer	- Yağlı karaciğer, primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer, kolelitiyazis, portal ven trombozu, karaciğer apsesi, primer biliyer siroz, granümatöz hepatit, karaciğer amiloidozu, tedavi amaçlı ilaç kullanımına bağlı toksisiteler ve yan etkiler
Göz	- Episklerit, üveit, konjunktivit, korneal hastalıklar
Lokomotor sistem	- Ankilozan spondilit, periferik artropatiler, sakroiliit, osteoporoz
Deri	- Pyoderma gangrenosum, eritema nodozum
Üriner	- Tübülüs hasarı, okzalit taşı, renal amiloidoz, glomerülonefrit
Diğer	- Demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi, pulmoner komplikasyonlar

Semptomlarına göre hastalığın şiddetini belirleyebilmek için çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır. "Truelove-Witts" klinik aktivite indeksi kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Truelove-Witts" klinik aktivite indeksi

Parametre	Hafif	Orta	Ciddi
Kanlı gaita (sayı/gün)	<4	4-5	≥6
Nabız (vuru/dak.)	<90	≤90	>90
Vücut sıcaklığı (°C)	<37.5	≤37.8	>37.8
Hemoglobin (g/dL)	>11.5	≥10.5	<10.5
Sedimentasyon (mm/sa.)	<20	≤30	>30
CRP (mg/L)	Normal	≤30	>30

ÜK'in 4 tip tutulum şekli vardır:

1. Proktit-distal tip: yayılım anal kanaldan itibaren 15-20 cm'e kadardır.
2. Sol kolon tipi: anal kanaldan splenik fleksuraya kadar uzanan tutulum halidir.
3. Yaygın tip: splenik fleksuradan daha da proksimale doğru olan tutulumdur.
4. Pankolit: çekum dahil olan yayılımdır.

ÜK'de hastalığın seyri de farklı şekillerde olabilmektedir:

1. İlk ataktan sonra asemptomatik seyredenler
2. Zamanla giderek aktivitesi şiddetlenenler
3. Kronik, sürekli semptomlular
4. Kronik, ataklarla tekrarlayan semptomlar

Klinik şiddetine göre ÜK olguları 4'e ayrılabilir.

– **Hafif**

Günde 4 ve daha az sayıda ve az miktarda kanlı dışkılama ile beraber CRP ve sedimantasyon gibi akut faz reaktanlarında belirgin bir artış olmaksızın hafif karın ağrıları ve tenezm ve abdominal kramplar görülebilir.

– **Orta**

Günde 4-6 kez ve kanlı dışkılama ile beraber ateş ve taşikardi görülebilir. CRP ve sedimantasyonda belirgin artış, transfüzyon gerektirmeyen anemi (hemoglobin >10 g/dL), hafif kilo kaybı, şiddetli olabilen karın ağrıları, tenezm hissi ve abdominal kramplar görülebilir.

– **Şiddetli**

Günde 6 ve daha çok sayıda ve bol miktarda kanlı dışkılama ile beraber CRP ve sedimantasyon gibi akut faz reaktanlarında belirgin artış, kilo kaybı ile beraber transfüzyon desteği gereken anemi (hemoglobin <10 g/dL), şiddetli karın ağrıları ve tenezm ve abdominal kramplar görülebilir. Klinik koşullarında tedavi ve takibi gerekir.

– **Fulminan**

Hastanın kliniğine göre tedavi ve yaklaşım farklıdır. Mayo indeksi ve Amerikan Gastroenteroloji Akademisinin (ACG) ÜK indeksi, son yıllarda sık kullanılan indekslere örnek olarak verilebilir (Tablo 4-5). Bu tür indekslerin çoğu doldurulmaya hazır aplikasyonları vardır. Bunlarla hesaplamalar kolayca yapılabilir.

Tablo 4. Mayo ÜK indeksi

Parametre	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı	Normal	>1-2/gün	>3-4/gün	>5/gün
Rektal kanama	Yok	İnce çizgilenme	Belirgin	Çoğunluğu kan
Mukoza (endoskopik)	Normal	Hafif aktivite Eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite	Orta aktivite Belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar	Ağır aktivite Spontan kanama, ülserasyonlar
Değerlendirme (karın ağrısı, genel durum)	Normal	Hafif	Orta dereceli	Ciddi

2≤ remisyon, 3-5 hafif, 6-10 orta, 11-12 şiddetli.

Tablo 5. Amerikan Gastroenteroloji Akademisi ÜK indeksi

Parametre	Remisyon	Hafif	Orta	Fulminan
Dışkılama (sayı/gün)	Şekilli	<4	>6	>10
Kanlı dışkılama	0	nadir	sık	sürekli
Acil defekasyon ihtiyacı	yok	hafif	sık	sürekli
Hemoglobin	normal	normal	<%75	transfüzyon gereksinimi
Sedimantasyon (mm/sa.)	<30	<30	>30	>30
CRP (mg/L)	normal	artmış	artmış	artmış
Fekal kalprotektin (mcg/g)	<150-200	>150-200	>150-200	>150-200
Parsiyel Mayo endoskopik skoru	0-1	1	2-3	3
UCEIS (endoskopik şiddet)	0-1	2-4	5-8	7-8

• **Tanı**

İBH'lerde mutlak bir tanı kriteri yoktur. Tanı; hekimin hastanın klinik, laboratuvar, endoskopik radyolojik ve biyokimyasal incelemeleri sonrasında ulaştığı karardır.

– **Anamnez, fizik muayene, klinik**

Semptomların çok yeni olması halinde diğer akut nedenler (akut enteritler, besin veya ilaç toksisitesi vb.) dışlanmalıdır. Fizik muayene bulguları değişken olabilir. Akut dönemde karında hassasiyet ve ağrı bulunabilir. Kronik ve tekrarlayıcı kanlı diyare, karın ağrısı gibi semptomlar ÜK tanısını güçlendirir.

– **Biyokimyasal incelemeler**

ÜK tanısına yardımcı olur. Kesin bir belirteç bulunmamaktadır. Hastalığın şiddetlendiği (atak) evrelerinde klinik ve muayene bulgularına ek olarak akut faz reaktanlarında lökositöz, CRP, sedimentasyon hızında artış görülebilir.

– **Endoskopik tetkikler**

Endoskopi ile hastalığın tanı ve ayırıcı tanısı yapılabilir. Endoskopik görünüm ve biyopsi alınması ile lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Hastalığın ne kadar yayılmış olduğu, zaman içindeki seyir ve değişimler, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, makroskopik ve mikroskopik (biyopsi) olarak displazi ve kanser gelişimi açısından izlemde endoskopi vazgeçilmezdir. Aynı zamanda girişimsel endoskopi ile bağırsaktaki darlıkların açılması, poliplerin çıkarılması, kanamanın durdurulması da sağlanabilir.



Resim 1. Ülseratif kolitin kolonoskopik görünümü.

– **Patoloji**

CH ile ÜK'nın ayırımı, diğer hastalıklarla ayırıcı tanıda, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde çok önemlidir. CH, granülomatöz kolit olarak tanımlanır. Tablo 6'da ÜK ile CH arasındaki histopatolojik farklılıklar gösterilmiştir. İndetermine kolit, İBH'ların yaklaşık %5'inde ÜK ile CH özellikleri tipik değildir ve ayırıcı tanı yapılamaz. Bu durumda indetermine kolit yani "ara form" olarak değerlendirilir.

Tablo 6. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırt edici tanısı

Parametre	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Kript apsesi	yaygın	nadir
Simetrik tutulum	+++	+
Granülom	yok	sık
Striktür gelişimi	++	+++
Müsin kaybı	sık	nadir
Anal fissür	yok	sık
Büyük ve derin ülser	nadir	belirgin ve sık
Granümatöz iltihap	yok	++++
Aftöz lezyon	yok	++++
Tutulum	Mukoza, submukoza, muskularis propria	Transmüral (serozaya kadar)

– Radyoloji

Radyolojinin önemi her geçen gün artmaktadır. Baryumlu grafili çekimler terkedilmiştir. Ancak çift kontrastlı bağırsak incelemeleri, abdominal tomografi ve deneyimli uzman hekimlerin ultrasonografik incelemeleri; kalınlaşma, tıkanma, perforasyon gibi bulguların saptanmasında çok yardımcı olurlar.

ÜK tanısının konulmasında hekimin hastalık için güçlü kanıtların varlığını gözlemlemesi gerekir. Böylece gereksiz ilaç kullanımının yanında bu ilaçlara bağlı yan etki ve komplikasyonları da önlemek mümkün olacaktır.

• Tedavi

ÜK hastalığında temel hedef mukozal olarak tam iyileşme hali ile beraber hastalığın klinik ve semptomatik remisyonunun sürdürülmesidir. Endoskopik ve klinik olarak düzelme hedeflenir. Ancak tam hedefe ulaşılan hasta sayısı azdır. 1950’li yıllarda kortikosteroidlerin, 1970’li yıllarda immünmodülatörlerin devreye girmesi ile hastaların yaşam kalitesinde artışın yanı sıra komplikasyonların önlenmesi de kısmen sağlanabilmiştir. 1990’lı yıllardan itibaren biyolojik tedavilerin de eklendiğini görmekteyiz. Tedavi konusu çeşitli başlıklarda toplanabilir.

– Remisyon döneminde tedavi

ÜK hastalığı kronik bir hastalıktır. Yaşam boyu devam eder. Yapılan bilimsel araştırmalar, düzenli medikal tedavi gören hastalarda tedavisiz kalanlara göre kolonik ve kolon dışı komplikasyonların ve kolon kanserinin daha az olduğunu göstermektedir. Yani hastalığın remisyon dönemlerinde de izlemin ve medikal tedavinin devam etmesi gerekmektedir. Hastalar düzenli aralıklarla poliklinik kontrollerinde tutulmalıdırlar. Hastalığın başlangıç süresi, seyri ve tedavilere yanıtları, hastadan hastaya değişebilir. Hafif seyirli ÜK olgularında mesalazin preparatları (oral ve rektal) en sık tercih edilen ilaçlardır. Ülseratif proktitte 1 g süppozituar form kullanılabilirken yaygın tutulumlu (ekstansif) ÜK’de günde en az 2 g 5-ASA oral kullanımı önerilmektedir.

– Aktif dönemde tedavi

Hastalığın başlangıç dönemi veya aktivasyon döneminde hastalığın şiddeti ve eşlik eden durumlara göre immümodülatör tedaviler tercih edilmektedir: kortikosteroidler, anti-TNF blokerler (infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab, biyobenzerler gibi) veya pürin analogları (azotiyoprin, 6-merkaptopürin) anti-integrin (vedolizumab) veya anti-interlökin

tedaviler (ustekinumab). Akut atakta ilk tercih kortikosteroidlerdir. Ancak akut dönemde anti-TNF blokerlerin de kortikosteroidler kadar etkili olabildiğini gösteren çalışmalar vardır.

– Tutulum yerine göre tedavi

Hafif seyreden ülseratif rektit veya ülseratif proktit gibi tutulumlarda oral yerine rektal topikal mesalamin gibi tedaviler tercih edilebilir.

– Seyrine göre tedavi

ÜK hastalığında hastalığın şiddetinin yanı sıra tedaviye olan cevabı da hekimin tedavi tercihlerini değiştirebilir. ÜK hastalığının tedaviye yanıtına göre üç gruba ayırabiliriz:

○ **Glukokortikoidlere yanıtlı:** 40-60 mg/gün dozunda 1 aylık süre içinde hastanın kliniğinde düzelme vardır.

○ **Glukokortikoidlere bağımlı:** 40-60 mg/gün dozunda başlanan tedaviye olumlu yanıt gelişmesi sonrası bu ilaçların dozu haftalar içinde yavaş yavaş azaltılarak kesilmeye çalışılır. 3 aylık tedavi süresi içinde steroid dozunda azaltılması ile hastalığın tekrar alevlenmesi halidir. Yani steroid dozu düşürülemez.

○ **Glukokortikoidlere dirençli:** 40-60 mg/gün dozunda ve 1 aylık tedavi süresi içinde hastanın kliniğinde düzelme olmaması durumudur.

– Komplikasyonlarına göre tedavi

Medikal tedaviye rağmen gelişebilecek toksik megakolon, perforasyon, obstrüksiyon gibi akut olaylar veya ekstrakolonik sistemik etkiler sonucunda başta karaciğer, eklem gibi diğer organ tutulumlarına göre kombine tedaviler veya cerrahi seçenekler dikkate alınabilir.

– Cerrahi tedavi

Perforasyon, toksik megalon, şiddetli kanama gibi akut ve acil durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. Kronik kolon ve kolon dışı sistemik etkilerin varlığında, prekanseröz durumlarda, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde, erken yaşta başlayıp tedaviye yanıtı yetersiz olgularda cerrahi girişim seçeneği tercih edilebilir. CH'da cerrahi tercihler palyatif çözümler içindir. ÜK'de ise doğru bir zamanlama ve uygulama ile yapılacak kolektomi; remisyonun sağlanması ve komplikasyonların önlenmesinde başarılı sonuçlar verebilir.

– Diğer tedaviler

İBH'da; beslenme bozukluğu, malnütrisyon, malabsorbsiyon veya verilen tedavilere bağlı olarak gelişebilecek anemi, demir ve vitamin B12 eksikliği, hipoalbuminemi, hipokalsemi, elektrolit bozuklukları gibi eksikliklerin de tedavisi çok önemlidir. Hastalıkla mücadelenin yanında tedaviye olumlu yanıtın gelişebilmesi için eksikliklerin hızla yerine konulması gerekir.

CROHN HASTALIĞI

İBH'nın diğer hastalığıdır. ÜK'den farklı olarak ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanal tutulabilir. Mukozadan serozaya kadar transmüral olarak tutulum gösterir.

CH olgularının, %80'inden fazlasında ileal tutulum vardır. İleal tutulumun çoğu ileoçekal bölgeye doğrudur. İleoçekal tutulum ise oranı %50'dir. CH olguların sadece 1/3'ünde ileum tutulmuştur. Sadece kolon tutulumu %20 civarındadır. 1/3 olguda perianal hastalık da mevcuttur. Ağızdan duodenuma kadar olan kısımda tutulum %5-15 arasındadır.

• Semptomlar

CH'da semptom ve seyir kesin sınırlar içinde tanımlanamaz. Çeşitli ve birbirinden farklı özellikler gösterebilir. Semptomlar hastalığa ve/veya hastalığın sonucunda oluşan hasara bağlı olarak değişir. Semptomlar; karın ağrısı, diyare (kanlı veya kansız diyare atakları), bağırsak kanamaları, malabsorbsiyon (kilo kaybının en önemli nedenidir, benzer şekilde tedavi esnasında hastanın kilo artışı da tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilebilir.), sistemik semptom ve bulgular, ekstraintestinal manifestasyonlar (artrit ve artropatiler, kemik dokusu yıkımları, göz tutulumu, cilt bulguları, primer sklerozan kolanjit, sekonder amiloidoz, akciğer tutulumu ve diğer) ve transmüral tutulumla bağlı bulgular (fistül, flegmon ve apse, perianal hastalık) şeklinde olabilirler.

CH'nın tanısı kolay değildir. Karın ağrısı, kilo kaybı gibi inatçı ve tekrarlayıcı semptomlarla gelen hastalarda anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve endoskopik incelemeler yardımcı olabilir.

• Laboratuvar

Doğrudan tanıyı gösteren bir belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar bulgularının çoğu hastalığın sonuçları ve tutulumu ile ilgili olabilir. Laboratuvarın tamamen normal olması CH'nın olmadığını da göstermez.

- Hemogram ve biyokimyasal incelemeler
- Serum demiri, vitamin D, kalsiyum
- Glukoz, kalsiyum ve diğer elektrolitler, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri
- Akut faz reaktanları (özellikle CRP, sedimantasyon hızı gibi): CRP yüksekliği CH'nın aktivitesini gösterir. İBS'li hastalardan ayırıcı tanıda hekime yardımcı olabilir.
- Dışkı incelemeleri;
 - Her alevlenme anında özellikle enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Tanısı konulmuş hastalar da dahil ilk ve her atakta; dışkı kültürü, direkt bakı ve parazit incelemeleri mutlaka yapılmalıdır. Antibiyotik kullanımı sonrası durumlarda *C. Difficile* araştırılmalıdır.
 - Dışkı inflamatuvar belirteçleri: özellikle fekal kalprotektin tanıdan ziyade İBS ile ayırıcı tanı için bazen kullanılabilir. Tanı için değeri yoktur, kullanılmamalıdır. Laktoferrin ve kalprotektin hastalığın bazı klinisyenlerce tedaviye yanıtı izlemek için kullanılmaktadır. Kalprotektin değerinin yüksek bulunması halinde tanı için ileokolonoskopik değerlendirme yapılmalıdır.

• Görüntüleme

- İleokolonoskopi: CH düşünülen tüm hastalarda mümkünse distal ileumun da görüntülenebildiği kolonoskopi (ileokolonoskopi) yapılmalıdır. Keskin sınırlı fokal ülserler, nodüler görünümlü mukoza, kaldırım taşı manzarası, arada sağlıklı normal mukozal alanların da olduğu “skip area” hastalıklı mukozal doku görünümü CH lehine değerlendirilebilir. İşlemden alınan biyopsi sonuçları da tanı ve ayırıcı tanının değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır.
- Endoskopik ultrasonografi uygulamaları: CH'nın tanı ve tedavisinde videokapsül ve çift balon enteroskopi incelemeleri, gastroskopi ve kolonoskopi ile ulaşılamayan ince bağırsak bölgelerinin incelenmesinde yararlıdır.
- Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) enterografi incelemeleri: özellikle intestinal tutulumun ve yayılımın değerlendirilmesinde yararlıdır. CH'nın tanısında MR

enterografinin sensitivitesi oldukça yüksektir. Baryumlu pasaj grafileri ise yıllar önce terkedilmiştir.

– Batın ultrasonografisi (USG): deneyimli radyologlar, bağırsak duvarı kalınlaşması, apse, fistül gibi görüntülemeleri tespit edebilmektedirler.

• Ayırıcı tanı

Hastalığın ayırıcı tanısı da zordur. Ayırıcı tanıda özellikle araştırılması gereken durumlar şunlardır:

1. Enfeksiyöz kolit
2. Ülseratif kolit
3. Divertiküler hastalık
4. İritabl Barsak sendromu (İBS)
5. Laktoz ve gıda intoleransı
6. Diğer hastalıklar

• Sınıflandırma

CH’da sınıflandırma hastalığın başlangıç yeri, tutulum bölgesi, hastalığın şiddeti ve seyrine göre değişkendir. Tedavi yaklaşımı da bu durumlara göre değişkenlik gösterebilir. CH’nda Viyana ve Montreal sınıflandırmaları sık kullanılır (Tablo 7).

Tablo 7. Crohn hastalığında kullanılan sınıflandırmalar

	Viyana sınıflandırması		Montreal sınıflandırması	
Tanı yaşı	A1	<40	A1	≤16
	A2	≥40	A2	17-40
			A3	≥40
Tutulum yeri	L1	ileum	L1	ileum
	L2	kolon	L2	kolon
	L3	ileum ve kolon	L3	ileum ve kolon
	L4	üst GİS	L4	üst GİS
			L4+	üst GİS ve diğer
Hastalık tipi	B1	inflamatuvar	B1	inflamatuvar
	B2	stenoza	B2	stenoza
	B3	fistülizan	B3	penetran
			P	perianal hastalık

GİS: gastrointestinal sistem.

CH’nın şiddetini belirlemede “Crohn’s Disease Activity Index (CDAI)” sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI indeksi)

Klinik ve laboratuvar verileri	Ağırlık faktörü
Sıvı veya yumuşak kıvamda dışkılama sayısı (7 günlük dışkılama sayısı toplamı)	x2
Karın ağrısı (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi (7 günlük skor toplamı)	x5
Genel durum (0=iyi, 1=ortalamanın altında, 2=kötü, 3= daha kötü, 4= çok kötü) (7 günlük skor toplamı)	x7
Bağırsak dışı tutulumların varlığı ve sayısı <ul style="list-style-type: none">• Artrit, artralji• Üveit, iritis• Deri ve ağız lezyonları, aftöz stomatit, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum• Anal fissür veya fistül, perirektal apse• Diğer eksternal fistüller• Ateş (>37.8 °C)	x20 (her biri 20 puan)
Diyare için opiat kullanımı	x30
Karında kitle (0: yok, 2: şüpheli, 5: kesin)	x10
Hematokrit (Htc) değerinde azalma (erkek: 47-Htc, kadın: 42-Htc)	x6
Standart ağırlıktan sapma oranı (1- ağırlık/standart ağırlık)x100	x1

• Seyir

CH alevlenmelerle seyredir. CH'nin seyri her hasta için farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalığın başlama yaşı, cinsiyet, ırk, tedaviye başlama zamanı gibi faktörler de seyir ve tedaviye yanıtta önemlidir. Bu atakların sıklığı, süresi ve şiddeti de fistül, apse, bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyonu gibi komplikasyonları artırır. İnflamatuvar, penetran, fistülizan veya stenoizan tipte seyirler gösterebilir. Bağırsak obstrüksiyonları, darlık gelişimi, fistül ve apse, perianal CH, fistülizan CH en sık görülen komplikasyonlarından. CH'da displazi ve kolorektal kanser gelişim riski yönündeki görüşler farklıdır. ÜK'ye göre CH'da kanser gelişme riski daha düşüktür. CH'larda gelişen komplikasyonlar nedeni ile 10 yıllık izlemde olguların yarısının cerrahi girişime maruz kaldıkları gözlenmektedir. Yapılan araştırmalar 20 yıldan uzun süren CH'larda intestinal komplikasyonların daha da arttığını göstermektedir. 40 yaşın altında, sigara kullanan, perianal veya rektal tutulumu olan veya steroid gereksinim olan CH'larda risk ve komplikasyon gelişimi daha yüksektir. CH'da uzun süreli immünmodülatör tedavi kullanımına bağlı komplikasyonlar da nadir değildir.

• Tedavi

Günümüzde İBH'larında tedaviye başlamadan tedavi hedeflerinin seçilerek hastalığın izlenmesi ve seyre göre tedavinin modifiye edilmesine "hedefe yönelik tedavi" denilmektedir. Hedef, hastalığın remisyonda tutularak klinik ve endoskopik (yani mukozal) iyileşmenin sağlanmasıdır. CDAI gibi hastalığın şiddetini gösterebilecek indekslerle ölçümler yapılmalı ve hastalığın şiddetine göre tedavi düzenlenmelidir.

Mesalamin CH'da remisyonu sağlamada ve remisyunun idamesinde yetersiz bulunmuştur. Kortikosteroidler, budesonid, immünesüresif ajanlar (azatiyoprin, metotreksat), monoklonal antikolar (tümör nekroz faktör alfa antikoları: anti-TNF'ler) başlıca kullanılan ilaçlardır. Cerrahi uygulamalar perforasyon, tıkanma, kanama gibi palyatif çözümler için tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ananthkrishnan AN, Xavier RJ, Podolsky DK. Inflammatory bowel diseases: pathogenesis. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2015:70.
2. Fichera A, Finlayson E, Maggiori L, Michelassi F. Surgical treatment of inflammatory bowel disease. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2015:73.
3. Dağlı Ü. İnflamatuvar bağırsak hastalığı. 1. baskı. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları. 2014.
4. Hanauer SB, Podolsky DK. Ulcerative colitis. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2015:71.
5. Melmed GY, Targan SR. Crohn's disease: clinical manifestations and management. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2015:72.
6. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger ang Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Saunders; 2015:116.
7. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults [İnternet]. UpToDate Jan 2020. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylöl 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults>.
8. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults [İnternet]. UpToDate Nov 2020. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylöl 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>.
9. Rubin DT, Ananthkrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114:384.
10. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger ang Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Saunders; 2015:115.

ÖZOFAGUS KANSERİ

Skvamoz hücreli özofagus kanserinin (SCC) sıklığı son 25 yılda azalırken özofagus adenokanseri (OAC) sıklığı hızla artmaktadır. SCC'nin "özofagus kanseri kuşağı" vardır. Bu Türkiye'nin kuzey doğusundan, İran, Azerbaycan ve Çin'e kadar uzanan bir bölgedir. Buradaki halkların benzer yemek kültürleri yanında belki ortak genetik özellikleri de olabilir. SCC erkeklerde sıktır ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkilendirilmiştir. OAC'nin sıklığı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır ve reflü hastalığı ile yakın ilişkisi vardır.

• Risk faktörleri

Özofagus SCC için tanımlanmış risk faktörleri şunlardır:

1. Alkol ve sigara kullanımı: Ağır alkol ve sigara alan kişilerde her iki tip özofagus kanseri riski de yükselir. Sadece ağır alkol alanlarda ise SCC riski artarken OAC riski artmamıştır.
2. HPV: Özellikle HPV-16 ve 18 tipinin riskli olduğu bildirilmiştir. Baş-boyun kanserlerinde yıllık %3-7 oranında SCC gelişme riski vardır.
3. Akalazya: Akalazya hastalarında 20-25 yıl sonra özofagus kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum kronik irritasyon nedeni ile olabilir.
4. Karsinojen maddeler: Asbest ve nitrozaminin özofagus kanseri ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir.
5. Korozif maddeler: Çocuklarda kaza ile erişkinlerde genellikle intihar (suicide) amacı ile alınan korozif maddeler (özellikle sudkostik) özofagusta kimyasal yanıklara, darlıklara ve uzun dönemde de kansere yol açabilir.
6. Sıcak içecekler: 70 °C üzerindeki sıcaklıkta tüketilen içecekler özofagus kanseri riskini yükseltir.
7. Plummer-Vinson sendromu: Demir eksikliği olan kadınlarda özofagus üst sfinkteri hizasında mukozal web gelişebilir ve buna bağlı disfaji olur. Bu darlık balon veya buji ile kolayca açılır ve disfaji giderilir, ancak bu hastalarda uzun süre sonra özofagus kanseri gelişebileceği gösterilmiştir.
8. Tylosis: Avuç ve ayak tabanı derisinde hiperkeratinozis olan otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalarda 65 yaşa kadar özofagus kanseri görülme riski %95'tir.
9. Diyet: İçme sularında nitrozaminlerin fazlalığı ve diyetle taze sebze ve meyvelerin azlığı özofagus kanseri riskini arttırmaktadır.
10. İyonize radyasyon, Çölyak sprue, özofageal divertikül, parsiyel gastrektomi.

Özofagus OAC için tanımlanmış risk faktörleri şunlardır:

1. Barret özofagusu: Barret özofagusu ile OAC arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konmuştur. Ancak artık Barret özofagusunun önceleri ileri sürüldüğü kadar yüksek oranda kansere yol açmadığı belirtilmektedir. 1980-2000 yılları arasında Barret özofagusu olan hastalarda OAC insidansı yıllık %0.47'dir ve 3 dekadaki takiplere göre sıklığı artmamaktadır.
2. Gastroözofageal reflü hastalığı
3. Obesite: Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ ise ACA riski 16.2 kat artar.
4. Nitrogliserin, aminofilin, beta blokerler, antikolinergikler, benzodiazepinlerin 5 yıldan fazla günlük kullanım ile 3.8 kat risk artışı gösterilmiştir. Muhtemelen reflüye yol açarak OAC riskini arttırmaktadırlar.

Bazı antioksidan maddelerin ve sarı-yeşil sebze ve meyvelerin SCC'den koruyucu olduğu, OAC için ise obesite ve reflüden korunmanın önemli olduğu ileri sürülmektedir. Özofagusa nadiren malign melanom, meme karsinomu metastazları ve lösemi-lenfoma infiltrasyonları olabileceği bildirilmiştir.

• Klinik

Özofagus kanserinde kardinal bulgu disfajidir. Lümenin %60'ından fazla tutulum olunca ve lümen açıklığı 13 mm'nin altına inince disfaji meydana gelir ve disfaji ilerleyicidir (önce katılara, sonra sıvılara karşı olur.). Sonuçta belirgin kilo kaybı olur. Regürjitasyon, retrosternal ve epigastrik ağrı, odinofaji, aspirasyon pnömonisi, hematemez-melena, hemoptizi, disfoni diğer klinik bulgulardır.

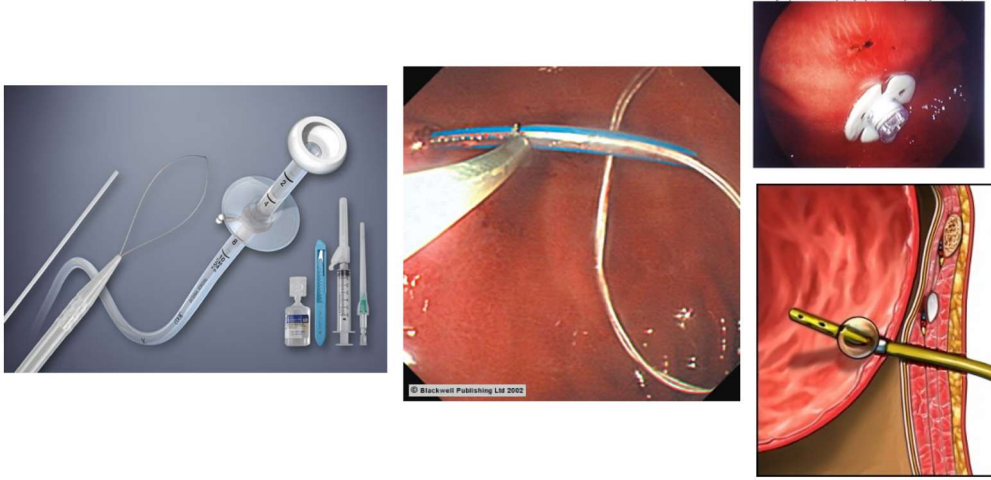
• Tanı

Disfajisi olan bir hastada öncelikle endoskopi yapılması önerilmektedir. Endoskopi imkanı yoksa baryumlu özofagus grafisi çekilebilir, ancak erken lezyonları atlayabilir. Endoskopi hem erken lezyonları gösterebilir, hem de biyopsi alma avantajı vardır. Traqueo-özofageal fistüller endoskopide bazen atlanabilir. Torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) tümörün yaygınlığının, metastazlarının ve operabilitenin değerlendirilmesinde kullanılır. PET BT lokorejiyonal yayılım ve uzak metastazların gösterilmesi için yararlıdır, ancak pahalıdır. Endoskopik ultrasonografi (EUS) tümör ve lokal lenfadenomegali (LAM) değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir.

• Tedavide endoskopik yaklaşımlar

Özofagus kanserine bağlı disfajinin giderilmesi için özofagus lümenine endoskopik yolla metal veya silikon stentler yerleştirilebilir. Bu palyatif bir yöntemdir. Traqueo-özofageal fistülde fistül ağzını kapamak için kaplı stentler kullanılabilir. Tümöre bağlı lümendeki darlığı açmak için lazer, balon/buji ile dilatasyon, elektrokoagülasyon, hipertermi de kullanılmıştır. İnoperabl hastalarda eğer endoskop ile mideye geçilebilirse kullanılacak diğer bir yöntem perkütan endoskopik gastrostomidir (PEG). Endoskop ile mideye ulaşıldıktan sonra endoskop ışığının translüminasyonu eşliğinde mideye perkütan bir iğne ile girilir. Gönderilen kılavuz tele PEG tüpü bağlanır ve tüp midenin içinden cilde doğru çekilir. Böylece perkütan yolla mide lümenine doğrudan erişim sağlanmış olur ve hastalar enteral nütrisyon ürünleri ile bu yolla uzun süre

beslenebilirler. Bu işlem sedoanaljezi eşliğinde endoskopi odasında yapılabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG).

MİDE KANSERİ

Helicobacter pylori (HP) sıklığının azalmasına bağlı olarak tüm dünyada mide kanseri sıklığı da azalmaktadır, ancak halen erkeklerde dünyada 4., ülkemizde 5. sıradadır. En sık olduğu ülkeler Japonya, Rusya, güney ve orta Avrupa, Şili, Çin ve Kosta Rika'dır.

• Patojenez

Özellikle karbonhidrat ve tuzdan zengin diyet sorumlu tutulmaktadır. Nitrat zengin su içilmesi, aflotoksin içeren küflenmiş tahıl tüketilmesi, konserve, yüksek tuz içeren turşu da önemlidir. Taze sebze ve meyvenin yetersiz tüketilmesi yanında sigara ve alkol de riski arttırmaktadır. İçme suyundaki nitratlar ağızda veya midede “nitraz redüktaz” üreten bakteriler varsa tehlikelidir. Nitratın bir kısmı emilir ve tükürüğe aktif olarak salgılanır. Nitrat redüktaz nitratı nitrite çevirir. Nitritlerin bir kısmı nitrosamid ve nitrosaminler için substrat olur. Oluşan N-nitroso bileşikler nükleik asitleri alkilleyerek kuvvetli karsinogen etki gösterir.

Mide kanseri mutlaka kronik inflamasyon ve/veya gastrik atrofi zemininde gelişir. Midedeki kronik gastritin en önemli sebebi HP'dir. Distal mide kanserinin %35-89'u HP ile ilişkilidir. HP intestinal tip mide kanseri riskini 3 kat, difüz tip mide kanseri riskini 8 kat artırır. HP proksimal tip mide kanserinde artış yapmaz. HP midede daima bir kronik aktif gastrit meydana getirir. Bundan sonra atrofik gastrit → intestinal metaplazi → düşük-dereceli displazi → yüksek-dereceli displazi aşamalarından geçilerek mide kanserine ilerleyebilir (Correa kaskadı). Bu nedenle tüm HP (+) hastalara eradikasyon tedavisi verilmeli, eğer atrofik gastrit veya intestinal metaplazi aşamalarında yakalanmış ise endoskopik takip programlarına alınmalı, displazi gelişen uygun hastalarda “endoskopik mukozal rezeksiyon” yapılmalıdır.

Mide kanserli olgularda %80-90 oranında atrofik gastrit vardır ve atrofik gastritte %10 olguda 10-20 yılda malignite gelişir. Tip III–inkomplet intestinal metaplazinin intestinal tip mide kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mide ülseri, safra reflüsü ve gastrektomilerden 20-25 yıl sonra mide kanseri riski artar.

• Patoloji

En sık görülen tip (%95) adenokanserdir. %5 oranında mide lenfoması, karsinoid tümörler, GİST görülebilir. Akciğer, meme, melanom mideye metastaz yapabilir. Adenokanser %50 oranında antrumu tutar, ancak lokalizasyon yavaşça proksimal mideye doğru kaymaktadır. Makroskopik olarak polipoid kitleler, ülserovejetan, ülseroz tip yanında linitis plastica denen midenin tüme yakınının tümörle infiltrasyonu ile oluşan tablo da görülebilir. Erken mide kanseri sadece mukoza ve submukozayı tutar ve muskularis mukozayı geçmez. Mikroskopik olarak “intestinal tip” genellikle intestinal metaplazi zemininde gelişir. Polipoid kitleler yapar ve prognozu daha iyidir. “Difüz tipte” gland formasyonu yoktur. Kötü diferansiyedir ve taşlı yüzük hücre içerebilir (kötü prognozlu). Pariyetal hücreli karsinomun prognozu daha iyidir.

• Klinik

Asemptomatik veya minimal semptomatik olabilir. İştahsızlık, halsizlik, dispepsi, disfaji, mide çıkış yolu obstrüksiyonu, kanama, kilo kaybı olabilir. Fizik muayenede epigastrik bölgede kitle palpe edilmesi, hepatomegali, asit, sol supraklaviküler LAM (Virchow ganglionu), sol anterior aksiller LAM (Irish ganglionu), umbilikal nodüller (Sister Mary Joseph nodu), perirektal kitle (Blummer rafi), over kitleleri (Krukenberg tümörü = müsinöz taşlı yüzük hücreleri ve çevresinde normal over dokusu) saptanabilir.

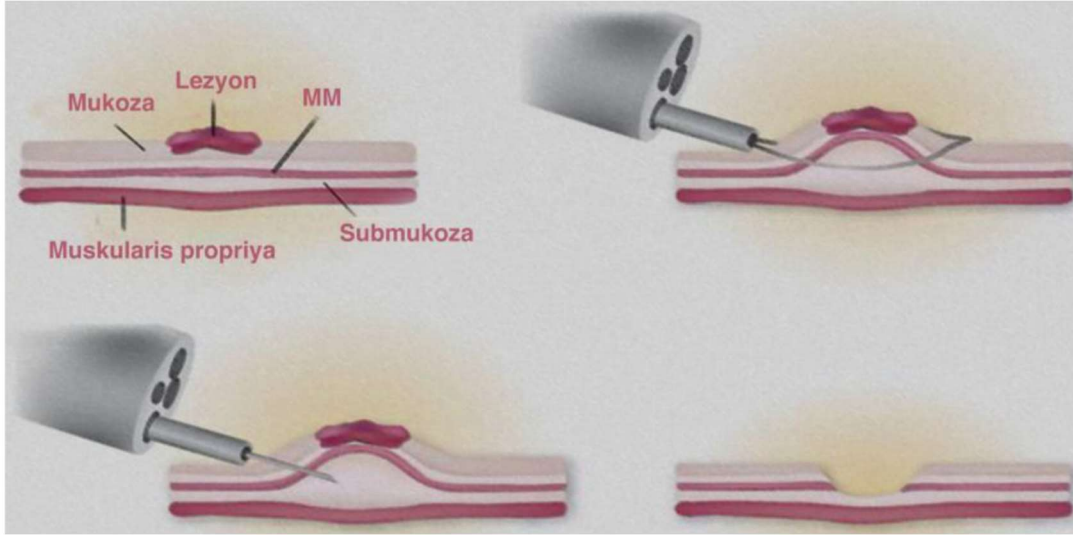
• Tanı ve tedavide endoskopik yaklaşımlar

Tanıda en önemli yöntem endoskopidir. Midede ülser görülürse biyopsi alınmalıdır. Çift kontrast mide grafileri ile malign-benign ülser ayrımı her zaman mümkün olmayabilir ve yüzeysel lezyonlar atlanabilir. Erken mide kanserinin endoskopik olarak saptanması yanında erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonunda endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Mide kanserinin evrelendirmesinde ise EUS kullanılabilir.

Eğer mide kanseri sadece mukoza veya submukozaya sınırlı ise lenf nodu metastazı olmasına bakılmaksızın “erken gastrik kanser” deyiimi kullanılır. İlerleyen teknoloji ile erken gastrik kanserin tedavisinde endoskopik rezeksiyon standart tedavi haline gelmiştir. Lenf nodu metastazı nadir olduğu için bu tip lezyonların cerrahi olarak çıkarılması “aşırıya kaçmış tedavi” olarak kabul edilmektedir.

– Endoskopik mukozal rezeksiyon

1974’den beri uygulanan bir yöntemin (gastrointestinal kanalı lezyonlarının altına submukozal enjeksiyon yaparak kaldırmak ve keserek çıkarmak) geliştirilmesi ile elde edilmiş yeni bir yöntemdir (Şekil 2). EMR-precutting (EMR-P) submukozal enjeksiyon sonrası lezyonun çevresi yuvarlak şekilde kesilmekte ve sonra lezyon kement ile tamamen çıkarılmaktadır. Ama bu teknikte perforasyon ve kanama riski yüksektir. Daha sonra geliştirilen EMR-Cap (EMR-C) endoskopun ucuna görüntünün kapanmasını önleyen ve çalışma alanı yaratan bir plastik kapak takılarak yapılan işlemdir. EMR-ligation (EMR-L) ise standart endoskopik varis ligasyonlarında olduğu şekilde lezyonun tabanının plastik bir band ile boğulması eşliğinde yapılmaktadır. Bu yeni yöntemler ile lezyonlar çok daha güvenli ve hızlı bir şekilde çıkarılabilmektedir. Erken gastrik kanserler için EMR (I) mukozadan kabarık kanserlerde 2 cm çapa kadar, (II) Çökük nonülsere kanserlerde ise 1 cm çapa kadar yapılabilmektedir. Survi oranları çok iyidir: 5 yıllık survi cerrahiye eşittir (%93.6-94.2).

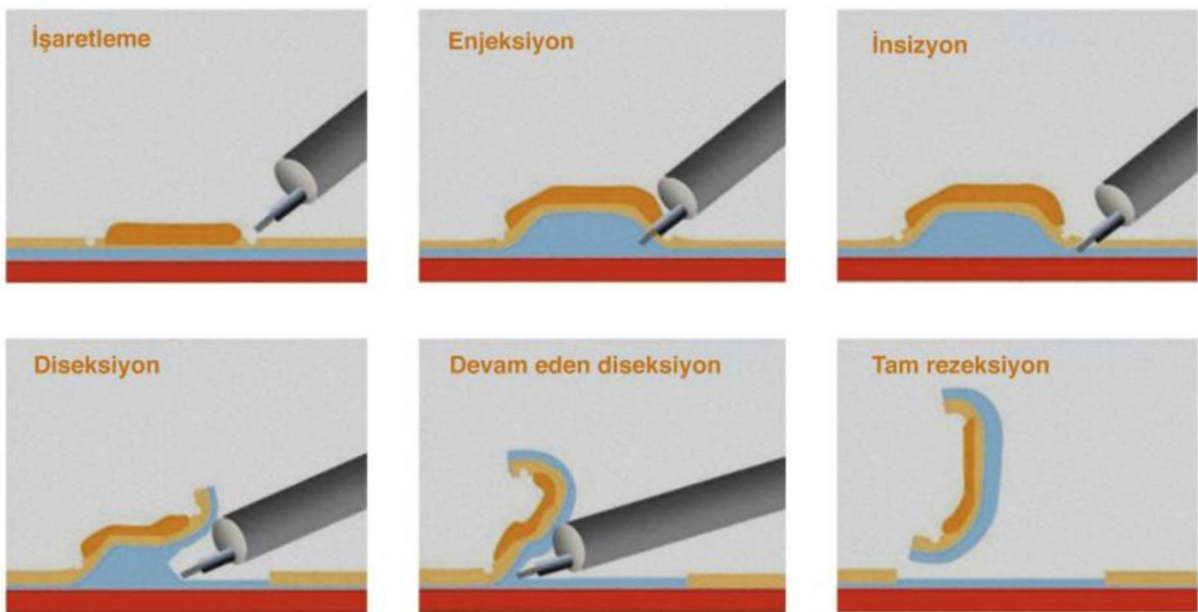


Şekil 2. Endoskopik mukozal rezeksiyon.

– Endoskopik submukozal diseksiyon

ESD ile erken mide kanserleri (eğer mukozaya sınırlı ise) çapına bakılmaksızın tamamen çıkarılabilir, çünkü submukozal tabaka diseksiyonu yapılır (Şekil 3). Bu açıdan EMR'den daha iyidir. Bu nedenle ESD ile erken gastrik kanserlerin endoskopik rezeksiyon kriterleri daha da genişlemiştir: (I) ülser olmayan mukozal kanser (çap kriteri yok), (II) ülserle mukozal kanserlerde 3 cm'e kadar, (III) 3 cm'den küçük olup submukozaya minimal invaze kanserler (muskularis mukozadan 500 mikrometre kadar).

ESD'nin EMR'ye göre lezyonları "en bloc" çıkarabilme, histolojik olarak tamamen çıkarabilme ve düşük lokal nüks oranları gibi avantajları vardır. Erken mide kanseri için 5 yıllık survi %93.6-100 olarak bildirilmiştir. ESD ile geç dönemde kanama daha fazladır (%7-15.6). Perforasyon oranı ESD'de daha fazladır (%3.6-4.5), ancak çoğunlukla endoskopik yöntemler ile kapatılır.



Şekil 3. Endoskopik submukozal diseksiyon.

KOLON KANSERİ

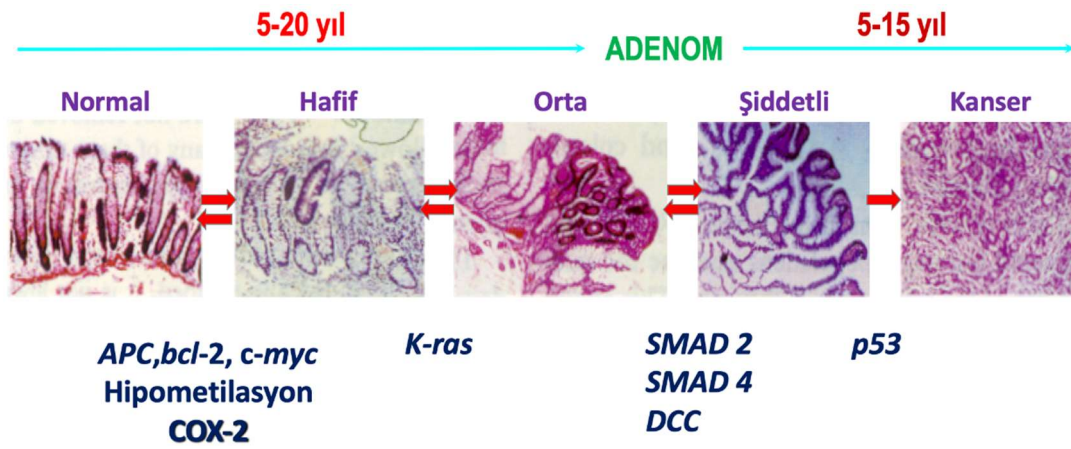
Kolorektal kanser (KRK) dünyada ve ülkemizde her iki cinste en sık görülen kanserler arasındadır (Tablo 1).

Tablo 1. Dünyada ve Türkiye’de en sık görülen kanser türleri (WHO-2018)

Dünya		Türkiye	
Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
• Meme • Kolon • Akciğer • Rahim ağzı • Tiroid	• Akciğer • Prostat • Kolon • Mide • Karaciğer	• Meme • Tiroid • Kolon • Rahim ağzı • Akciğer	• Akciğer • Prostat • Kolon • Mesane • Mide

• Etiyopatojenez

KRK sıklıkla polip (adenom) zemininde gelişir. 50 yaşındaki kişilerin %25’inde kolon polipi vardır ve bu poliplerin %5’i kansere ilerleyebilir. Fiber, folat ve sebzeden fakir beslenme, yağ ve kırmızı et aşırı tüketimi, alkol, sigara ve sedanter yaşam KRK gelişimi riskini artırır. Kolonik kriptlerden polip gelişimi için 5-20 yıl, ardından bu poliplerin kansere ilerlemesi için de 5-15 yıl süre geçmesi gereklidir. Bu sırada birçok onkojen bu patojenezde rol alır (Şekil 4). Polip dışında ailesel polipozis sendromları ve inflamatuvar barsak hastalığı da KRK riskini arttıran durumlardır.



Şekil 4. Kolon mukozasında polip ve ardından kanser gelişimi süreci.

Kaynak 1 ve 2’den uyarlanmıştır.

Polipler neoplastik ve nonneoplastik olarak 2 gruba ayrılırlar (Tablo 2). Poliplerde malignite gelişme riskini belirleyen faktörler Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 2. Poliplerin histolojik sınıflandırması, tipleri ve malign potansiyelleri

Histolojik sınıflandırma	Polip tipi	Malign potansiyel
Nonneoplastik	• Hiperplastik • Hamartomatöz (juvenil, Peutz-Jeghers) • Lenfoid • İnflamatuvar	Hayır
Neoplastik (adenoma)	• Tubuler adenoma (%0-25 villöz doku) • Tubulovillöz adenoma (%25-75 villöz doku) • Villöz adenoma (%75-100 villöz doku)	Evet

Tablo 3. Poliplerde malignite gelişme riskini belirleyen faktörler

Yüksek riskli polipler	Düşük riskli polipler
<ul style="list-style-type: none">• Büyük çap (>1.5 cm)• Sesil veya düz polipler• Şiddetli displazi varlığı• Villöz yapı• Polipozis sendromları (multipl polipler)	<ul style="list-style-type: none">• Küçük çap (<1 cm)• Saplı polipler• Düşük dereceli displazi varlığı• Tubuler yapı• Tek polip

• **Kolorektal polip ve kanser risk faktörleri**

– **Değiştiremediğimiz risk faktörleri**

- **Yaş:** 50 yaşın üzerinde KRK'ye yakalanma olasılığı artar. KRK görülen 10 kişiden 9'u en az 50 yaşındadır.
- **Daha önce polip oluşması veya KRK'ye yakalanmış olma**
- **İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü bulunması:** Ülseratif pankolitide 8 yıldan sonra KRK riski artmaya başlar.
- **KRK aile öyküsü olması**
- **Genetik sendromlar:** KRK hastalarının bir kısmında (yaklaşık %5-10) genetik mutasyonlar görülür. Bu değişiklikler genellikle sporadik olandan daha genç yaşta kansere yol açar. KRK'lerle bağlantılı en yaygın 2 kalıtsal sendrom familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolon kanseridir (HNPCC). FAP'da kolektomi olmayanlarda 40 yaşa kadar kanser riski %100 iken, HNPCC'de yaşam boyu KRK riski %80'dir.
- **Irak veya etnik köken:** Afrikalı Amerikalılar ve Doğu Avrupa kökenli Yahudiler (Eskenazi yahudileri) gibi bazı ırksal ve etnik gruplarda KRK riski daha yüksektir.
- **Tip 2 diabetes mellitus:** Tip 2 diyabet ve KRK aynı risk faktörlerinden bazılarını paylaşırlar (obesite gibi).

– **Değiştirilebilir risk faktörleri**

Yaşam tarzı ile ilgili bazı faktörler ile KRK bağlantılı bulunmuştur. Aslında, beslenme şekli, kilo, egzersiz ve KRK riski arasındaki bağlantılar, herhangi bir kanser türünün en güçlü bağlantılarıdır.

- **Özel beslenme türleri:** Kırmızı et (sığır, kuzu eti veya karaciğeri) ve işlenmiş et (sis, salam ve sandviç etleri) bakımından zengin bir beslenme şekli KRK riskini artırabilir. Etleri çok yüksek ısıda pişirmek, (kızartma, kavurma veya ızgara) kanser riskini artırabilen kimyasallar oluşturabilir. Sebze, meyve ve kepekli tahıllar bakımından zengin beslenme şekilleri, düşük KRK riski ile bağlantılı bulunmuştur, ancak lif takviyelerinin yardımcı olmadığı görülmüştür.
- **Egzersiz eksikliği:** Daha fazla egzersiz yapılması riski azaltmaya yardımcı olabilir.
- **Şişmanlık:** Obezitede KRK sıklığı ve mortalitesi artmıştır.
- **Sigara:** Uzun süre sigara içenlerin KRK yakalanma olasılığı daha yüksektir.
- **Alkol kullanımı:** Aşırı alkol kullanımı KRK gelişimiyle bağlantılı bulunmuştur.

• **Herediter sendromlar**

FAP, HNPCC en önemli herediter sebeplerdendir. Ayrıca atenüe FAP, juvenil polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Cowden sendromu da KRK ile ilişkilidir.

– **FAP:** Otozomal dominanttır. Adenomatöz polipozis coli (APC) geninde mutasyon vardır. 2-3. dekatta kolonda yüzlerce tubuler adenom saptanır. 40 yaşına kadar mutlaka KRK gelişir. Tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturur. Aile öyküsü ve genetik testlerle tanı konur.

– **HNPCC (Lynch sendromu):** %1-3 sıklığında görülür. Otozomal dominanttır. Polip sayısı FAP kadar fazla değildir ve sağ kolon ağırlıklıdır. DNA tamir (mismatch repair) genlerinde mutasyon vardır. Hastalarda hayat boyu KRK gelişme riski %70-80'dir. Prognozu sporadiklere göre iyidir. Tanı Amsterdam kriterlerine göre konur. HNPCC tanılı kadınlarda uterus ve over kanserleri de sık görülür, TAH+BSO tartışılmalıdır. HNPCC tanılı hastalarda mide, ince barsak, karaciğer, safra yolları, pankreatik, böbrek ve beyin kanserleri riski de artmıştır. FAP ve HNPCC'de tedavi profilaktik total kolektomidir.

Lynch sendromu için Amsterdam II kriterleri:

1. En az 3 yakınında Lynch sendromu-ilişkili kanser varlığı (kolorektal kanser, endometriyum kanseri, ince barsak, üreter veya renal pelvis kanseri)
2. Bunlardan biri birinci-derecede yakını olmalı
3. En az 2 nesil etkilenmiş olmalı
4. En az biri 50 yaştan önce tanı almış olmalı
5. Familial adenomatöz polipozis ekarte edilmeli
6. Tümörler patolojik olarak kanıtlanmış olmalı

• Revize Bethesda kılavuzu

Tüm kolon kanserli hastaların yakınlarını mutasyonlar yönünden taramak maliyetlidir. Bunun yerine kimlerde KRK için mikrosatellit instabilite testi yapılacağı Bethesda kılavuzunda belirtilmiştir:

1. Hasta 50 yaş altındaysa
2. Hastada senkron veya metakron kolorektal tümörler varsa
3. Kanserde histolojik olarak yüksek mikrosatellit instabilite özellikleri varsa ve hasta 60 yaş altındaysa
4. Hastanın en az bir adet birinci derece yakınında 50 yaş altında Lynch sendromu ile ilişkili tümör varsa
5. Hastanın en az iki veya daha fazla birinci veya ikinci derece yakınında Lynch sendromu ile ilişkili tümör varsa.

• Tanı

KRK tanısı koymak genellikle zor değildir. Ancak amaç hastalık oluşmadan engellenmesi (poliplerin ekartasyonu) veya erken evrelerinde tanısını koymak olmalıdır. Bu amaçla kullanılabilecek birçok laboratuvar testi, endoskopik ve radyolojik yöntem vardır.

1. Rektal tuşe
2. Gaitada gizli kan (GGK): Yıllık GGK bakılmasının KRK mortalitesini azalttığı gösterilmiştir.
3. Sigmoidoskopi
4. Kolonoskopi: Özellikle sol kolondaki KRK mortalitesini %60-70 azaltır.
5. Sanal kolonoskopi
6. Çift-kontrastlı kolon grafisi

Bu testleri hangi sıklıkla uygulanacağı Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. KRK tanısında kullanılan testler

Adenomatöz polip ve kanseri saptayan testler
<ul style="list-style-type: none">• Sanal kolonoskopi: her 5 yılda bir• Sigmoidoskopi: her 5 yılda bir veya• Kolonoskopi: her 10 yılda bir veya• Çift kontrastlı kolon grafisi: her 5 yılda bir veya• Sanal kolonoskopi: her 5 yılda bir
Primer olarak kanseri saptayan testler
<ul style="list-style-type: none">• Yıllık Guaiac-bazlı GGK veya• Yıllık fekal immunokimyasal test veya• Gaita DNA testi: aralık belirsiz

– Tarama kolonoskopisi

Daha önce KRK ve polip saptanmamış kişilerde, kanama, karın ağrısı, defekasyon değişikliği gibi KRK belirtisi olmayan kişilerde yapılan kolonoskopidir. Ortalama riski olan kişilerde 50 yaşında başlamalı ve 10 yılda bir tekrarlanmalıdır (50-60 ve 70 yaşlarında). Eğer ailede 60 yaş üstü bir KRK yakını varsa 40-50 yaşta başlanmalıdır. Eğer ailede 2 KRK varsa veya 60 yaş altı bir KRK varsa 40 yaşta başlanıp 5 yılda bir tekrarlanmalıdır veya tanı yaşından 10 yaş erken başlanmalıdır. Tarama kolonoskopisi KRK insidans ve mortalitesini azaltır. İlk kolonoskopideki bulgular hastada KRK gelişmesi riskini ve daha sonraki takiplerin sıklığını belirler.

– Takip kolonoskopisi

Daha önce KRK veya prekanseröz lezyon (polip veya İBH) saptanmış hastaların kolonoskopik takibidir. KRK kanser ile ilişkili mortalite açısından ikinci sıradadır. Yaklaşık her 20 kişide bir görülen bu hastalık için eğer 50 yaş üzerindeki herkes düzenli takip programlarına alınır ise KRK mortalitesi en az %60 oranında azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF. Genetic pathways in colorectal and other cancers. Eur J Cancer. 1999;35(3):335-51. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00431-6.
2. Kelloff GJ, Hawk ET, Crowell JA, Boone CW, Nayfield SG, Perloff M, Steele VE, Lubet RA. Strategies for identification and clinical evaluation of promising chemopreventive agents. Oncology (Williston Park). 1996;10(10):1471-84; discussion 1484-8.

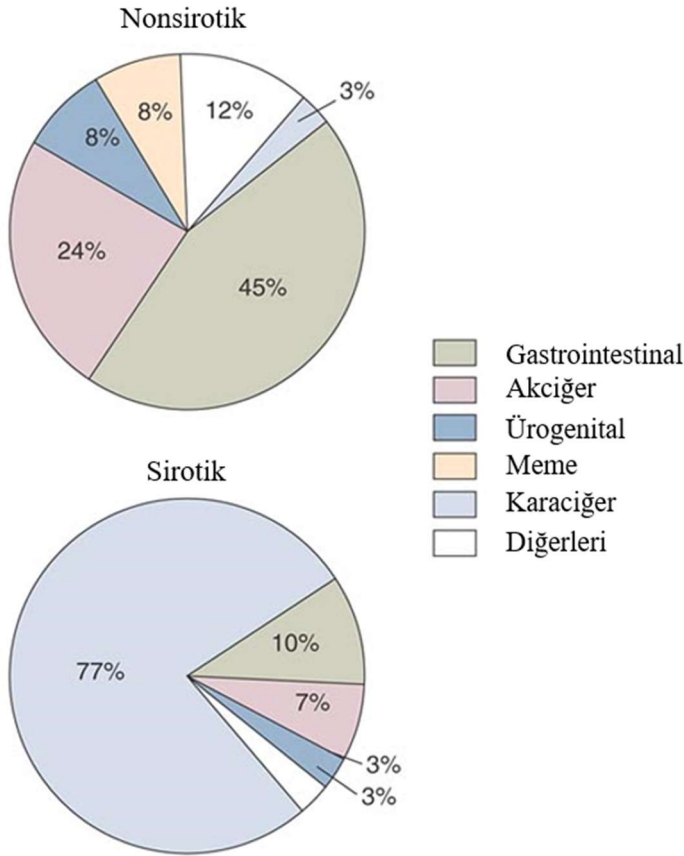
117. BÖLÜM

HEPATOSELLÜLER KANSER ETİYOPATOJENEZİ VE TEDAVİSİ

Dr. Murat Kıyıcı

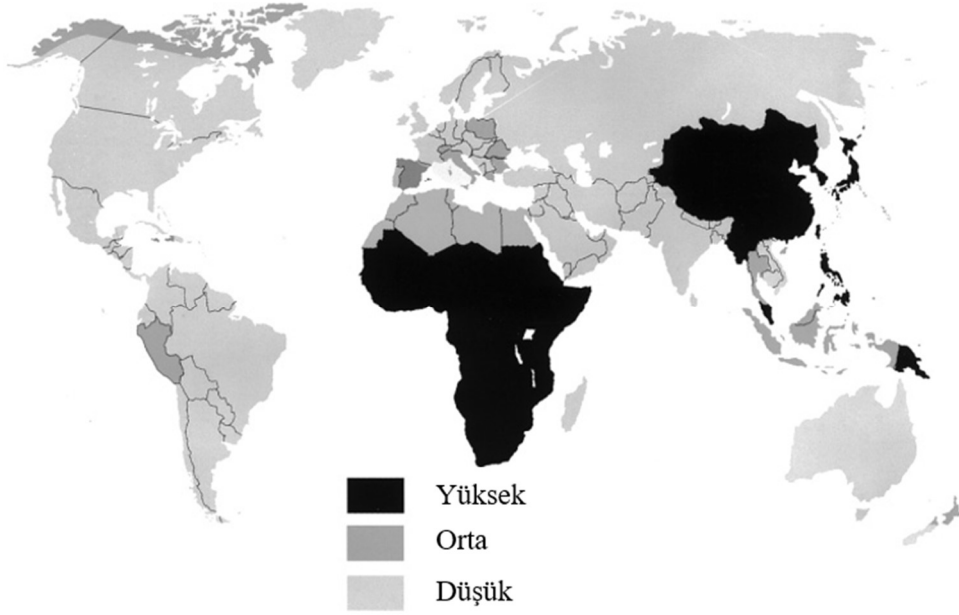
GİRİŞ

Karaciğerin primer tümörüdür ve genellikle sirotik hastalarda gelişir. Karaciğerin en sık malign tümörleri metastatik tümörler iken en sık görülen primer tümörü hepatosellüler kanserdir (HCC). Sirozu olmayan hastalarda en sık karaciğer tümörü gastrointestinal metastazları iken, sirozlu hastalardaki en sık karaciğer tümörü HCC'dir (Şekil 1).



Şekil 1. Sirotik ve nonsirotik hastalarda karaciğer tümörlerinin sıklığı.

Dünyada erkeklerde 5., kadınlarda ise 8. sırada görülen kanserdir. Coğrafik dağılımı ülkelerdeki HBV sıklığı ile paralellik gösterir (Şekil 2).



Şekil 2. Dünyada hepatosellüler karsinom insidansı.

• Risk faktörleri

Etiyolojisi ne olursa olsun tüm sirotik hastalarda HCC riski artmıştır. Ancak özellikle HBV etiyojide çok önemli bir yer tutar, ülkemizdeki HCC olgularının en az yarısı HBV ile enfekte hastalardır. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda siroz olsun veya olmasın HCC riski artmıştır. Diğer kronik viral hepatitler (HCV, HDV), metabolik hastalıklar (herediter hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, herediter tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, porfiriya) ve bazı ilaç ve toksinler (alkol, aflatoksin β 1, androjenik steroidler, torium dioksit) de HCC ile ilişkilendirilmiştir.

• HCC doğal seyri

Kronik hepatitte karaciğerde meydana gelen hasar nedeni ile dinamik bir dejenerasyon-rejenerasyon süreci olur ve uzun sürede fibrozis meydana gelir. Eğer bu fibrozis evresi ilerlese karaciğerde siroz meydana gelebilir. Sirotik karaciğerde rejenerasyon nodülleri bulunabilir ve bu nodüllerden bazılarında yıllar içerisinde displazi gelişebilir (displastik nodül). Displastik nodüllerden HCC gelişme riski yüksektir. Kronik hepatitten siroza ve HCC'ye ilerleme süresi etiyojije göre farklılık gösterir. Örneğin HBV'de yaklaşık 10 yılda kronik hepatit, 20 yılda siroz ve 30 yılda HCC gelişebilirken, HCV'de bu süre daha uzundur. Siroz yaklaşık 20-30 yılda gelişir ve sonra ortalama yılda %1-4 hastada HCC gelişir.

HCC küçük bir tümör olarak başlar ve lokal olarak büyür. Portal ven tutulduğu zaman intrahepatik yayılım olur ve satellit lezyonlar gelişir. Her iki lobda senkronize tümörler olabilir. Ekstrahepatik yayılım için hepatik venler tutulmalıdır. En sık kemik, surrenal ve akciğere metastaz olur. Erkeklerde HCC kadınlardan yaklaşık 4 kat daha fazla görülür. Siroz ve HCC gelişimi için uzun süre gerektiği için HCC en sık 50-70 yaş aralığında saptanır. Uzak doğu ve Afrika'da (HBV etkisine bağlı) ortalama yaş daha düşüktür.

• Klinik

Tümör ileri evrelere kadar semptom vermeyebilir. En sık görülen bulgular karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, karında şişlik ve sarılıktır. Fizik muayenede hepatomegali, assit, splenomegali, sarılık ve kaşeksi olabilir. Fizik muayene bulguları genellikle hastanın başvurduğu evre ile uyumludur. HCC ile beraber bazı hastalarda paraneoplastik sendrom ortaya çıkabilir. Hipoglisemi (IGF-II nedeni ile), polisitemi (eritropoietin nedeni ile), hiperkalsemi (paratiroid hormon ilişkili protein nedeni ile) yanında jinekomasti, feminizasyon, hipertansiyon, sulu diyare sendromu, porfiriya, karsinoid sendrom, osteoporoz, hipertrofik osteoartropati, tirotoksikoz, tromboflebitis migrans, polimiyozit ve nöropatiler de görülebilir.

• Tanı

Rutin laboratuvarın tanıda değeri azdır. Kronik hastalık anemisi, portal hipertansiyon ve hipersplenizme bağlı ılımlı trombositopeni, direkt bilirubin hakimiyetli hiperbilirubinemi görülebilir. ALP ve 5'-nükleotidaz, AST ve ALT artar. %10-40 olguda hiperkolesterolemi olabilir. Serum tümör belirteçlerinden alfafetoprotein (AFP) önemlidir. Normal serum değeri 13 (bazı kaynaklarda 20) mcg/L altındadır, ancak normal olması HCC'nin dışlanmasını sağlamaz. 20 mcg/L üzerindeki değerlerde HCC tanısı için duyarlılık %90, özgüllük %60 civarındadır. Sirozu olan bir hastada karaciğerde solid lezyon varlığı ile beraber, özellikle progresif olarak yükselen AFP varlığında HCC tanısı konabilir. AFP'nin 400 mcg/L üzerindeki (bazı merkezlerde 1.000 üzerindeki) değerleri karaciğer nakli adayı olan hastalarda kötü prognostik bir gösterge olarak kabul edilmekte ve çoğu merkez bu hastalara nakil yapmamakta veya ek MELD puanı vermemektedir. Akut karaciğer hasarı gibi yaygın doku yıkılımı ve rejenerasyonu olan hastalarda da binlerin üzerinde AFP değeri görülebilir, ancak bu değerler tablo düzelince hızla düşer.

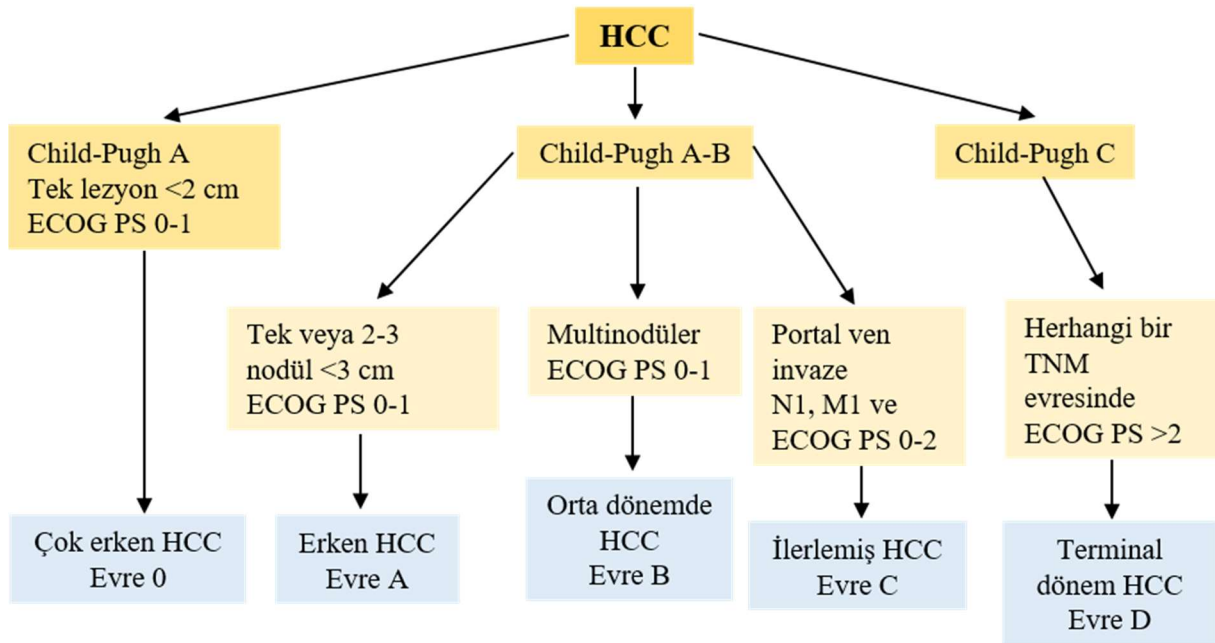
Radyolojik yöntemler HCC tanı, tarama ve takibinde çok önemlidir. Örneğin tüm sirotik hastalara en geç 6 ayda bir ultrasonografi (USG) ve AFP takibi yapılmalıdır. Ancak özellikle ileri dönem sirotik hastalarda karaciğerin heterojen görünümü nedeni ile USG'nin erken HCC lezyonlarını saptamada duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle riskli hastalarda (ileri dönem sirozu olan, HBV pozitif, AFP progresif yükselen) takipte ek olarak kesitsel görüntüleme yöntemleri de kullanılmalıdır. Burada hem radyasyon içermemesi, hem lezyonları daha iyi karakterize edebilmesi ve difüzyon kısıtlanması açısından da değerlendirilebilmesi (difüzyon kısıtlanan lezyonların malign potansiyeli vardır.) nedeni ile dinamik manyetik rezoans görüntüleme (MRG) seçilecek yöntem haline gelmiştir. Sirotik bir hastada karaciğerde 2 cm ve üzerinde bir lezyon saptanır ve bu lezyon arteriyel fazda kontrast tutarken, venöz fazda hızla yıkanıyor ise HCC düşünülmelidir. Ek olarak AFP yüksekliği varlığı da tanıyı destekler. Şüpheli olgularda HCC için MRG çekimi sırasında hepatosit-spesifik kontrast madde ile çekim yapılması tanısal doğruluğu artırır. Eğer sirotik hastalarda 1 cm'den küçük bir lezyon saptanır ise öncelikle 3 aylık aralarla çap büyümesi açısından izlenir. 1-2 cm arasındaki lezyonlar en az iki dinamik görüntüleme çalışması ile HCC için uygun boyanma paterni varsa tedaviye geçilirken, uygun boyanma paterni olmayan olgularda biyopsi yapılmalıdır. 2 cm çaptan daha büyük lezyonlarda uygun boyanma yoksa yine biyopsi yapılması uygundur.

• Prognoz

HCC'nin ortalama 5 yıllık survisi %18.4'tür. Bu oran erken tespit edilen lokalize HCC için %32.6 iken bölgesel yayılım olduğunda %10.8'e ve uzak metastaz varsa %2.4'e düşmektedir. Prognostik kriterlerden en önemlileri tümörün büyüklüğü, sayısı, karaciğerdeki dağılımı, zeminde siroz olması ve evresidir.

• Evreleme

Evreleme için birçok sınıflama önerilmiştir, ancak en çok kullanılanı Barselona kliniği HCC evreleme sistemidir (Şekil 3). Bu sınıflama tümör çapı, damar invazyonu ve hastanın performans durumunu içerdiği için genellikle en doğru prognoz göstergesi olan sınıflama olarak kabul edilir. Bu sınıflamada hastalar 5 gruba ayrılır ve her grup için önerilen tedavi seçenekleri de belirtilir (Şekil 3-4).



Şekil 3. BCLC HCC evreleme sistemi.

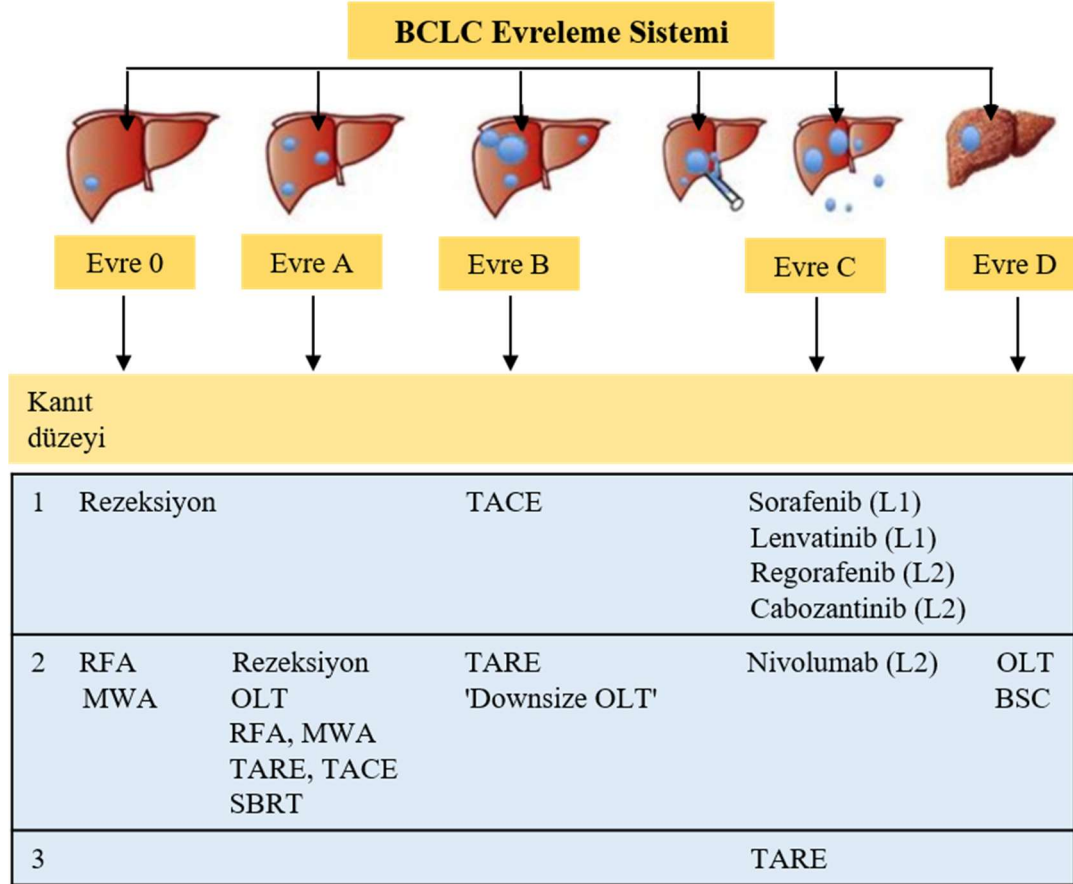
ECOG: eastern cooperative oncology group, PS: performans status, T: tümör, N: nodal metastaz, M: ekstrahepatik metastaz.

• Tedavi

HCC tedavi edilmez ise agresif seyrederek ve ortalama survisi 6-20 aydır. Tedavinin temeli cerrahi rezeksiyondur, ancak bu ya tümörün ya da sirozun ileri evrede olması nedeni ile çoğu hastada yapılamaz. Diğer tedavi seçenekleri; karaciğer nakli, radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon, perkütan alkol veya asetik asitle ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), stereotaktik radyoterapi, sistemik kemoterapi ve immunoterapidir. Bu tedaviler hastalığın değişik evrelerinde uygulanmaktadır (Şekil 4). 2008'den beri sistemik kemoterapi seçenekleri olarak moleküler hedefli tedaviler kullanıma girmeye başlamıştır. Sorafenib, regorafenib, nivolumab, lenvatinib, atezolizumab+bevacizumabın çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiştir.

Anreze tabl hastalarda karaciğer nakli diğer bir küratif tedavi seçeneğidir, ancak belli evreye kadar yapıldığında başarılı olmaktadır. Uygun hastaların belirlenmesi için günümüzde yaygın

olarak “Milan Kriterleri” kullanılmaktadır. Tek HCC nodülü varsa 5 cm çapa kadar veya en fazla 3 HCC nodülünün hiçbirinin çapı 3 cm’yi geçmiyorsa ve major vasküler yapılara ve lenf nodlarına invazyon, uzak organ metastazı yoksa karaciğer nakli yapılabilmektedir. HCC tanısı ile Milan kriterleri içinde karaciğer nakli yapılan hastalarda 3-4 yıllık survi yaklaşık %75-85’dir. Milan kriterlerini genişletmeye ve daha ileri dönemdeki hastalara karaciğer nakli yapılmasını değerlendiren merkezler (örneğin, UCSF kriterleri) vardır. Ayrıca Milan dışı hastalara önce ablasyon yöntemleri ile mümkünse evrede geriletme “Down-staging” yapıp, Milan kriterlerini karşıladıktan sonra, karaciğer nakli yapılması da denenmektedir.



Şekil 4. Barselona kliniği HCC evreleme sistemine göre tedavi algoritması.

OLT: ortotopik karaciğer nakli, RFA: radyofrekans ablasyon, MWA: mikrodalga ablasyon, BSC: destek tedavi, L1: ilk basamak tedavi, L2: ikinci basamak tedavi, TACE: transarteriyel kemoembolizasyon, TARE: transarteriyel radyoembolizasyon, SBRT: stereotaktik vücut radyasyon tedavisi.

KAYNAKLAR

1. Abdalla EK, Stuart KE. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma [İnternet]. UpToDate Nov 29, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma>.
2. Akyıldız Ü, Yalçın KS, Türkay FC. Hepatosellüler karsinom tedavisi. Güncel Gastroenteroloji. 2011 Eylül;15(3):184-9.
3. Curley SA, Barnett CC Jr, Abdalla EK. Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma [İnternet]. UpToDate Oct 29, 2019. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021].

<https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognostic-factors-in-hepatocellular-carcinoma>.

4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-50. doi: 10.1002/hep.29913.

5. Tsoulfas G, Curley SA, Abdalla EK, Barnett CC Jr, Hertl M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [Internet]. UpToDate Nov 24, 2021. Wolters Kluwer [erişim 2 Aralık 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma>.

6. Weledji EP, Enow Oroock G, Ngowe MN, Nsagha DS. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond)*. 2014 Jul 4;3(3):71-6. doi: 10.1016/j.amsu.2014.06.006.

TIBBİ ONKOLOJİ

118. BÖLÜM

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK KULLANIMI

Dr. Alper Coşkun, Dr. Adem Deligönül

GİRİŞ

Tümör belirteçleri, kanser hücreleri veya kansere karşı vücudun normal hücreleri tarafından üretilen, kanserli dokuyu sağlam dokudan ayırt etmeyi kolaylaştıran veya kanseri belirlemek için kullanılan kan, vücut sıvıları veya doku örneklerinde ölçülebilen maddelerdir. Tümör belirteçleri, erken malignitelerin taramasında, evre belirlemede, tedavi seçimi, prognoz tayini ve hasta takibinde yararlı olabilen maddelerdir. Bu belirteçler, hastaliksız daha iyi bir sağkalım sağlanması ve hayat kalitesi artışı ile hastalık maliyetlerinin azalması gibi yararlar sağlamaktadır.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNE GENEL BAKIŞ VE TARİHÇE

Tümör belirteçleri kanserli dokularda üretilirler, aynı zamanda bazı benign durumlarda da hücreler tarafından sentezlenirler. Çoğu protein yapısındadır. Son yıllarda çok sayıda tümör belirteci klinik kullanıma girmiştir. Bazıları tek bir kanser ya da organla ilişkili iken (prostat spesifik antijen [PSA] vb.), bazıları ise iki veya daha fazla kanser tipiyle ilişkili olup, pozitif izlenebilmektedir (karsinoembriyojenik antijen [CEA] vb.). Tümör belirteçlerinin hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir. Ayrıca tümör belirteçleri kanser ile ilişkili olmayan benign durumlarda da yükseklebilmektedir.

Tümör belirteçleri erken dönem tanı yöntemi olarak ve risk taramalarında kullanılmaktadır. Fakat tümör belirteçlerinin kanser tanısında duyarlılık ve özgünlüğünün düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca herhangi bir tümör belirteci kullanılarak yapılan taramaların da kansere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Tümör belirteçlerinin ortaya çıkışıyla ilgili tarihte bilinen ilk girişimler 2000 yıl önce Mısır'da yapılmış ve meme kanserinin mastitten ayırt edildiği bir Mısır papirüsünde gösterilmiştir. Modern tıptaki ilk tümör belirteci ise 1846 yılında "Mollities Ossium" hastalarının idrar örneklerinde bir ısı çökeltisi saptayan Bence Jones tarafından tanımlanmıştır. 1965'te ise Gold ve arkadaşları, kolon adenokarsinomu olan bir hastanın preperatlarından bir glikoprotein molekülü izole etmiş ve böylece daha sonra CEA olarak tanımlanan ilk tümör antijenini keşfetmişlerdir.

KLİNİK KULLANIMDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

• Karsinoembriyojenik antijen

CEA, 180.000 dalton büyüklüğünde, karbonhidrat içeriği değişken, tekli polipeptit zincirlerden oluşan, heterojen yapıda onkofetal bir glikoproteindir. Karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü 1-8 gün'dür. Sigara içmeyenlerde normal değeri <2.5 ng/mL iken, sigara içicilerinde normal değeri <5 ng/mL olarak kabul edilir. Özellikle kolon adenokarsinomlarında

aşırı miktarda salınmaktadır. Kolon dışında pankreas, akciğer, meme ve over gibi kanserlerde de serum düzeyleri artabilir. Sigara içimi, peptik ülser hastalığı, siroz, pankreatit, biliyer obstrüksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı, hipotiroidi gibi benign durumlarda da yüksek değerler saptanabilir.

CEA'nın yalancı pozitiflik oranları yüksek olduğundan kolorektal kanser tanısında rolü yoktur. Ancak prognozun belirlenmesi, nüks takibi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir. CEA, kolorektal malignitelerin takibinde çok önemli bir belirteçtir. CEA yüksekliği görülme oranı lokal tümörü olan vakalarda %25 iken, lenf nodu tutulumu olanlarda %50, uzak metastazlı vakalarda ise %75'tir. Başarılı bir cerrahi girişimden 4-6 hafta sonra tipik olarak CEA normal seviyelerine düşer. Eğer CEA yüksekliği ısrarlı bir şekilde devam ediyorsa ya da CEA düzeyi progresif olarak artıyorsa bu durumda ön planda tam yapılmayan cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Seri CEA ölçümleri en çok kolon ve rektumun metastatik veya nüks eden karsinomlarını saptamada kullanılmaktadır. Rekürrensi göstermede CEA'nın %80 duyarlılığa ve %70 özgünlüğe sahip olduğu görülmüştür.

• Prostat spesifik antijen

PSA, prostat epiteli tarafından üretilen bir glikoproteindir. Prostat kanseri taramasında ve prostat kanseri tanısı almış hastaların klinik takibinde en önemli tümör belirteçidir. Bazı benign hastalıklarda serum düzeyleri yükselebilmektedir. Bunlar prostatit, benign prostat hipertrofisi ve prostatik travmadır. Ejakulasyon sonrası da düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle ejakulasyondan en az 48 sa. sonra ölçüm önerilmektedir. Rektal muayene ile PSA düzeyleri artmamaktadır. Genç erkeklerde PSA'nın normal üst sınırı 2.5 ng/mL iken, yaşla birlikte normal üst sınır 4 ng/mL'ye kadar çıkmaktadır.

Afro-amerikanlarda ve ailelerinde prostat kanseri öyküsü olan kişilerde 45 yaşından sonra yıllık rektal muayene ile birlikte PSA taraması önerilmektedir. Birinci derece akrabalarında prostat kanseri olan kişiler 40 yaşından itibaren tarama programına alınmalıdır. Diğer bireylerde ise yıllık rektal muayene ve PSA taramasına 50 yaşında başlanmalıdır.

PSA testinin %71 duyarlılığı ve %75 özgünlüğü mevcuttur. 4 ng/mL üstü düzeylerde pozitif prediktif değeri %20-30, 10 ng/mL üstünde ise pozitif prediktif değeri %50'nin üstündedir. PSA düzeyleri metastatik hastalık açısından da yol göstericidir. Tanı anında PSA düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan vakalarda kemik metastazı görülme oranı %2'nin altında olduğu için kemik sintigrafisi ile tarama önerilmemektedir. Yine PSA düzeyi 25 ng/mL'nin altında saptanan vakalarda metastaz beklentisi olmadığı için bilgisayarlı tomografi ile tarama rutinde tavsiye edilmemektedir.

Radikal prostatektomi uygulanan hastalarda PSA takibi önemlidir. Tek yüksek ölçüm olması hemen rekürrensi düşündürmemektedir. Birkaç ölçüm ile PSA artışının gösterilmesi ise rekürren prostat kanseri açısından anlamlıdır.

Serbest PSA oranı, total PSA düzeyi 4-10 ng/mL olan ve/veya ilk biyopsisi negatif gelen fakat malignite şüphesi yüksek olan hastalarda yol göstericidir. Serbest PSA oranı, benign durumlarda yükselirken, prostat kanserinde azalmaktadır. Düşük serbest PSA saptanan vakalarda biyopsi tekrarı konusunda ısrarcı olunmalıdır.

• CA 15-3 ve BR 27.29

CA 15-3, yüksek molekül ağırlıklı, müsin yapıda bir glikoproteindir. Müsin yapıda birçok meme kanseri tümör belirteci vardır. Fakat bunların duyarlılık ve özgünlük durumları dikkate alındığında FDA tarafından sadece CA 15-3 ve BR 27.29 (CA 27.29) metastatik meme kanserinin klinik takibinde onay almıştır.

Metastatik meme kanseri olan hastaların %60-80'inde CA 15-3 düzeyleri yükselmiştir. Bu yüksekliklerin hastanın klinik durumu ve tümör yükü ile korele olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda meme kanserinde tedaviye yanıtın takibinde, progresyon ve regresyon göstergesi olarak bu tümör belirtecinin kullanışlı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. CA 15-3 seri ölçümlerinin özellikle karaciğer ve kemik metastazlarını erken saptamada faydalı olduğu da gösterilmiştir.

BR 27.29, CA 15-3 gibi müsin tip bir tümör belirtecidir. Müsin antijenine (MUC-1) karşı geliştirilen farklı bir antikordur. CA 15-3 ile birlikte böbrek, karaciğer, over ve memenin benign ve malign durumlarında yükselmesine rağmen, meme kanseri ile ilişkisi daha fazladır. BR 27.29'un CA 15-3'e göre duyarlılığının daha fazla, özgünlüğünün ise daha az olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Hem CA 15-3 hem de BR 27.29'un meme kanseri tarama ve tanısında yeri olmamakla birlikte, küratif tedavi sonrası takipte, nükslerin belirlenmesinde, karaciğer ve kemik metastazlarının erken saptanmasında kullanılmaktadır. Avrupa Tümör Markırları Grubu (EGTM), meme kanserinde uzak metastazların araştırılmasında bu iki belirteç dışında CEA kullanımını da önermektedir.

• CA 19-9

Pankreas, safra yolları, kolon ve mide kanserlerinde artabilen, intraselüler bir adezyon molekülüdür. Pankreas adenokarsinomlarında çok yüksek serum düzeylerine ulaşabilir. Pankreatit, siroz, hepatit ve kolestaz gibi benign durumlarda da serum düzeyi yükselebilmektedir. Pozitif prediktif değeri %1'den az olduğu için tarama amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Yine takip ve prognoz belirlemede yeri tartışmalıdır. 1.000 U/mL üstü değerlerde pankreas kanseri (genellikle metastatik) için tanıda yönlendirici olabilmektedir.

• CA 125

CA 125, birçok malignitede ve benign durumda serum düzeyleri yükselmesine karşın, en çok over kanseri ile ilişkilendirilmiş glikoprotein yapıda bir belirteçtir. Tarama ve tanıda bazı özel durumlar dışında kullanımı önerilmemektedir. Tarama için sadece herediter over sendromlarında transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile birlikte kullanımı tavsiye edilmektedir. Tanı için ise sadece postmenopozal kadınlarda diğer tetkiklerle kombine olacak şekilde kullanılabilir. Premenopozal kadınlarda CA 125 yüksekliği daha çok benign nedenlere bağlı olduğu için tanıda kullanımı önerilmemektedir.

CA 125'in over kanserinde hastalık takibi ve prognoz tayininde kullanımı mevcuttur. CA 125 düzeyleri menstrüasyon, gebeliğin üçüncü trimesteri, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyozis, adenomyozis gibi jinekolojik benign durumlarda ayrıca periton, plevra, perikard inflamasyonu, benign assit ve ciddi karaciğer yetmezliğinde de artabilmektedir.

Erken evre endometriyum kanseri taramasında herhangi bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Ancak rekürren endometriyum kanseri hastalarının %60'ında CA 125 düzeyleri yüksek saptandığı için en iyi takip belirteci olarak kabul edilmektedir.

• Alfa-fetoprotein (AFP)

AFP, 1963 yılında hepatoselüler karsinomlu (hepatoma, HCC) fare serumunda saptanan onkofetal bir glikoproteindir. AFP'nin yetişkinlerde normal düzeyi 1-25 ng/mL'dir. Gebeliğin ikinci, üçüncü trimesterinde ve benign karaciğer hastalıklarında serum düzeyleri yüksek olmaktadır. Malign hastalıklardan germ hücreli tümörler ve hepatomada düzeyleri artmaktadır. Germ hücreli tümörlerden endodermal sinüs tümörü ve embriyonal karsinomla ilişkili olduğu bilinmektedir. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde AFP ölçümü, hem evreleme hem de prognoz tayini açısından oldukça değerlidir. Orşiektomi öncesi ve sonrası, tedavi ve takip sırasında AFP düzeyleri diğer tetkiklerle birlikte kullanılmaktadır.

Hepatomalı hastaların %70-90'ında AFP yüksekliği saptanmaktadır. Bazı bireylerde hastalığa rağmen AFP düzeyleri normal olabildiği için hepatomada taramada önerilmemektedir. AFP yükseklik oranının tümör yüküyle orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi yanıtı ve nüks takibinde kullanımı mevcuttur. Serum AFP düzeyinin hasta yaşam süresi ile ilişkisi gösterilmemiştir.

• İnsan koryonik gonadotropini (HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH)

HCG'nin beta subüniği plasenta tarafından sentezlenmektedir. Beta HCG (B-hCG) yüksekliği, gebelik, saf seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler, gestasyonel trofoblastik tümörlerde izlenmektedir. B-hCG, AFP ve laktat dehidrogenaz (LDH) ile birlikte germ hücreli tümörlerin evrelemesi ve değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Orşiektomi sonrası seri ölçümlerle B-hCG ve AFP'nin normalizasyonu takip edilmelidir. Ayrıca tedavi sonrası izlemede B-hCG, AFP ve LDH, görüntüleme yöntemleri (USG vb.) ile kombine olarak kullanılmaktadır.

• Östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR)

Meme kanserinde cerrahi tedavi öncesi ve sonrası (neoadjuvan ve adjuvan) kemoterapi veya hormon tedavisi verilmektedir. Hormon tedavisi kemoterapiye göre daha tolere edilebilir, yan etkisi daha az olan bir tedavi çeşididir. ER ve/veya PR pozitifliği olan hastalarda hormon tedavisi ön plana çıkmaktadır. Bu reseptörlerin pozitifliği meme kanserinde iyi prognoz için öngördürücüdür. Ayrıca bu reseptörler tümörün biyolojik aktivitesini, metastaz yeteneğini göstermede ve hastalığın prognozunu belirlemede yol gösterici olmaktadır. Hücre içi reseptör oldukları için dokuda değerlendirilmektedir. ER pozitif olan hastalarda hormon tedavisine yanıt %55 iken ER negatif olanlarda %8'dir. Hormon tedavisinde ajan olarak tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri veya letrozol gibi aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.

• Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörleri (HER-2/neu, c-erb B2)

Meme, endometriyum, over, mesane, pankreas ve mide kanserli hastalarda tümör dokusundan aşırı salınan bir protoonkojendir. Hormon reseptörleri gibi dokudan tayin edilmektedir. Fakat tümör yükünün çok olduğu hastalarda kanda da yüksek saptanabilmektedir. Meme kanserinde hormon reseptör pozitifliğinin aksine HER-2 pozitifliği kötü prognoz lehinedir. Tanı sırasında

tedaviyi belirlemede önemli bir tümör belirteçidir. HER-2 pozitifliği olan vakaların tedavisinde trastuzumab gibi anti HER-2 ajanlar tercih edilmektedir.

• Nöron spesifik enolaz (NSE)

NSE, küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom ve feokromasitomada tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüks takibinde kullanılan bir tümör belirteçidir. Tarama amacıyla kullanılması önerilmemektedir. Tümör histolojisine ulaşılamayan akciğer kanseri hastalarında kemoterapi planını yönlendirme konusunda yardımcı olabilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi sonrası değerlendirmede NSE düzeyi takibi önerilmektedir.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE KANSER İLİŞKİSİ

Klinikte sık kullanılan tümör belirteçleri ve kullanım alanları aşağıda Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazı tümör belirteçlerinin kullanım alanları

Tümör	Belirteç
Meme	BR 27.29, CA 15-3, CEA, ER/PR, HER-2/neu, CTC
Prostat	PSA, CTC
Kolorektal	CEA, CTC
Karaciğer	AFP
Pankreas	CA 19-9
Kemik	ALP, CTC
Adrenal	Kortizol
Over	CA 125, HCG, AFP
Tiroid	Tiroglobulin, kalsitonin
Paratiroid	PTH
Testis	HCG, AFP, LDH
Pitüiter	FSH, LH, TSH, prolaktin
Hematopoetik (lenfoma, multipl myelom)	B2 mikroglobulin, LDH, M-protein

CTC: dolaşımdaki tümör hücreleri (circulating tumour cells), ALP: alkalen fosfataz, PTH: parathormon, FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, TSH: tiroid stimulan hormon.

Aşağıdaki Tablo 2’de de klinik pratikte sık karşılaşılan bazı kanser tiplerinin tarama, tanı ve takibinde tümör belirteçlerinin kullanımından bahsedilmiştir.

SONUÇ

Tümör belirteçleri, bilinçli bir şekilde kullanıldığında hastalığın tanısı, takibi ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Bilinçsiz, aşırı kullanım durumunda ise gereksiz ileri tetkik yapılmasına neden olarak tanı ve tedavi maliyetini arttırmakta, stres ve psikolojik bozukluklara sebep olmaktadır.

Normal popülasyon için PSA ve bazı yüksek riskli gruplarda kullanılan AFP, CA 125 dışında tümör belirteçleri kanser taramasında kullanılmamalıdır. Nonspesifik semptomları olan hastalarda tümör belirteçleri tanı amaçlı istenmemelidir. Kanser tarama ve tanısında kullanımı kısıtlı olan tümör belirteçleri, doku tanısı olan kanser hastalarında tedavi seçimi, prognoz belirleme, hastalık progresyon takibi ve rekürrenslerin erken tespiti amacıyla kullanılmalıdır. Günümüzde klinik pratikte çok sayıda tümör belirteci mevcuttur. Bu konudaki çalışmalar, bilimin ışığında son hızla devam etmektedir.

Tablo 2. Sık karşılaşılan bazı kanser tiplerinin tarama, tanı ve takibinde tümör belirteçlerinin kullanımı

Kanser tipi	Tarama/erken tespit	Tanı	Evreleme/prognoz	Rekürrens tespiti	Tedavinin izlenmesi	Benign durum
Testis tümörü	*	AFP, hCG, LDH	AFP, hCG, LDH	AFP, hCG, LDH	AFP, hCG, LDH	Sigara içimi, gebelik, diyabet, siroz, hepatit, ensefalit, serebrovasküler olaylar, hemoliz
Prostat kanseri	PSA, dijital rektal muayene	PSA, dijital rektal muayene	PSA	PSA	PSA	Prostatit, benign prostat hiperplazisi, prostat travması
Kolon-rektum kanseri	Gaitada gizli kan (GGK) (>50 yaş) (yüksek riskli grupta genetik test)	*	CEA	CEA	CEA	Sigara içimi, peptik ülser hastalığı, siroz, pankreatit, biliyer obstrüksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı, hipotiroidi
Hepatoselüler karsinom	AFP (yüksek riskli kişiler)	AFP	AFP	AFP	AFP	Sigara içimi, gebelik, siroz, hepatit
Over kanseri	CA 125 (herediter sendromlarda TV-USG ile kombine)	CA 125 (postmenopozal)	CA 125	CA 125	CA 125	Gebelik, menstrüasyon, peritonit, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyozis
Pankreas kanseri	*	CA 19-9 (fizik muayene ve görüntüleme (BT, USG) ile birlikte)	CA 19-9	*	CA 19-9 (görüntüleme ile birlikte palyatif tedavide ya da küratif tedavi sonrası)	Pankreatit, siroz, hepatit, kolestaz
Serviks kanseri	*	SCC-skuamöz hücreli karsinom alt tipinde	SCC-skuamöz hücreli karsinom alt tipinde	SCC-skuamöz hücreli karsinom alt tipinde	SCC-skuamöz hücreli karsinom alt tipinde	Psöriyazis, eritrodermi, atopik dermatit, kronik böbrek hasarı
Plazma hücre diskrazisi	Serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum ve idrar hafif zincir düzeyleri, beta 2 mikroglobulin					
Tiroid kanseri (papiller, foliküler)	*	*	*	Tiroglobulin, tiroglobulin antikorları	Tiroglobulin, tiroglobulin antikorları	Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, subakut tiroidit, sistemik lupus eritematozus, tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi

SCC: skuamöz hücreli karsinom antijeni (squamous cell carcinoma antigen), *önerilen belirteç yok.

KAYNAKLAR

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. N Engl J Med. 1997;337:242-53.
2. Diamandis EP. Tumor markers: Past, present, and future. In: Diamandis EP, Fritsche EP H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, eds. Tumor markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Washington DC: AACCC Press; 2002:3-8.
3. Doherty AP, Bower M, Christmas TJ. The role of tumor markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. Br J Urol. 1997;79:247-52.
4. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer. 2003;39:718-27.
5. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. Ann Clin Biochem. 2004;41:370-7.
6. Gion M, Mione R, Leon AE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. Clin Chem. 1999;45:630-7.
7. Gold P, Freeman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorptions techniques. J Exp Med. 1965;121:439-62.

8. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1456-66.
9. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol.* 2005;23:1596-7.
10. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001;5:145-59.
11. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCharthy WF, et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med.* 1996;335:304-10.
12. Perkins G, Slater E, Sanders G, Prischard J. Serum tumour markers. *Am Fam Physician.* 2003;68(6):1075-82.
13. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer.* 1998;82:1720-5.
14. Semjonow A, Albrecht W, Bialk P, et al. Tumors markers in prostate cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res.* 1999;19:2799-801.
15. Steiber P, Aronsson AC, Bialk P, et al. Tumor markers in Lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res.* 1999;19:2817-9.
16. Trape J, Filella X, Alsina-Donadeu M, et al. Increased plasma concentrations of tumor markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1605e20.

119. BÖLÜM

MİDE VE KOLON KANSERLERİ

Dr. Alper Coşkun, Dr. Türkkân Evrensel

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem, ikinci en sık nonkutanöz kanser bölgesidir. Dünya genelinde gastrointestinal sistem kanserleri ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak varlığını sürdürmektedir. Gastrointestinal sistem kanserleri içinde en sık kolon, ikinci sırada ise mide kanserleri görülmektedir. Hem mide hem de kolon kanserinin etiyolojisinde değiştirilebilir risk faktörlerinin varlığı bu kanserlerde primer korumanın önemini göstermektedir. Sıklıkla ileri evrede tanı konulan mide kanseri ve kolon kanserinde tarama programlarının geliştirilmesi erken tanı imkanı sağlanmasına ve dolayısı ile morbidite ve mortalitenin azalmasına imkan sağlamaktadır.

MİDE KANSERİ

• Epidemiyoloji

Küresel Kanser Gözlemevinin (GCO) 2018 yılında yayınlanan çalışmasında dünya genelinde 782 binden fazla ölümlü sonuçlanan 1 milyondan fazla mide kanseri vakası açıklanmıştır. Bu haliyle mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser konumundadır ve kansere bağlı ölüm nedenlerinde de üçüncü sırada yer almıştır. Son birkaç on yılda Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa’da mide kanseri insidansı azalmaktadır. Bu durumun özellikle beslenme ile ilgili faktörlerin anlaşılması ve zaman içinde geleneksel (turşu, salamura vb.) gıda saklama yöntemlerinden vazgeçilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Fakat özellikle Uzak Doğu olmak üzere dünya genelinde major bir sağlık sorunu olarak etkisini göstermektedir. Doğu Asya, Orta Amerika, Güney Amerika ve Doğu Avrupa’da görülme sıklığı artmaktadır. Japonya’da erkeklerde en sık görülen kanser olarak dikkat çekmektedir. Yeni vaka sayısının en çok olduğu ülke ise Çin olarak göze çarpmaktadır.

• Etiyoloji ve risk faktörleri

Mide kanseri, multifaktöriyel bir hastalıktır. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Çoğu mide kanseri sporadik olarak görülmektedir. Mide kanserlerinin %5-10’u aileseldir ve %1-3’ü herediter kanser sendromları ile ilişkilidir.

Risk faktörleri sigara içimi, “*Helicobacter pylori*” enfeksiyonu, aşırı tuz kullanımı, tütülenmiş yiyecek tüketimi, yoğun alkol kullanımı gibi değiştirilebilir faktörler ve yaş, cinsiyet, ırk, herediter sendromlar gibi değiştirilemeyen faktörlerdir.

• Mide kanserinde herediter predispozan sendromlar

– **Herediter difüz mide kanseri (HDMK):** Genç yaşta, genellikle difüz tip hastalık yapan, otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur. Bu sendromun görüldüğü ailelerde %30-50

oranında tümör süpresör gen CDH1’de mutasyon mevcuttur. Mide kanseri için ortalama tanı yaşı 37’dir. HDMK ailesinde 80 yaş ve öncesinde mide kanseri gelişme riski erkeklerde %67, kadınlarda %83’tür. CDH1 germline mutasyonunu taşıyan 18 ile 40 yaş arası kişilere profilaktik total gastrektomi (D2 lenf nodu disseksiyonu hariç) önerilmektedir. CDH1 mutasyonu olan kadınlarda invazif lobüler kanser riski de artmaktadır

– **Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu):** Kolorektal, endometriyum ve mide kanserleri ile karakterize, otozomal dominant bir sendromdur. Lynch sendromu dört farklı “mismatch” yanlış eşleşme tamir geninden herhangi birinin germline mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu genler MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2’dir. Lynch sendromu hastalarında mide kanseri, endometriyum kanseri sonrası ikinci en sık kolon dışı kanserdir. Bu hastalarda %1-13 oranında, daha çok intestinal tipte ve genç yaşta mide kanseri görülmektedir.

– **Juvenil polipozis sendromu (JPS):** Nadir görülen, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. JPS, SMAD4 veya BMPR1A genlerinin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal kanal boyunca çok sayıda juvenil polip ve artmış gastrointestinal kanser riski ile karakterizedir.

– **Peutz Jeghers sendromu:** Mukokutanöz pigmentasyon, gastrointestinal polipozis ve artmış gastrointestinal kanser riski ile karakterize bir sendromdur. STK11 tümör süpresör geninde germline mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant geçişlidir. Hayat boyu mide kanseri gelişme riski %29’dur.

– **Familiyal adenomatöz polipozis (FAP):** Adenomatöz polipozis coli (APC) geninde gelişen mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Adenomatöz polip zemininde erken yaşta gelişen kolorektal kanserler ile karakterizedir. Mide, en sık kolon dışı tutulum yerlerinden biridir. Bu sendromda hayat boyu %1-2 oranında mide kanseri gelişme riski mevcuttur. FAP tanılı bireylerde mide kanserine yönelik spesifik tarama yapılmasını destekleyen net bir kanıt yoktur. Mide ve duodenum kanseri riski nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda mide polipi saptanırsa ve endoskopik olarak çıkarılamıyorsa gastrektomi seçeneği düşünülmelidir.

“*Helicobacter pylori*” enfeksiyonu, infantil dönem veya çocukluk döneminde başlamakta ve uzun bir latent periyotla, birkaç on yıl sonrasında hastalarda mide kanserine neden olmaktadır. Bu aradaki süreçte “Correa kaskadı” denilen bir sıra histolojik lezyon gelişmektedir. Sırayla önce nonatrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit, komplet tip intestinal metaplazi, inkomplet tip intestinal metaplazi ve displazi ortaya çıkmaktadır.

• Tarama

Riskli bireylerde endoskopik takip yapılması kanserin erken evrede tanınmasına, operabilite imkanı ile daha yüksek oranda kür olmasına imkan sağlamaktadır. 10 yıllık izlemde prekanseröz lezyonlardan atrofik gastritin %0.8, intestinal metaplazinin %1.8, düşük dereceli displazinin %4 ve yüksek dereceli displazinin %33 oranında mide kanserine dönüşme riski olduğu gösterilmiştir.

• Tanı

Mide kanseri hastaları erken dönemde asemptomatik olabilir ya da nonspesifik semptomlar verebilmektedir. Spesifik semptomlar ortaya çıktığında hastalık ileri evreye ulaşmış ya da

metastaz yapmış olabilmektedir. Mide kanserinde görülebilecek semptomlar; hazımsızlık, karın ağrısı, göğüs ağrısı, karında rahatsızlık hissi, iştah kaybı, halsizlik, güçsüzlük, yemek sonrası şişkinlik, bulantı, kusma, kilo kaybı, yutma güçlüğü olarak sayılabilir. Karın ağrısı, kilo kaybı şikayetlerinin eşlik ettiği, daha önce mide ülseri öyküsü olan hastalarda veya üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve radyografik görüntülemelerde (bilgisayarlı tomografi, baryumlu grafi vb.) bulgular saptanan hastalarda mide kanseri tanısı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Difüz tip mide kanserinin genç erişkin yaşta görülebileceği bilgisinden hareketle bu yaş grubunda inatçı dispepsi yakınmalarında ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Mide kanseri tanısı üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesi sonucu konmaktadır.

• Sınıflama

Mide kanserleri tutulum yerlerine göre (anatomik) 3 ayrı gruba ayrılmaktadır. Bunlar proksimal (kardiya), median (korpus) ve distal (antral) şeklindedir. Son yıllarda kardiya tutulumu olan kanser vakaları artarken, antral kanserli hasta sayılarında oran olarak azalma olduğu görülmektedir.

Lauren sınıflamasına göre mide kanserleri, intestinal tip ve difüz tip olarak ikiye ayrılmaktadır. İntestinal tip, midedeki prekanseröz lezyonlardan yıllar içinde gelişen, ileri yaşta ve erkeklerde daha sık görülen, diyet gibi çevresel faktörlerle ilişkili, prognozu görece daha iyi olan sınıfı oluşturmaktadır. Difüz tip ise gençlerde ve kadınlarda daha sık görülen, etiyojide genetik faktörlerin daha önemli olduğu, kötü prognozlu olan grubu oluşturmaktadır.

• Tedavi

Mide kanseri erken evrede tanı alırsa operabilite imkanı mevcuttur ve tedavi ile kür şansı olabilmektedir. Fakat hastaların büyük bir çoğunluğu lokal ileri ya da metastatik hastalık döneminde tanı almaktadır. Mide kanseri tedavisinde hastalığın evresine göre cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, radyoterapi tedavi seçenekleri tercih edilebilmektedir.

KOLOREKTAL KANSER

• Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) GLOBOCAN veri tabanına göre kolorektal kanserler, dünyada erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci en sık tanı konulan kanser çeşidi olarak belirtilmiştir. Dünyada her yıl yaklaşık 1.5 milyon yeni vaka tanı almaktadır ve 850 bini ölümlle sonuçlanmaktadır. Kolorektal kanserin sık görüldüğü yerler Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika iken nadir görüldüğü yerler Afrika, Orta Asya ve Güney Asya'dır. Bu farklılıklarının en önemli sebebinin diyet faktörü olduğu düşünülmektedir. Kolorektal kanserlerde erkeklerde hem yeni vaka sayısı hem de kansere bağlı mortalite kadınlara göre daha yüksektir. Son yıllarda 65 yaş üstü bireylerde kolorektal kanser insidansı azalmaktadır. Diğer yandan retrospektif bir çalışmada özellikle 50 yaş altı popülasyonda kolorektal kanser insidansının arttığı gösterilmiştir. Genç bireylerdeki bu artışın nedeni net olarak bilinmemektedir. Yaşlılarda gelişen kolorektal kansere göre gençlerde görülen hastalığın klinikopatolojik ve genetik özelliklerinin farklı olabileceği düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde, ortalama risk

altındaki bireylerde yaşam boyu kolorektal kanser gelişme ihtimali %4 civarındadır. Son birkaç on yılda kolorektal kansere bağlı mortalitede ciddi azalmalar gözlenmiştir. Bu gelişmelerde kanser önleme çalışmalarının, erken tanı amaçlı tarama programlarının ve daha iyi, yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasının yeri çok önemlidir.

• Etiyoloji ve risk faktörleri

Kolorektal kanser, multifaktöriyel bir hastalıktır. Çevresel ve genetik faktörler hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Kolorektal kanserler genellikle sporadiktir. %20 oranında ailesel hastalık öyküsü belirlenmiştir. %5 kadarı da herediter sendromlarla (FAP, Lynch sendromu vb.) ilişkilidir.

Kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleri; diyet (özellikle hayvansal yağlar, kırmızı et, alkol, batı tipi beslenme), herediter sendromlar (FAP, Lynch sendromu), ailede birinci derece akrabalarda kolorektal kanser öyküsü, adenomatöz polip varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı, *Streptococcus Bovis* bakteriyemisi, ureterosigmoidostomi, diabetes mellitus, insülin direnci, metabolik sendrom, obezite, fiziksel inaktivite, sigara ve tütün içimi, batin içi radyoterapi öyküsü, akromegali, böbrek transplantasyonu, kolesistektomi öyküsü olarak kabul edilmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey, kolorektal kanser riskinde %30'a varan artışa sebep olmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeyi olan gruplarda olguların çoğunda sigara içimi, obezite, fiziksel inaktivite, batı tipi beslenme gibi değiştirilebilir risk faktörleri mevcuttur. Bu nedenle davranış değişiklikleri kolorektal kanseri önlemede oldukça önemlidir.

FAP, kolonda binlerce adenomatöz poliple karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur. Aile öyküsü olmayanlarda nadiren spontan mutasyon sonucu ortaya çıkabilmektedir. Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe FAP (AFAP) alt tiplerinde de kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. Tipik FAP'ta semptomlar genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Hastalar 25 yaşına geldiğinde kolon polipleri yaygın ve belirgin hale gelmektedir. Polipozis tedavi edilmezse 45 yaş altında hastaların %90'ında kolorektal kanser gelişmiş olmaktadır. AFAP'ta ise yine yüksek olan kolorektal kanser riski ile birlikte daha az polip ve adenom görülmektedir. Ayrıca kanser tanısı da daha ileri yaşta konmaktadır. FAP'ta proktosigmoidoskopi tarama prosedürü olarak yeterlidir. Çünkü anüsten çekuma kadar poliplerin yayılımı homojen dağılmaktadır. Kolonoskopi daha invazif ve daha maliyetli olduğu için tercih edilmemelidir. FAP'ta kolektomi primer tedavi ve korunma yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Lynch sendromu, en az biri 50 yaşından önce tanı almış, üç ya da daha fazla bireyde ve en az iki nesilde aile öyküsünün olduğu, otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Daha çok proksimal kolonda tutulumun görüldüğü gösterilmiştir. Sporadik vakalara göre Lynch sendromlu kişilerde görülen proksimal kolon tümörleri daha iyi prognozludur. Bu ailelerde genellikle birden fazla primer kanserin olduğu kişiler bulunmaktadır. Bu sendromda özellikle kadınlarda kolorektal kanserin over ve endometriyum kanseri ile ilişkisi mevcuttur. Bu nedenle kadınlarda kolorektal taramanın yanında pelvik muayene ve pelvik ultrasonografi takibi de önerilmektedir.

Ülseratif kolit ve kolorektal kanser arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Ülseratif kolit tanısı sonrası ilk 10 yılda kolorektal kanser gelişme riski düşükken, sonrasında her yıl %0.5-1'lik risk artışı görülmektedir. Pankolit varlığında sağlıklı popülasyona göre 5-15 kat kolorektal kanser

riski artmıştır. Primer sklerozan kolanjit varlığında bu risk daha da artmaktadır. Pankolit varlığında Crohn hastalığında da kolorektal kanser riskinde artış olmaktadır.

• Primer korunma

Kolorektal kanserden korunmada diyet ve fiziksel aktivite çok önemlidir. Diyette kırmızı et, işlenmiş et, hayvansal yağ, alkol ve “fast food” beslenmeden uzak durulmalı, yüksek lifli gıdalar, balık ve kahve tüketilmelidir.

En etkili kemopreventif ajan sınıfı, prostoglandin sentezinin inhibe ederek hücre çoğalmasını baskıladığı düşünülen aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardır (NSAİİ). Bu ilaçların düzenli kullanımı kolorektal polip, adenom ve kanser gelişme riskini azaltmakta ve kanser ilişkili ölüm riskini düşürmektedir. Folik asit, kalsiyum takviyelerinin ve kadınlarda östrojen replasman tedavisinin kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir.

Yapılmış bazı prospektif çalışmalarda vitamin D eksikliğinin artmış kolorektal kanser insidansı ile, vitamin D takviyesinin ise azalmış kolorektal kanser insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bazı çalışmalarda kolorektal kanser tanısı almış hastalarda vitamin D takviyesi yapılmasının sağkalıma etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

• Tarama

Kolorektal kanser taramasında gaitada gizli kan aranması gibi gaita bazlı tetkikler, endoskopi ile direkt görüntüleme ve radyolojik yöntemler (bilgisayarlı tomografi, baryumlu grafi vb.) kullanılmaktadır. Endoskopi ile taramada kolonoskopi, sigmoidoskopi ve kolon kapsül endoskopi tercih edilebilmektedir. Bu yöntemlerin birbirlerine karşı farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Endoskopik yöntemlerde alınan biyopsiler, tarama sırasında farkedilen lezyonlardan histopatolojik tanı imkanı sağlamaktadır.

Gaita bazlı tetkiklerde pozitiflik ve/veya anormal bir bulgu saptandığı zaman konfirmasyon için aynı testin ikinci kez yapılması uygun değildir. Bu durumda vakit kaybetmeden (üç ay içerisinde) kolon polipleri ve kolorektal kanser açısından kolonoskopi ile tanısal değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS), ortalama riske sahip bireylerde taramaya 45 yaşında başlanmasını önermektedir. Kılavuzlarda farklı test seçenekleri sunulmaktadır. Bunlar; her 10 yılda bir kolonoskopi, her 5 yılda bir sanal kolonoskopi, her 5 yılda bir sigmoidoskopi, yıllık yüksek sensitiviteye sahip gaitada gizli kan testi, 3 yılda birçok hedefli fekal DNA testidir. Tarama testlerinden birinin pozitifliği durumunda mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır.

Yüksek riskli popülasyonu oluşturan grubu; kolorektal kanser ve/veya kolon polipi öyküsü olan kişiler, FAP, Lynch gibi herediter sendromu olan aileler, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, çocukluk çağında batın bölgesine radyoterapi maruziyeti olanlar ve ailesinde kolorektal kanser ve/veya kolon polipleri öyküsü olan bireyler oluşturmaktadır. Bu grupta kolorektal kanser taramasına daha erken yaşta başlanmalı ve sıklığı arttırılmalıdır.

• Tanı

Kolorektal kanserler klinikte üç şekilde prezente olmaktadır. Birincisi hastalarda kolorektal kanseri düşündürecek semptom ve bulguların olması, ikincisi asemptomatik bireylerde rutin taramalar sırasında bulguların ortaya çıkması, üçüncüsü de intestinal obstrüksiyon, perforasyon gibi acil durumların oluşmasıdır.

29 binden fazla hastanın değerlendirildiği retrospektif, kohort bir çalışmada kolorektal kanser tanılı hastaların %74'ünde dışkılama alışkanlığında değişiklik, %51'inde parlak kırmızı renkli kanama (hematokezya) ile birliktelik gösteren dışkılama değişiklikleri, %24.5'inde rektal dolgunluk hissi, %12.5'inde karında ele gelen kitle ve %9.6'sında demir eksikliği anemisi olduğu belirtilmiştir. Dışkılama alışkanlığında değişiklikler daha çok sol kolon tümörlerinde görülmekte iken hematokezya daha çok sağ kolon tümörlerinde izlenmektedir. Demir eksikliği anemisi de yine sağ kolon tümörlerinde daha çok görülmektedir.

Kolorektal kanserde altın standart tanı yöntemi total kolonoskopidir. Tanı ve tedavi (polip eksizyonu) amaçlı kullanılabilir. Eş zamanlı (senkron) kolon malignitelerinin değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır. Kolorektal kanserlerde lezyonlar genellikle mukozadan köken alıp lümeneye doğru büyüme eğilimindedir. Çoğunlukla ekzofitik, polipoid yapıdadır. Nadir olarak düz ya da baskılanmış yapıda olabilmektedir. Bu tarz lezyonlarda da kolonoskopi diğer radyolojik yöntemlere göre üstündür.

Kolorektal bölgenin malign tümörlerinin %90'ını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Daha az sıklıkla nöroendokrin tümörler, lenfomalar görülmektedir. Kolorektal kanserler anatomik yerleşimine göre en sık rektum, ikinci sıklıkta ise sigmoid kolonda görülmektedir. En nadir görüldüğü anatomik bölge ise appendikstir.

• Tedavi

Kolorektal kanserlerin tek küratif tedavisi çoğu malignitede olduğu gibi cerrahidir. Evre 1, 2 ve 3 kanseri olan hastalarda cerrahi şansı mevcuttur. Kolorektal kanserde eğer tamamı çıkarılabilecekse metastaz cerrahisi de sağkalımı arttıran önemli bir yaklaşımdır. Hasta bazında uygunluğu değerlendirilmelidir. Tümör cerrahisi yapılırken primer tümör ve çevre lenf nodlarının temiz bir cerrahi sınır bırakılarak çıkarılması gerekmektedir. Radyoterapi rektal kanserde sıklıkla cerrahi öncesi tümör boyutunu küçültmek ve tümör evresini azaltmak için uygulanmaktadır.

Kemoterapi ise radyoterapi ile eş zamanlı cerrahi öncesinde (neoadjuvan tedavi) ya da bazı evre 2 ve tüm evre 3 kanserlerde cerrahi sonrası (adjuvan tedavi) kullanılmaktadır. Kolorektal kanserli hastaların %50-60'ının tanı anında metastazı mevcuttur (Evre 4). Evre 4 hastalıkta kanser tedavisinin temelini sistemik kemoterapi oluşturmaktadır. Kanser biyolojisindeki gelişmelere paralel olarak kolon kanserinde de hedefe yönelik tedavi ajanları, immünoterapi ve kemoterapi yanı sıra kullanılmaktadır. K-N RAS mutant hastalarda kemoterapi yanında antianjiyojenik monoklonal antikorlar, RAS wild hastalarda anti-EGFR monoklonal antikorları kullanılmaktadır. İmmünoterapi özellikle defektif tamir genleri (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) varlığında etkili olmaktadır. Bunun dışında BRAF mutasyonu, NTRK mutasyonlarında oral tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir.

SONUÇ

Mide kanseri ve kolorektal kanser, günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken dönemde tanı alan hastalarda kür şansı daha yüksek ve sağkalım süresi daha uzunken, geç tanı alan hastalarda tedavi başarısı ve sağkalım daha düşüktür. Bu nedenle tarama programlarının geliştirilmesi, diyet ve egzersiz gibi primer koruma konusunda bireylerin teşvik edilmesi, yeni tanı ve tedavi yöntemleri konusunda çalışmalara devam edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Autier P, Boniol M, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.
2. Bailey CE, Hu CY, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015;150(1):17-22.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
4. de Vries AC, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134(4):945-52.
5. Doubeni CA, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer.* 2012;119:467-9.
6. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut.* 2004;53:775-8.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
8. Hebbard PC, Macmillan A, et al. Prophylactic Total Gastrectomy (PTG) for Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC): The Newfoundland Experience with 23 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1890-5.
9. Karimi P, Islami F, et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13.
10. Lewis C, et al. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1655-61.
11. Lindor NM, McMaster ML, et al. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes - Second Edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008:1-93.
12. Ng K, Meyerhardt JA, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2984-91.
13. Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7.
14. Thompson MR, O'Leary DP, et al. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg.* 2017;104(10):1393.
15. Urashima M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(14):1361-9.
16. Van Cutsem E, Nordlinger B, et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2212-21.
17. West NP, et al. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J Clin Oncol.* 2010;28:272-8.

18. Win AK, Lindor NM, et al. Risks of Primary Extracolonic Cancers Following Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1363-72.
19. Wolf AMD, Fontham ETH, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.
20. Zhao JK, Wu M, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:357-64.

120. BÖLÜM

MEME KANSERİ

Dr. Türkkkan Evrensel

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Meme kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanserdir. Ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı 2017 istatistik verilerine göre 100.000’de 47.7’dir. İnsidansı yüksek gelir grubuna dahil ülkelerde en yüksek, Orta-Güney Afrika’da ve Asya’da en düşük seviyededir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek insidans bölgesine göç edenlerde ikinci kuşaktan itibaren giderek artmakta olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle obesite, yüksek yağ tüketimi gibi beslenme özelliklerinin yanı sıra, menarş yaşı, emzirme süresi, geç doğum, az sayıda doğum gibi sanayi toplumlarında değişen yaşam koşullarının etkilediği hormonal faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Çevresel faktörleri bilmek ve bunları değiştirmek kadınlarda en sık görülen meme kanserini önlemek açısından son derecede önemlidir.

MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

• Ailesel risk faktörü

Meme kanseri riskini arttırdığı bilinen faktörlerin çoğu çevreseldir. Yaklaşık %20’lik bir risk bölümünü ise herediter risk faktörleri oluşturur.

– **Ailesel faktörler:** Meme kanserinde aile öyküsünün önemi uzun süreden beri bilinen bir gerçektir. Meme kanseri tanısı konulan hastaların büyük çoğunluğunda aile hikayesi olmamakla birlikte %5-10 hastada aile öyküsüne rastlanmaktadır. Aile öyküsü riski, 1.5 ila 3 kat arasında arttırır. Risk artışı anne ve kızkardeşte meme kanseri olması ile başlamaktadır. Meme kanseri olan birinci derecede aile üyesi sayısı arttıkça risk oranı da artar. Örneğin; birinci derece akrabadan bir kişi meme kanseri ise risk 2 kat, birinci dereceden iki akrabada meme kanseri varsa risk 3 kat artar, ancak görülme yaşı da risk artışında önemlidir. Örneğin, 70 yaşlarında meme kanseri olan bir kadının kızlarında risk artışı düşük olmaktadır.

– Herediter mutasyon ve meme kanseri riski

BRCA (breast cancer susceptibility genes) 1 ve 2’de meydana gelen mutasyonların meme kanseri ve over kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Tüm meme kanseri olguları dikkate alındığında %5-10’luk küçük bir grupta etkilidir. Bu mutasyonlar otozomal dominant karakterde olup değişik oranlı penetransa sahiptir. Bu durum, BRCA1-2 mutasyonu taşıyıcılarında yaşam boyu riskin değişken olmasına yol açmaktadır. BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında, yaşam boyu meme kanseri riski %26-85 oranında görülmektedir. BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri riski %16-63’tür. BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında ise %10-27 oranında görülmektedir. BRCA 1 ve 2 genlerinde yüzlerce değişik mutasyon mevcuttur ve değişik oranda meme kanseri riskini arttırmırlar. Meme kanseri fenotipi daha çok 50 yaş altında, bilateral olma eğiliminde ve ER, PR HER2 negatif tipte olmakla birlikte farklı özellikte

olanlara da rastlanmaktadır. BRCA1 ve 2 için yüzlerce değişik mutasyon örneği vardır ve risk oranları farklıdır. Meme kanseri dışında BRCA1 ve 2 mutasyonu taşıyanlarda prostat kanseri, erkek meme kanseri, melanoma ve gastrik kanser riski artmaktadır.

BRCA dışında giderek sayıları giderek artan yüksek penetranslı P53, PTEN, CDH1 gibi genler, orta penetranslı daha düşük oranda risk oluşturan CHEK2, PALB2, ATM, BRIP1 ve düşük penetranslı FGFR2, TOX3, LSP1 gibi genler de herediter gen analizi panelinde yer almaktadır. Yeni tanı konulan 60 yaş altı meme kanserlerinde genetik danışmanlık ve herediter gen paneli analizi hem hastada planlanacak korucuyu cerrahi işlemler (profilaktik mastektomi, histerektomi-bilateral salpingoofektomi) hem de ailenin riskli yakınlarının taranması amacıyla önem taşımaktadır.

• Yaş

Artan yaşla birlikte meme kanseri riski de artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri “Survelians epidemiology and End Results 2013-2015” verilerine göre 50-59 yaşları arasında risk: %2.4 (42 kadında 1) iken 60-69 yaşları arasında risk %3.5 (28 kadında bir), 70 yaş üstünde risk %7 (14 kadında 1), tüm yaşam boyunca risk %12.9 (8 kadında 1) görülmektedir. Ülkemizde 50 yaş altı meme kanseri oranı yaklaşık %50’dir ve batı toplumlarından daha yüksek oranda görülmektedir. Bu gerçekten hareketle meme kanseri taramaları 40 yaşından itibaren başlatılmıştır.

• Cins

Meme kanseri bir kadın hastalığı gibi değerlendirilmekle birlikte erkekte de görülmektedir. Ancak bu oran tüm meme kanserlerinin %1’i gibi düşük bir orandadır.

• Irk

Beyaz ırk diğer ırklara göre daha yüksek meme kanseri oranına sahiptir, ancak 40 yaş altı üçlü negatif meme kanseri Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir. Afrika ve Uzak Doğu toplumlarında meme kanseri oranı Batı Avrupa ve Amerika’ya göre daha düşük orandadır.

• Obesite

Vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzeri postmenopozal kadınlarda özellikle östrojen pozitif meme kanseri riski artmıştır. Obezitenin çevre yağ dokusu kaynaklı östrojen miktarının artması ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

• Benign meme hastalıkları

Proliferasyon ve atipi içeren benign lezyonlarda risk artmış görülmektedir.

• Dens meme yapısı

Meme yapısı daha çok glandüler doku ve bağ dokudan ibarettir. Yağ dokusu daha azdır. Bu durum özellikle mamografik incelemelerde erken tanı belirtilerinin gizlenmesine yol açmakla birlikte meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu hasta grubunda meme ultrasonografisi ve meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile takip ve tarama daha uygun bir seçenektir.

- **Hormonal faktörler**

Premenopozal dönemde kanda artmış östrojen miktarı yüksek risk ile ilişkilidir. Menopozal durumunda östrojen ve progesteron kombine replasman tedavisi ER pozitif meme kanseri riskini artırır. Oral kontraseptifler geçici olarak meme kanseri riskini artırır. Bu durum kullanma süresi arttıkça daha belirgin hale gelir. Kullanımı kesildikten sonra 2-5 yıl içinde risk normale iner.

- **Reproduktif faktörler**

– **Erken menarş geç menapoz:** 13 yaş ve altında menarş yaşı olanlar, 15 yaş ve üstünde olanlara göre artmış risk taşırlar. Bazı çalışmalarda her bir yıl gecikmenin riski %5 azalttığı bildirilmiştir. Gecikmiş menapozda risk artışına neden olmaktadır.

– **Nulliparite:** Hiç doğurmamış olmak riski artırır, ancak tamamlanmış gebelikler riski azaltmaktadır. Doğum sayısının artması yine riski azaltan bir faktördür. İlk gebeliği 20 yaş civarında olanlarda, ilk gebeliği 35 yaş üstü olanlara göre yaşam boyu riskte %20 azalma görülmektedir. Nullipar olanlarda risk 35 yaş ve üstünde doğum yapanlarla benzer düzeydedir. İn vitro fertilizasyon uygulamaları meme kanseri riskini arttırmamış görünmektedir.

- **Meme kanseri geçirmiş olmak**

Aynı meme ve diğer memede risk artışı vardır.

- **Alkol ve sigara**

Sigara konusunda çalışmalar homojen olmasada çoğu çalışmada risk (RR: 1.1) hafifçe artmış bulunmaktadır. Alkol günde düzenli olarak 10 g ve üzerine tüketimlerde risk artmaktadır. Alkol miktarı arttıkça risk artışı da artmaktadır.

- **Terapötik radyasyon**

Tedavi amacı ile mediasten bölgesine özellikle puberte öncesi radyoterapi uygulananlar da risk artmaktadır.

YÜKSEK RİSKLİ HASTA

Tanımı konusunda netlik olmasada BRCA 1-2 mutasyonu taşıyanlar, aile öyküsü olanlar tartışmasız bir şekilde normal popülasyona oranla yüksek riskli olarak değerlendirilir. Hodgkin hastalığı nedeniyle mediastene radyoterapi alanlar, lobüler karsinoma insitu tanısı alanlar, atipik hiperplazi tanısı alanlar da yüksek riskli gruba girer. Reproduktif faktörler de risk açısından daha az oranda etkiler. Riskli hastanın belirlenmesi erken tanı, tanı yöntemleri ve takip ve risk azaltıcı yaklaşımları kullanma açısından önemlidir. Risk durumunu nümerik olarak belirlemek amacıyla çeşitli modeller tanımlanmıştır. En sık kullanılan yöntemlerden biri Gail modelidir. Yüksek riskli hastalarda kemoprevansiyon çalışmalarında daha çok bu model kullanılmıştır. Yüksek risk hesaplanan hastalara tamoksifen ile 5 yıl süre ile tedavi uygulanmış ve plaseboya göre meme kanseri oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.

RİSKİN AZALTILMASI

• Cerrahi ve tıbbi

Hereditör yüksek penetranslı gen mutasyonu taşıyanlar ya da risk modelleri ile yüksek risk hesaplanan kadınlar profilaktik mastektomi ile risk azaltıcı cerrahiye aday hastalardır. Yine yüksek risk taşıyan hastalara postmenopoz statusta aromataz inhibitörü ile premenopozal ve postmenopozal hastalara ise tamoksifen ile kemoprevansiyon uygulanabilir.

– Emzirme

Emzirme yapılan araştırmalarda riski azaltmıştır. 12 ay süre ile emzirmenin riski %4.3 azalttığı hesaplanmıştır. Muhtemel mekanizmanın ovulasyonun başlamasının ertelenmesi olduğu düşünülmektedir.

– Fiziksel aktivite

Yüksek fiziksel aktivite gösteren kadınlarda meme kanseri riski daha düşük olmaktadır. Meme kanseri tedavisi sonrası hastalığın ilk nüksünün görülmesine kadar olan sürenin, düzenli fizik aktivite yapan kadınlarda daha uzun olduğu bulunmuştur yani nüks engellenebilmektedir. Egzersizin bu etkisi kilo kontrolünden çok serum östrojen, insülin ve insülin like growth faktör 1 düzeylerinin düşmesi ile ilgilidir. Egzersiz yararı premenopoz ve postmenopozda hem hafif hem de yoğun egzersiz gruplarında benzer bulunmuştur.

– Kilo verme

Uzun takipli araştırmalarda 10 kg ve üzeri ya da mevcut kilonun %5 ve fazlasını verenlerde meme kanseri riski azalmıştır.

– Diyet

Sebze, meyve, balık ve zeytinyağının bol tüketildiği Akdeniz diyetinde riskin azaldığını gösteren veriler olmakla birlikte istatistik anlamı güçlü değildir. Nütrisyonel çalışmalarda zorluklarda dikkate alınmalıdır.

ERKEN TANI VE TARAMA

Tarama kanserin klinik belirti vermeden önceki erken dönemde tanınması için yapılan tetkiklerdir. Meme kanserinde tarama meme kanserinden ölüm oranlarını azaltmıştır. Bu etki yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, 50-59 yaşlarında meme kanseri ölüm oranı %14 azalırken, 60-69 yaşları arasında %32 oranında azalır. 40-49 yaşları arasında etki azalmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri Kanser Derneği 40 yaşında taramaya başlatmakta, 45-54 yaş arası yılda bir, daha sonra genel sağlık durumu iyi olduğu sürece iki yılda bir devamını önermektedir. Ülkemizde 50 yaş altı meme kanseri oranı batı toplumlarından daha yüksek olduğundan T.C. Sağlık Bakanlığı 40 yaşından itibaren 2 yılda bir, 50 yaşından sonra 70 yaşına kadar yılda bir mamografik tarama önermektedir.

Dens meme, BRCA1-2 taşıyıcılığı, mediyastene radyoterapi gibi yüksek riskli mamografinin teknik olarak yetersiz kaldığı hastalarda ise 2-30 yaşlarında başlanarak yılda iki kez meme muayenesi eşliğinde mamografi ve meme MRG tetkikleri ile taranır.

Tarama programlarının anksiyete, yanlış pozitif lezyon, gereksiz biyopsi gibi olumsuz yanları olduğu söylenebilir, ancak meme kanserinden ölüm oranını azaltan tek yöntem taramadır. Kendi kendine meme muayenesi özellikle tarama programını tam uygulayamayan ülkelerde, henüz ölüm oranını azalttığı gösterilememiş olmakla birlikte önerilen bir yöntemdir. İki mamografi arasında gelişebilecek meme kanserinin tanınmasını sağlar. Kadının memesini

tanınmasını ve oluşabilecek değişikliklerin erken tanınmasını sağlar. Premenopozal kadınlarda menstrüasyon sonrası ilk hafta içinde, postmenopozal kadınlarda ise her ay belirlenecek bir günde düzenli olarak tarif edildiği biçimde yapılmalıdır.

BELİRTİLER

Meme görülebilen bir organdır ve meme kanseri belirtileri oldukça fazladır. Cilt üzerindeki tüm değişiklikler değerlendirilmelidir. Meme cildinin ödemle kalınlaşmış tüy diplerinin belirgin hale geldiği duruma portakal kabuğu belirtisi denir. Meme lenfatiklerinde tümör invazyonu nedeniyle oluşur. Meme cildinde egzema benzeri kızarıklık ve pullanma, cilt tutulumu yapan kanserin belirtisi olabilir. Memede kitle ele gelmesi mutlaka kanser tanısını akla getirmelidir. Kanser genelde ağrısız, mobil ya da immobil, kenarı düzensiz kitleler oluşturur, ancak zaman zaman ağırlı kitlelerinde kanser tanısı aldığı vakalar görülmektedir. Meme cildinde ülser, meme başında içeri çökme, meme başından kanlı akıntı kanser tanısını akla getirmelidir. Bazı kadınlarda doğuştan genelde iki taraflı meme başında içeri çekilme görülebilir, ancak sonradan gelişen bu belirti kanser olasılığını akla getirmelidir. Yine meme başından kanlı akıntı benign bir sebebe bağlı olabilir ancak kanser ekarte edilmelidir. Tüm meme cildinin kızarıklık, hassas ve lokal ısı artışının eşlik ettiği ve inflamatuvar meme kanseri adı verilen bir klinik antite vardır. Özellikle gebe ve doğum sonrası dönemlerde mastit ile karıştırılır. Bu durum tanının gecikmesine yol açar. Meme muayenesi sırasında aksilla, supraklaviküler bölge, infraklaviküler bölge lenf nodu, kitle, cilt tutulumu açısından değerlendirilmelidir (Resim 1-5, Dr. Türkkan Evrensel arşivi).



Resim 1. Meme cildinde ülserovejetan kitle.



Resim 2. Meme cildinde subkutan metastatik nodüller.



Resim 3. Meme başı çekilmesi ve cilde infiltrate kanser.



Resim 4. İnflamatuvar meme kanseri.



Resim 5. Meme başı çevresi egzema benzeri lezyonlar.

TANI VE BİYOPSİ

Mamografi ya da klinik olarak şüpheli lezyonlara kesici iğne biopsisi yapılmalıdır. Meme kanseri alt tipi ve östrojen, progesteron, HER2, KI67 gibi prognostik ve prediktif faktörleri belirlemek için doku örneğine ihtiyaç vardır, ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli olmamaktadır. Meme MRG tanı konusunda sensitivitesi (%88.1) mamografiden daha duyarlı olmakla birlikte sensitivitesi (%67.7) daha düşüktür. Bu nedenle dens meme yapısında ya da belirgin kitle yapısı diğer yöntemlerle görüntülenemeyen tümörlerde kullanılmaktadır.

TEDAVİ PLANI

Tanısı patolojik olarak konulan, alt tipi belirlenen ve ER PR HER2 gibi prognostik ve prediktif faktörleri tanılanan hastalar radyolojik yöntemlerle evrenir. Evrelemede aksilla ve uzak metastaz varlığı değerlendirilerek yapılır. Evrelemede belirli aralıklarla güncellenen TNM sistemi kullanılmaktadır.

Erken evre, lokal ileri ve metastatik hastalıkta tedavi sıralaması değişmektedir. Erken evre meme kanserinde luminal A alt tipinde ilk seçenek cerrahi olmaktadır. Cerrahi teknikler zaman içinde gelişmiş ve meme koruyucu teknikler kullanılarak organ bütünlüğü korunmuştur. Bu yaklaşım ile tedavi başarısı değişmeksizin meme korunduğu için psikolojik ve kozmetik olarak çok daha olumlu etkileri olmuştur. Yine aksiller cerrahi yaklaşımında zamanla değişmiş aksillanın klinik olarak pozitif olmadığı olgularda sentinel lenf nodu tekniği ile çok sayıda lenf nodu çıkarılması terk edilmiştir. Bu sayede tedavide başarı değişmeksizin lenfödem ve diğer morbiditelerin önüne geçilebilmiştir.

Erken evre meme kanseri luminal A kategorisinde sınıflanan tümör 1-3 cm, aksilla negatif ER-PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 %20'nin altında olan hastalarda cerrahi sonrası klinik ve patolojik özellikler sistemik tedavi kararı için her zaman yeterli olmamaktadır. Erken evrede olan bu hastaların bazıları kemoterapi almadığı takdirde nüks etmektedir. Bu hasta grubunu belirlemek için yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastaları belirleyen bazı gen grupları tespit edilmiştir. Bu durum genomik profil analizi ile tespit edilerek risk durumu belirlenebilmekte ve tedavi kararı ihtiyaca göre belirlenebilmektedir. Günümüzde NCCN onaylı genomik testler Tablo 1'de listelenmiştir. Kemoterapi alsın ya da almasın ER PR pozitif erken evre hastalar 5 ila 10 yıl arasında endokrin tedavi alacaktır. Sık kullanılan endokrin tedavi ajanları Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 1. NCCN (Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Birliği) onaylı genetik profil testleri

Testin adı	Öneri düzeyi
21 gen OncotypeDX	1
70 gen MammoPrint	1
50 gen Prosigna	2A
12 gen Endopredict	2A
Breast Cancer Index (BCI)	2A

Öneri düzeyi 1: yüksek derecede veriye dayanır. Öneri düzeyi 2A: düşük derecede veriye dayanır, ancak kullanımı uygun bulunmuştur.

Tablo 2. Endokrin tedavi ajanları

Antiöstrojen	Sınıfı	Endikasyonu
Tamoksifen	Antiöstrojen reseptör blokleri	Premenopozal ve postmenopozal kullanılabilir
Letrazol	Aİ	Postmenopozal
Anastrazol	Aİ	Postmenopozal
Fulvestrant	ED	Postmenopozal

Aİ: Aromataz inhibitörü postmenopozal hastada ve luteinizan hormon serbestleştirici faktör ile over süpresyonu yapılan premenopozal hastalarda kullanılabilir. ED: östrojen reseptör downregülatör postmenopozal hastalarda kullanılır.

Lokal ileri meme kanserinde cerrahi öncesi sistemik tedavi verilebilir. Bu durum cerrahi öncesi tedavi etkinliğini anlamak açısından yararlı olur, tam yanıt veren hastaların prognozunu iyi

olduğu bilinmektedir. Yine yanıt veren olgularda meme koruyucu cerrahi daha rahat uygulanmaktadır.

Metastatik hastalarda ise tedavi kararı klinik ve patolojik prognostik faktörlere göre verilmektedir. Örneğin, kemik metastazı yapmış luminal A bir hastalıkta kemoterapi yerine endokrin tedavi tercih edilmektedir.

HER2 pozitif erken, lokal ileri ve metastatik olgularda tedaviye kemoterapi ile birlikte anti-HER2 tedavi ajanı birlikte başlanır. İki ayrı anti-HER2 ajanının birlikte başlanması tedavi etkinliğini artırır. İntravenöz uygulanan monoklonal antikor yapısındaki anti-HER2 ajanlar yanında oral yolla verilen anti-HER2 etkili trozin kinaz inhibitörleri de mevcuttur. Biyoteknolojideki gelişmeler ile anti-HER2 ajanı ile kombine edilmiş kemoterapi ajanlarını içeren özel moleküller (TDM-1, deruxtecan) dirençli metastatik olgularda başarı ile kullanılmaktadır. Anti-HER2 ajanları Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. Anti-HER2 ajanlar

Anti-HER2 ajan	Uygulama yolu
Trastuzumab	İntravenöz
Pertuzumab	İntravenöz
Ado Trastuzumab Emtansine	İntravenöz
Fam Trastuzumab Deruxtecan	İntravenöz
Lapatinib	Oral
Neratinib	Oral
Tucatinib	Oral

ER PR pozitif metastatik hastalarda siklin dependent Kinaz (CDK) inhibitörleri 2016 yılından beri aromataz inhibitörleri (AI) ve fulvestrant ile kombine olarak kullanıma girmişlerdir. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib halen kullanımda olan CDK inhibitörleridir. Oral yolla kullanılırlar. Kombine kullanımı tek başına endokrin tedaviye göre sağkalımı anlamlı derecede uzatmıştır. Etkinliği nedeniyle hem metastatik hastada ilk tedavi seçimi hem de kemo-endokrin tedavi sonrası nüks eden hastalarda standart tedavi olarak kullanılır.

Üçlü negatif (ER, PR, HER2 negatif) hastalıkta hem erken hem de lokal ileri ve metastatik hastalıkta kemoterapi standart tedavi seçeneğidir. Ancak kötü prognozlu bu grupta sağkalımı arttırmak için yapılan çalışmalarda PDL1 pozitif tümörlerde pembrolizumab adlı anti-PD-1 immünoterapi ajanının eklenmesinin tedavi başarısını arttırdığı net olarak faz III çalışma ile gösterildiğinden uluslararası tedavi klavuzlarına 2020 yılında girmiştir.

Tedavi konusunda ayrıntıları bahsedildiği üzere meme kanseri heterojen bir hastalık olup, uniform bir tedavi seçeneği kullanmak mümkün değildir. Patolojik ve klinik risk faktörlerine göre tedavi planı yapılmaktadır. Erken evrede bazı özel alt gruplarda tedavi kararı için genomik profil analizi de kullanılmaktadır. Bu nedenlerle meme kanserinin tedavisi bu konuda uzmanlaşmış, yeterli donanımı bulunan merkezlerde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cancer of the breast. In: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018:1392-439.

2. Dowsett M, Cuzick J, Wale C. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1829-34.
3. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10087):2415-29.
4. Lynce F, Nunes MR. Breast cancer. *Medical Oncology Self Evaluation Program*. 7th ed. Chapter 10:229-74.
5. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. KEYNOTE-522 Investigators. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
7. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(3):25.

121. BÖLÜM

AKCİĞER KANSERİ

Dr. Adem Deligönül

GİRİŞ

Akciğer kanseri (AK), hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerinin önde gelen nedenidir. AK taramasının yüksek risk altındaki asemptomatik bireylerde AK saptanarak hayat kurtarıldığı gösterilmiş olmasına rağmen, hastaların çoğu başvuru anında semptomatiktir. AK küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. KHDAK, akciğer kanserlerinin çoğunluğunu (yaklaşık %85'i) oluşturur ve geri kalanı çoğunlukla KHAK'dir. AK yüzyıl önce nadir hastalık bir hastalıktı. Sigara tüketiminin, hava kirliliğinin artması, yaşam sürelerinin uzaması, görüntüleme ve tanı yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak AK görülme oranı artmıştır. AK etiyojisine baktığımızda birçok faktöre bağlı olmakla beraber en sık nedenin sigara olduğunu görmekteyiz. Risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akciğer kanseri risk faktörleri

- Sigara kullanımı
- Pasif sigara dumanı maruziyeti
- Genetik faktörler
- Meslek
- Radon
- Cinsiyet
- Beslenme alışkanlıkları
- Kronik akciğer hastalıkları
- Hava kirliliği

RİSK FAKTÖRLERİ

• Sigara kullanımı

AK tanısı alan hastaların yaklaşık %85-90'ı sigara içmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da AK tanısı alan hastaların %90'ı sigara içmektedir. Sigara dumanı 4.000'den fazla zararlı madde içermektedir. Sigara dumanındaki en güçlü karsinojenler polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminlerdir (N-nitrozaminler). Bunların dışında benzen, vinil klorür, arsenik, krom, radon gibi birçok kanserojen madde içerir. Sigara içenlerde AK riski sigara içmeyenlere göre yaklaşık 10 ile 30 kat artmaktadır. Risk, içilen sigara sayısı ve süresiyle artar. Günlük içilen sigara sayısından ziyade, içilen sürenin uzunluğu riski daha fazla arttırır. Günlük içilen sigara sayısı 3 katına çıktığında kanser riski üç kat artarken, içilen süre 3 katına çıktığında risk 100 kat atar. Ortalamadan yüksek yoğunlukta sigara içimi, >10 adet/gün sigara olarak tanımlanmıştır. AK olgularının yaklaşık %10-25'i hayatları boyunca 100'den az sigara içenlerden oluşur. AK riski sigara bırakıldıktan sonra 10-15 yılda risk sigara içmeyenler seviyesine iner. Pasif içicilikte risk faktörüdür. Sigara içenlerin yakınlarında, sigara

içmeyenlerin yakınlarına göre AK riski 20-30 kat artmıştır. Püro ve pipo içimi de artmış AK riskiyle ilişkilidir. Sigara AK dışında özafagus, oral kavite, larenks, farenks, mesane, mide, pankreas, böbrek, over, kolorektal ve serviks kanseri riskini de arttırmaktadır.

• Genetik faktörler

Yapılan çalışmalarla genetik faktörlerin AK'de rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak elde edilen kanıtlar AK'de genetik faktörlerin olduğunu desteklemektedir. AK olan hastaların birinci derece yakınlarında AK görülme sıklığı topluma göre yüksektir. Risk genç yaşlarda AK tanısı konan hastaların ya da ailesinde birden fazla AK olan kişilerin akrabalarında daha yüksektir.

• Yaş ve cinsiyet

AK görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Aynı doz ve sürede sigara kullanan kadın ve erkeklerde risk eşit olmakla beraber sigara içme oranı erkeklerde daha yüksek olduğundan AK sıklığı da erkeklerde daha fazladır. Giderek kadınlarda da sigara kullanımının artmasıyla AK görülme sıklığı artmaktadır.

• Beslenme alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, hastalık için benzer risk faktörlerine sahip kişilerde heterojeniteyi açıklayan sebeplerden biri olarak kabul edilebilir. Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipidler gibi belirli diyet öğelerinin AK riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Bunun yanında meyve ve sebzeden zengin diyetlerin AK riskini azalttığını öne süren gözlemsel çalışmalar mevcut olup bunlar klinik çalışmalarla desteklenmemiştir. Yine yapılan bir gözlemsel çalışmada vitamin B6 ve B12 takviyelerinin AK ile ilişkili olabileceğini göstermiş fakat kadınlarda ilişki saptanmamıştır. Net ilişkisinin ortaya konulması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

• Mesleki faktörler

AK mesleki risk faktörlerine maruz kalanlarda en sık görülen kanser türüdür. Daha genç yaşta ortaya çıkar. Özellikle riskli iş kollarında erkekler daha fazla çalıştığı için erkeklerde daha sık görülmektedir. Birden fazla etkene maruz kalanlarda daha sık görülürler (asbest-sigara). Maruz kalımdan yaklaşık 10-15 yıl sonra tanı konmaktadır. Malign mezotelyoma olguların da ise 40-50 yıl sonra tanı konabilir. Radyolojik görüntüleme merkezlerinde çalışan sağlık mensupları, gemi sanayinde çalışanlar, baca temizleyicileri, maden işçileri, kauçuk üretimi ve boyacılık, demir çelik sanayinde çalışanlar vb. mesleki olarak risk altındadır. Bu meslek gruplarında sigara içimi riski daha da arttırmaktadır.

TANI

Hastaların büyük bir kısmı, AK'den şüphelenilen semptom ve bulgularla başvururlar (balgamda kan, öksürük, dispne, göğüs ağrısı, sigara içenlerde öksürük ve balgam karakterinde değişiklik), yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar veya toraks görüntülemesinde tesadüfi bir bulgu nedeniyle tanısal değerlendirme için başvururlar. Fizik muayenede herhangi bir bulgu olmayabileceği gibi üst lob tümörlerinde karşılaşılan myozis, pitozis, enoftalmus ve

tak taraflı anhidrozisle kendini gösteren Horner sendromu, yüz, göz kapaklarında ödem, boyunda bilateral ödem (pelerin tarzı ödem), bilateral üst ekstremitede ödem tablosuyla seyreden süperior vena kava sendromu ile hastalar karşımıza gelebilir. Bunların dışında kanserin toraks içi ve toraks dışı tutulumuna göre patolojik bulgular ortaya çıkabilir. Tablo 2’de metastaz bölgeleri ve görülme sıklığı özetlenmiştir. Atelektaziye bağlı trakea deviyasyonu, plevral efüzyon varlığında sinüs kapalılığı, toraks perküsyonunda matite ve solunum seslerinde azalma, bronşiyal obstrüksiyon varlığında lokalize ronkus, dispne, taşipne, supraklavikular lenfadenopati, uzak organ metastazında da metastazın olduğu bölgeye göre semptomlar ortaya çıkabilir, muayene bulguları saptanır. Kemik metastazlarında kemik ağrıları, kemik fraktürü, beyin metastazında baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet, karaciğer metastazında hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, sarılık gibi metastaz bölgesine göre semptom ve muayene bulguları ile hastalar karşımıza gelebilir.

Tablo 2. İlk tanıda akciğer kanserinin saptanan uzak metastaz bölgeleri ve görülme sıklığı

Metastaz bölgesi	Sıklık
Kemik	%25
Plevra	%8-15
Kalp-perikard	%20
Karaciğer	%1-35
Surrenal gland	%2-20
Santral sinir sistemi	%0-20
Böbrek	%10-15

İlk değerlendirmenin amacı, tanısal doku biyopsisi, evreleme ve tedaviyi yönlendirmek için yeterli klinik ve radyolojik bilgi elde etmektir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

• Akciğer grafisi

Semptomları olan hastalarda ya da başka sebeplerle çekilen posteroanterior akciğer grafisinde asemptomatik olan hastalarda da radyolojik bulgular görülebilir. Ayrıca AK ilişkili semptomları ve ileri yaş, sigara kullanımı, ailede AK öyküsü, riskli meslek grubu sahip kişilerde ilk yapılması gereken iki yönlü akciğer grafisidir. Akciğer grafisi ile parankim lezyonları (kitleler, nodüller, pnömonik infiltrasyon, kaviler lezyonlar vb.), mediastende genişleme, mediastende düzensizlikler, atelektazi, plevral efüzyon, plevrada kalınlaşma, plevral nodül, bronşa yakın yapılarda çekilme, hiluslarda genişleme, hiler kitle vb. bir ya da birden fazla radyolojik görünüm saptanabilir.

• Bilgisayarlı tomografi

AK şüphesi olan hastalarda iki yönlü akciğer grafisinden sonra önerilen ilk görüntüleme tetkiki bilgisayarlı tomografidir (BT). BT’de aynı zamanda üst abdomen kesitleriyle karaciğer ve bilateral surrenal yapılarda değerlendirilebilir. Primer akciğer kitlesinin invazyonu, evrelendirilmesi, mediastinal tutulum ve uzak metastazların gösterilmesini sağlar. Akciğerde 3 cm’den küçük çaplı lezyonlar nodül, 3 cm’den büyük lezyonlar ise kitle olarak adlandırılır. Toraks BT’de tespit edilen lezyonun boyutu, malignite ile doğru orantılı olarak artar. Bir cm ve daha küçük lezyonlarda malignite olasılığı %15-20 iken, 3 cm ve daha büyük kitlelerde

malignite olasılığı %80-95 oranındadır. Akciğerdeki nodüllerin büyüme hızı karakteri hakkında fikir verir. Özellikle malign nodüllerin hacminin ikiye katlanma zamanı yaklaşık 4 ile 7 ay arasındadır. Nodülün boyutunun 1 aydan daha kısa sürede ikiye katlanması ya da 18 ay ve daha uzun sürede büyümemesi nodülün benign karakterde olduğunu düşündürür. Klinik şüphe ve risk durumu göre biyopsi ile kesin tanı konur. Kanser dışında arteriyovenöz malformasyon, atelettazi, enfeksiyonlar, pulmoner emboli, mukus tıkaçı, plevral ve perikardiyal efüzyonun tespit edilmesini de sağlar. Ayrıca akciğer grafisinde tespit edilemeyen küçük nodül ve metastazlarında saptanmasını da sağlar.

• Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), AK tanısında BT'nin alternatifi bir görüntüleme yöntemi değildir. Fakat BT'ye göre yumuşak dokularda görüntü kalitesinin daha iyi olması, birçok planda kesit alınmasından dolayı özellikle superior sulkus tümörlerinde, kalp ve büyük damarların tümörle ilişkisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca mediasten, göğüs duvarı invazyonları, diyafragma, kraniyal bölge, vertebra ve spinal kanalı BT'ye göre daha iyi göstermektedir. Günümüzde kemik, karaciğer, beyin ve surrenal metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Fakat pahalı olması, çekim süresinin uzun olması ve akciğer parankimini BT kadar iyi göstermemesi dezavantajlarıdır.

• Pozitron emisyon tomografisi

Son 30 yılda görüntüleme yöntemlerinin artması kanserin anatomik oluşum dışında, kanserin metabolik aktivitesi değerlendirilmeye başlanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi (PET BT) fluoro 18-2 deoxyglucose (FDG) kullanılarak yapılan görüntüleme işlemidir. Nükleer işaretleyici madde ile bağlanan glukozun verildikten sonra hücrelerin metabolik aktivitesinin fazla olduğu yerlerde, yoğun olarak birikmesi esasına dayanır. Böylelikle glukozu daha fazla tüketen patolojik bir durum olduğu anlaşılır. Glukoz metabolizmasının bir göstergesi olan SUV (standart uptake value) değerlerinde kanser açısından net standart bir eşik değer olmamakla birlikte yüksek olması malign patolojileri, düşük olması ise benign patolojileri düşündürür. PET BT çekimi sırasında hastanın kan glukozu yüksekse, 1 cm'den küçük lezyonlar, nekrotik tümörler, musinöz kanserler, düşük grade'li nöroendokrin tümörlerde PET BT'de tutulum olmayarak yalancı negatif sonuç verebilir. Fizyolojik (kalp, beyin, üriner sistem, tonsiller, kahverengi yağ dokusu), enfeksiyona bağlı (pnömoni, apse vb.), granüloamatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz vb.), vaskülit gibi benign hadiselerde yanlış pozitif tutulum olabilir. AK'nin evrelendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. PET BT AK'de evreleme amaçlı, radyoterapi uygulamadan önce radyoterapi planlaması için, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, kemosenitivitenin belirlenmesi ve tedavi sonrası nüks ve metastazların belirlenmesi için kullanılmaktadır.

DOKU TANISI İÇİN YAPILAN TANISAL YÖNTEMLER

Doku tanısı için birçok yöntem kullanılmakta ve tanı oranı yeni yöntemlerle artmakta ve işlem komplikasyonları da giderek azalmaktadır.

• **Balgam sitolojisi**

Materyalin kolay elde edilmesi avantajlı olmasına rağmen sadece santral yerleşimli kanserler için faydalı bir yöntemdir. Periferik yerleşimli kanserler için bilgi vermez. Farklı günlerde alınan 3 farklı balgam örneğinin incelenmesi gerekir. İnvazif olmayan bir tanı yöntemidir. Bronkoskopinin yaygın kullanılmaya başlamasından sonra kullanımı azalmıştır.

• **Bronkoskopi**

AK'nin tanısının konmasında, evrelendirilmesinde ve tedavi için kullanılan, hava yolları ve bronşların optik bir cihazla görüntülenmesine dayanan girişimsel bir yöntemdir. İşlem sırasında forceps biyopsi, fırçalama biyopsi, endobronşiyal ve bronkoalveoler biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılabilir. En önemli komplikasyon kanamadır ve yaklaşık %2 civarında görülür. Santral yerleşimli tümörlerde tanısal duyarlılığı %88'lere kadar çıkarırken, periferik yerleşimli lezyonlarda tanısal duyarlılık santral yerleşimli lezyonlara göre azalmakta ve %78'lere düşmektedir.

• **Endobronşiyal ultrasonografi**

Endobronşiyal ultrasonografinin (EBUS) radyal ve konveks prob EBUS şeklinde iki tipi vardır. Radyal prob EBUS ile bronş duvarı ve etrafındaki yapılar değerlendirilir. Konveks prob EBUS'da ise bronkoskopun ucuna ultrasonografi (USG) probu eklenerek aynı ekranda hem bronkoskopik hem de ultrasonografik görüntünün birlikte izlenmesine olanak sağlar. EBUS'un temel kullanım amacı AK'nin tanısının konması ve evrelendirilmesidir. En önemli avantajı ise mediyastinal ve hiler lenf bezlerinden, hava yollarına yakın mediyastinal kitlelerden transbronşiyal iğne aspirasyonu veya biyopsisi yapılmasıdır.

• **Mediyastinoskopi**

AK tanı, evrelendirilme ve tedavi aşamasında kullanılan mediyasten ve mediyastinal lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılan invazif, genel anestezi altında yapılan cerrahi işlemdir. Mediyastinoskopi ile paratrakeal ve anterior subkarinal lenf nodları da değerlendirilir. Fakat posterior subkarinal, paraözafagial, aortopulmoner, paraaortik lenf nodları ve daha aşağıdaki mediyastinal lenf nodları değerlendirilemez.

• **Transtorasik iğne aspirasyonu**

Akciğerde santral lezyonlarda bronkoskopi ile tanı konarken periferik lezyonlarda bronkoskopi ile ulaşmak mümkün olmadığından farklı tanısal yöntemler geliştirilmiştir. Görüntüleme eşliğinde (toraks BT, toraks USG, fluoroskop vb.) periferik lezyondan biyopsi alınması, hem tanı konma oranını arttırmakta hem de komplikasyonları azaltmaktadır. Malign lezyonlarda, transtorasik iğne aspirasyonu (TTAİ) ile tanı konma oranı yaklaşık %75-100 arasında değişmektedir. Deneyimli merkezlerde ve deneyimli kişiler tarafından yapıldığında oran artmaktadır. Benign lezyonlarda ise bu oran biraz daha düşüktür. Yaklaşık %25-90 arasındadır. Eğer aspirasyon yerine tru-cut biyopsi yapılırsa bu oran artmaktadır. Kanama diyatezi, yaygın amfizem, kist hidatik, kooperasyon bozukluğunda işlem yapılması uygun değildir. En sık komplikasyonu pnomotorakstır ve yaklaşık %10 oranında tüp trakeostomi uygulanması gerekebilir.

• Torasentez

Malignite şüphesi olan plevral efüzyonda sınıının histolojisi hakkında bilgi sahibi olmak için en kolay yapılacak işlem torasentezdır. Yaklaşık 100 cc sıvı sitolojik incelemeyle kanser tanısı koymak için yeterlidir. Sitolojik incelemede malign hücre saptanması prognozun kötü olacağıın göstergelerinden birisidir. Sitolojik incelemede adenokarsinomda daha başarılı sonuçlar elde edilirken, lenfoma ve KHAK'da pozitif sonuç oranı düşüktür. Torasentez yaklaşık %40 duyarlılık ve %65-70 özgüllüğe sahiptir. Kanama, pnömotoraks, reekpansiyona bağlı akciğer ödemi işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlardır.

• Video eşliğinde torakoskopik cerrahi

Video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS), kamera eşliğinde plevral aralığın işlem sırasında ekrandan izlenerek işlem yapılması yöntemidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir. Plevral aralığın lokal anestezi altında değerlendirilmesi, patolojik tanı için yeterli miktarda örnek alınması, deneyimli kişiler tarafından yapılması tanı oranının yüksek ve komplikasyonun daha az olması nedeniyle plevra patolojilerinin tanısında sık tercih edilen yöntemdir. Özellikle az miktarda plevral efüzyon varlığında, mediyastenin değerlendirilmesi ve AK evrelendirilmesinde, tümörün göğüs duvarına invazyonunun olup olmadığının değerlendirilmesinde, malignite dışı plevral lezyonların sınıının tespit edilmesinde, metastatik karsinom mezotelyoma ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Kanama diyatezi, stabil olmayan kardiyak hastalık, aşırı skolyoz, ciddi amfizem varlığında işlem kontrendikedir.

PATOLOJİ

AK histopatolojik ve klinik olarak alt grupları arasında farklılık göstermektedir. AK histolojik alt tipini, invazyon derecesini, primer AK mi yoksa metastatik kanser mi olduğunu belirlemek için patolojik değerlendirme yapılır. Patolojik değerlendirme için alınan doku ve alınma şekli çok önemlidir. Çünkü alt tipi belirlemek ve moleküler testler için yeterli tümör dokusu olması gerekir. AK'lerini başlıca, KHAK, KHDAK (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom) ve nadir görülen AK'leri olarak gruplandırabiliriz. KHAK ve KHDAK tüm AK'lerin yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Geriye kalan kısmı ise malign plevral mezotelyoma, karsinoid tümör vb. oluşturmaktadır. KHAK, AK'nin yaklaşık %14-15'ini oluşturan, sigara ile ilişkili, tanıda olguların büyük bir kısmı ileri evre olduğu AK türüdür. Tanı için çoğu olguda immünohistokimyasal inceleme yeterli olabilir. İmmünohistokimyasal olarak CD56, kromogranin, sinaptofizin gibi boyamalar ayırıcı tanı için kullanılır. Bu belirteçler negatif olsa bile tipik morfolojik bulgular varsa KHAK tanısı konulabilir. Adenokarsinom, en sık görülen AK alt tipidir. Periferik yerleşimli tümördür. Genellikle sigara içmeyen kişilerde ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Skar dokusu (geçirilmiş tüberküloz) zemininde gelişebilir. İmmünohistokimyasal olarak TTF-1 (+), napsin A (+), CK 7 (+) olması diğer tümörler için ayırıcı tanıda önemlidir.

Skuamöz hücreli karsinom, bronş epitelinden köken alan, sigara ile ilişkili, genelde santral yerleşimli tümörlerdir. Diğer tümörlerden ve alt tiplerden ayırıcı tanı da p63 (+), p40 (+), CK5/6 (+) kullanılır.

Büyük hücreli karsinom, tüm AK'lerin yaklaşık %5'inden daha azını oluşturur. Histopatolojik olarak büyük hücreli karsinom diyebilmek için morfolojik olarak adenokarsinom ve skuamöz

hücreli karsinom komponenti içermemesi ve nöroendokrin boyalarla (kromogranin, sinaptofizin, CD56) pozitif boyanması gerekmektedir.

EVRELEME

AK'de son TNM (T: tümör, N: lenf nodu, M: metastaz), 19 ülkeden 46 merkezin katılımı ile 100.000'den fazla AK olgusunun verileri analiz edilerek 8. evreleme sistemi oluşturuldu ve 2017 yılından itibaren onkoloji pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 3, 4).

Tablo 3. KHDAK 8. TNM evreleme sistemine göre evrelendirilmesi

Primer tümör	
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya viseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1 (mi)	Minimal invazif adenokarsinom
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör >1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör >2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör >3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör Viseral plevra invazyonu, bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya ateletazi
T2a	Tümör >3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör >4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör >5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: • Göğüs duvarı (parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu • Primer tümör ile aynı lobda tümör nodülü(leri)
T4	Tümör >7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: • Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral gövde ve ana karina • Aynı akciğerde fakat farklı lobda bulunan tümör nodülü(leri).
N	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.
M	
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri plevral/perikardiyal nodüller
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal metastaz)
M1c	Tek organda multipl metastazlar multipl organda multipl metastaz

Tablo 4. KHDAK’de TNM evreleme sistemine göre evrelendirilme

	N0	N1	N2	N3	M1a Her N	M1b Her N	M1c Her N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B

GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

AK tanısı konulduktan sonra tedaviye başlamadan önce mutlaka histopatolojik olarak tümörün alt tipini, evresi, komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.), performans durumunu belirlemeliyiz. Ayrıca patolojik alt tipine göre moleküler testler yapılarak hedefe yönelik tedaviler açısından uygun olup olmadığını belirlemeliyiz. Çünkü hastalığın alt tipine ve evresine göre vereceğimiz tedavi, beklentimiz tamamen değişecektir. Erken evre hastalıkta cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ile hasta kür sağlanabilirken evre 4 hastalıkta kür şansı çok düşük olduğu için, palyatif tedavi olarak ifade ettiğimiz hayat kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmak için yapılan tedavilerdir. AK kanserinde tedavileri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ve kombine tedaviler olarak sınıflandırabiliriz. Erken evre hastalıkta cerrahi, radyoterapi ya da cerrahi sonrası patoloji sonucuna göre sistemik kemoterapi ve radyoterapiyle kür sağlanabilirken, metastatik hastalıkta ise sistemik tedavi ve palyatif radyoterapi uygun vakalarda yapılmaktadır.

• Neoadjuvan tedavi

Lokal ileri hastalıkta tümör boyutunu küçülterek cerrahi için daha uygun hale getirmek, sistemik hastalık kontrolünü sağlamak için uygulanan tedavidir. Sitotoksik kemoterapi, kemoterapi ve immünoterapi birlikte, radyoterapi ve kemoradyoterapi şeklinde hastalara ve tümörün özelliklerine göre tedavi şekli belirlenmektedir.

• Adjuvan tedavi

Opere olan ve makroskopik olarak tümörün çıkarıldığı, postoperatif patoloji özelliklerine göre nüks riskini azaltmak için uygulanan tedavilerdir. Sitotoksik kemoterapi, kemoterapi ve immünoterapi birlikte, radyoterapi ve kemoradyoterapi, hedefe yönelik tedaviler (moleküler testlerin sonucuna göre) şeklinde hastalara ve tümörün özelliklerine göre tedavi şekli belirlenmektedir.

• Palyatif tedavi

Metastatik ya da opere olamayacak hastalarda tümöre bağlı semptomları azaltmak ve hastanın hayat kalitesini arttırmak için uygulanan tedavilerdir. Sitotoksik kemoterapi, kemoterapi ve immünoterapi, palyatif radyoterapi ve kemoradyoterapi, hedefe yönelik tedaviler (moleküler testlerin sonucuna göre), immünoterapi şeklinde hastalara ve tümörün özelliklerine göre tedavi şekli belirlenmektedir.

• Hedefe yönelik tedaviler

Yapılan moleküler testlerle mutasyon sonuçlarına göre hastalara uygulan tedavilerdir. Yeni çalışmalarla, yeni hedeflenebilir mutasyonlar saptanmakta ve yeni tedavi ajanları geliştirilmektedir. Günümüzde bakılan testler ve tedavilerle ilgili aşağıda kısaca bilgi verilmiştir.

Sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda; platinler (sisplatin veya karboplatin), taksanlar (dozetaxel, paklitaxel), gemsitabin, pemetrexed, etoposid ve vinorelbin kombine ya da tek ajan olarak hastanın klinik durumuna patolojik alt tipine, komorbid hastalıklarına ve yaşam beklentisine göre tedavide kullanılmaktadır. Hedeflenmiş mutasyonu saptanan hastalarda ise aşağıda belirtilen mutasyonlarda hedefe yönelik tedavilerin faydası klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

– Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) geni kromozom 7p12-13'e lokalize hücre membran reseptörleri tirozin kinaz ailesindedir. Sekanslama ve PCR yöntemiyle tespit edilir. Mutasyonlar genellikle EGFR geni üzerinde 18-21 ekzonlar arasında saptanmaktadır. Ekzon 20 üzerindeki mutasyonlar genellikle tedaviye dirençle ilişkilidirler fakat ekzon 20 üzerinde pozisyon 768 ve öncesi insersiyonlar tedaviye duyarlıdır (14.07.2020). En sık gözlenen EGFR gen mutasyonu ekzon 19 (%45) delesyonu ve ekzon 21'de (%40) gözlenen L858R nokta mutasyonudur. Daha az sıklıkta gözlenen ekzon 19 insersiyonu p.L861Q, p.G719X, p.S768I mutasyonlarıdır. Ekzon 19 delesyon ya da L858R nokta mutasyonu pozitif ise; afatinib, erlotinib, dacomitinib, gefitinib, osimertinib, erlotinib + ramucirumab, erlotinib + bevacizumab, EGFR ekzon 20 insersiyon mutasyonu pozitif ise; amivantamab-vmjw, mobocertinib uygun hastalarda kullanılabilir.

– Anaplastik lenfoma kinaz

Kromozomal insersiyon (bir DNA dizisine bir veya daha çok baz çiftinin eklenmesidir.) olan EML4-ALK füzyon rearranjanı şeklinde saptanır. FISH tanı için altın standarttır. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif ise; alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib gibi hedefe yönelik ajanlar kullanılabilir.

– ROS1 (c-ros oncogene 1)

İnsülin reseptör ailesinden tirozin kinaz reseptörüdür. FISH, PCR ve yeni sekanslama yöntemiyle gösterilir. Ama henüz altın standart yöntem belirlenmemiştir. ROS1; EGFR, KRAS ve BRAF ile birlikte saptanabilir. ROS1 pozitif saptanan hastalarda; ceritinib, crizotinib, entrectinib, lorlatinib kullanılabilir.

– RET (rearranged during transfection)

%1-2 oranında saptanır. FISH, PCR ve yeni sekanslama yöntemiyle gösterilir. Ret gen değişikliklerinin en sık rastlanan formu: KIF5B-RET füzyonu olduğu gösterilmiştir. RET mutasyonu pozitif olan hastalarda; selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib kullanılabilir.

– KRAS (kirsten sıçan sarcomaviral onkogen)

En sık rastlan onkolojik mutasyondur. %20-30, PCR ve sekanslama yöntemiyle tespit edilir. Genellikle sigara kullananlarda saptanır. KRAS G12C mutasyonu pozitif ise, sotorasib kullanılabilir.

– **BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)**

BRAF mutasyonu görülmesi AK'nin agresif seyredeceğini ve platin bazlı tedavilere yanı kötü olacağını gösteren mutasyondur. V600E nokta mutasyonu nonskuamöz KHDAK'de yaklaşık %1-2 oranında görülmektedir. Tedavide dabrafenib ve trametinib gibi anti-braf ve mek inhibitörlerine yanıt veren tümörlerdir. BRAF V600E mutasyonu pozitif ise; dabrafenib/trametinib kombinasyonu kullanılabilir.

– **MET mutasyonu ve amplifikasyonu (mezenkimal epitelyal geçiş geni)**

MET mutasyonu sekanslama ve PCR yöntemiyle gösterilir. MET ekzon 14 skipping mutasyonu varsa; capmatinib, crizotinib, tepotinib kullanılabilir.

– **HER-2 mutasyonu ve amplifikasyonu**

Akciğer adenokarsinomlarda HER2 amplifikasyonu %10-20 oranında mutasyonu ise %2-4 oranında görülür. HER-2 mutasyonu pozitif ise; ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki tedavide kullanılmaktadır.

– **PD1/PD-L1 (programmed death-1/programmed death ligand-1: programlanmış ölüm-1/ programlanmış ölüm reseptörü-1)**

Bu yolak tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek kanser gelişimine neden olan mekanizmalardan birisidir. PD1/PD-L1 hücre membranında ve sitoplazmasında eksprese olduğu için İHC ile saptanır. Sigara kullanımı artmış somatik mutasyonlar, yeni antijen ekspresyonuyla karakterize TP53 ve KRAS gibi mutasyonlarla birliktelik; yüksek mutasyona sahip kanserlerde immünoterapinin daha etkin olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Pembrolizumab, atezolizumab Nivolumab/ipilimumab, cemiplimab-rwlc, monoterapi, kombinasyon şeklinde ya da sitotoksik kemoterapiyle birlikte kullanılmaktadır.

AKCİĞER KANSERİNDE TARAMA

AK'de erken evrede tanı konanlarda kür şansı olmaması ve mortalitesi en yüksek kanser olması nedeniyle erken evrede tanı konması amacıyla birçok tarama yöntemi kullanılmış. Düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile AK'den ölüm olasılığı akciğer grafisi ile takip edilenlere göre %20 azaltıldığının gösterilmesiyle yüksek riskli olarak belirlenen; ağır sigara içme öyküsü (30 paket yıl veya daha fazla), halen içmeye devam eden veya son 15 yıl içerisinde bırakmış, 55-74 yaş arası kişilerde yılda bir DDBT çekilmesi önerilmektedir.

TAKİP

KHDAK, evre 1-2 cerrahi yapılan ve sonrasında adjuvan sistemik tedavi uygulanan veya cerrahi sonrası sistemik tedavi almayan hastalar 2-3 yıl boyunca her 6 ayda bir hikaye, fizik muayene ve kontrastlı toraks BT, sonrasında ise yıllık kontrastsız toraks DDBT, hikaye, fizik muayene ile takip edilmelidir. Evre I-II (birincil tedavi radyoterapi dahil almış) veya evre III veya evre IV (tüm bölgelerin tedavi edildiği oligometastatik hastalık) 3 yıl boyunca her 3- 6 ayda bir hikaye, fizik muayene ve kontrastlı toraks BT sonra 2 yıl boyunca her 6 ayda bir hikaye, fizik muayene ve kontrastlı toraks BT sonrasında ise yılda bir hikaye, fizik muayene ve kontrastsız toraks DDBT ile takip önerilmekte, takipler sırasında ek tetkikler gerekebilir. Fizik muayene, anamnez ve görüntülemeye göre karar verilir. Takiplerde PET BT ve kraniyal MRG rutin olarak önerilmemektedir.

KHAK'de ise 1-2 yıl toraks BT±abdomen/pelvis BT 2-6 ayda bir, sonrasında ise daha uzun aralıklarla çekilerek takip edilebilir. Kraniyal MRG ise ilk bir da 3-4 ayda bir, 2. yılda 6 ayda bir çekilerek KHAK takibi yapılabilir. Sigara içen hem KHAK hem de KHDAK hastalarına mutlaka sigara bırakma konusunda bilgi verilmeli, sigara bıraktırma polikliniklerine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer. *Lung*. 2020;198(6):897-907.
2. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax* 2018;73:1177.
3. Bayram M. Akciğer kanserinin mesleki ve çevresel nedenleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2019;7(2):28-37.
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
5. Edell E, Lam S, Pass H, et al. Detection and localization of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma using fluorescence-reflectance bronchoscopy: an international, multicenter clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2009;4(1):49-54. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181914506.
6. Erer OF. Akciğer kanseri tanısında endoskopik yöntemler. *Nucl Med Semin*. 2018;4:18-5.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151:193.
8. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology*. 2009;253(3):606-22.
9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39.
10. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1280-7.
11. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000;117:773.
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103194.
13. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States From 2015 to 2065: A comparative modeling approach. *Ann Intern Med*. 2018;169:684.
14. Kurmi OP, Arya PH, Lam KB, et al. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1228.
15. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
16. McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23(1):123-36.

17. Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, et al. Prognostic impact of paraneoplastic cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9:497.
18. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1980.
19. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:282.
20. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 1):103-9.
21. Paesmans M, Garcia C, Wong CY, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J.* 2015;46:1751.
22. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14(9):813-22.
23. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(1):17-33.
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209.
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC Publications; 2021:5.
26. Yener NA, Apa DD. Akciğer kanserinde morfolojik tanı ve sınıflama. *Trd Sem.* 2014;2:281-9.

122. BÖLÜM

TÜMÖRDE İMMÜNOTERAPİ

Dr. Ahmet Bilgehan Şahin, Dr. Erdem Çubukçu

GİRİŞ

Doktor William Coley'in 19. yüzyılın sonlarında ölü bakterilerin sarkoma enjekte edilmesinin tümörde küçülmeye neden olabileceğini bildirmesi ile başlayan immünoloji ve onkoloji ilişkisi günümüze kadar devamlı araştırılmıştır. Bu araştırmalar immün sürveyans ile tümör büyümesi ve gelişimi arasındaki ilişkilerin netleşmesini ve immünoterapinin günümüzde çeşitli kanser türlerinde kullanılmasını sağlamıştır. Bu bölümde tümör immünolojisi, immünoterapide kullanılan yöntemler ve ajanlar, immünoterapi tedavi yanıt değerlendirilmesi ve yan etkilerinden bahsedilecektir.

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

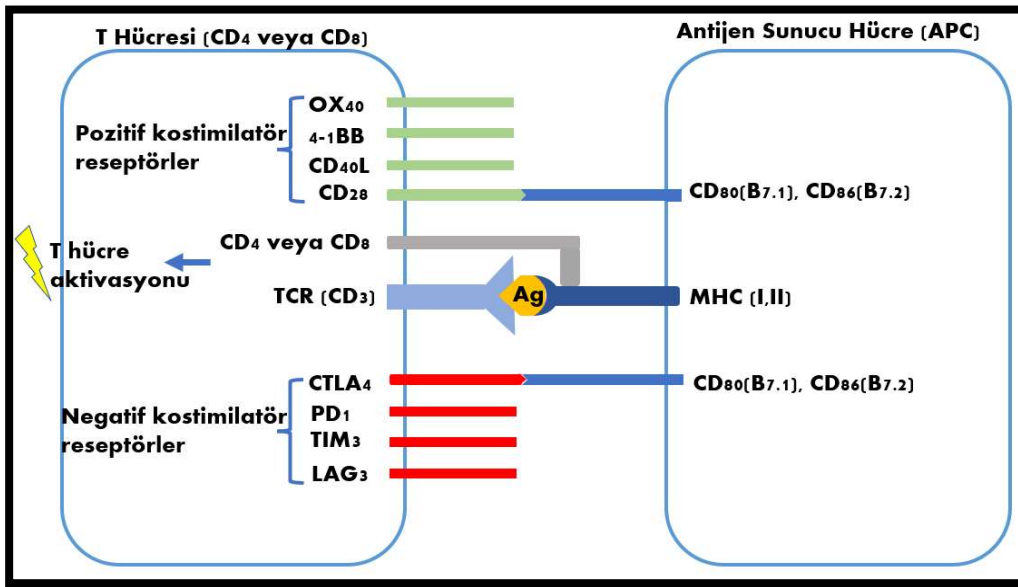
Bir tümöre karşı etkili ve spesifik bir sitotoksik bağışıklık yanıtı, doğal ve adaptif bağışıklık sisteminde çeşitli hücre tipleri arasında karmaşık, hızla gelişen bir etkileşim gerektirir. CD8+ lenfositleri ve CD4+ T lenfositlerinin Th1/Th2 alt sınıfları, sitotoksik T hücreleri ve yardımcı T hücreleri (Thelper) olarak adlandırılır. CD8+ ve CD4+ lenfositleri, immün sinapslar ile organizmanın self veya nonself antijenler arasındaki ayrımı yapmasını sağlar. Natural killer (NK) hücreleri sitotoksik aktivite için majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından antijen sunumuna ihtiyaç duymazlar. Aslında, NK hücreleri, düşük MHC sınıf 1 ekspresyonuna sahip hücreleri hedefler. T hücreleri gibi, NK hücreleri de çok sayıda inhibitör molekülü, özellikle de çeşitli killer immunoglobulin-like receptor (KIR) alt tiplerini eksprese eder. FoxP3+ CD25+ CD4+ T regülatuar (Treg) ve myeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) gibi çeşitli hücre tipleri ise sitotoksik T lenfosit aktivitesini inhibe eder. İnterlökin (IL)-17 salgılayan CD4+ T hücrelerinin alt kümesi olan Th17 hücreleri, otoimmünite ve kanserde rol oynar. Makrofajlar en az iki farklı fenotipe farklılaşır: interferon (IFN) gama salgılayan ve fagositozdan sorumlu M1 makrofajlar ve IL-4, IL-10, transforming growth factor (TGF) beta gibi sitokinleri salgılayan ve inflamatuvar yanıtları azaltan M2 makrofajlar.

İmmün sinaps, T lenfositlerin, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından sunulan self antijenleri nonself antijenlerden ayırt etme yeteneğidir. Genel olarak, bir CD8+ T hücrenin sitotoksik aktivitesi, ekspresyonu çok büyük sayıda sitokin tarafından düzenlenen bir dizi uyarıcı ve inhibe edici reseptör ve ligandları ile düzenlenir.

T hücresi reseptörü (TCR) kompleksi üç ana bileşenden oluşur: TCR'nin kendisi, CD4 veya CD8 reseptörü ve CD3 molekülü. CD4 veya CD8 reseptörü, MHC'ye bağlanır. Çoğu T hücresindeki CD4/CD8 proteini, bir beta alt birimi ve değişken bir alfa alt biriminden oluşur. CD4/CD8 molekülünün bu değişken bölgeleri, bir antikorun değişken fragmanına (Fab) benzer ve belirli bir antijen karşı T hücresinin özgülüğünden sorumludur. CD3 molekülü ise sinyalin transmembran protein kompleksi ile hücre içine iletilmesinden sorumludur. TCR, MHC

molekülleri tarafından sunulan spesifik kısa amino asit dizilerini bağlar. MHC I, tüm çekirdekli hücreler tarafından eksprese edilir ve CD8+ T hücreleri tarafından tanınırken, MHC II molekülleri, APC'ler tarafından eksprese edilir ve CD4+ T hücreleri tarafından tanınır.

Naive CD8+ T hücresinin aktivasyonu için, TCR'si ikinci bir kostimülasyon sinyali varlığında MHC tarafından sunulan bir peptite bağlanmalıdır (Şekil 1). Bu etkileşim, CD3'ün IL-12 ve IFN gama gibi proinflatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olan intraselüler sinyalizasyonu başlatması sağlar. Bu kostimülasyonların yokluğunda antijene karşı bir periferik tolerans (anerji) gelişir. Naif T hücrelerindeki en önemli kostimülasyon, APC'de B7-1 ve B7-2'ye (CD80/86) bağlanan CD28'dir. Bu kostimülasyon süreci agonist moleküller (örneğin; GITR, OX40, ICOS) ve hem APC hem de T hücreleri üzerindeki inhibe edici moleküller ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Tüm bu moleküller bağışıklık kontrol noktası (immün checkpoint) molekülleri olarak adlandırılır. Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), TIM3 ve LAG3 inhibe edici moleküller arasında yer alır. Bir antijenin kronik olarak tanınması (malign bir klonda veya kronik bir viral enfeksiyonda olduğu gibi), efektör T hücre fonksiyonunun inhibisyonuna yol açarak tükenme (exhaustion) olarak adlandırılan bir fenotip ile sonuçlanabilir.



Şekil 1. T hücresine antijen sunumu ve pozitif-negatif kostimülasyonlar.

Tümörün organizmada varlığını devam ettirmesi için yukarıda anlatılan bağışıklık sisteminden kaçması gerekmektedir. Bu kaçış için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları şu şekildedir:

1. Tümörler, MHC I ekspresyonunu veya tümör antijenlerini T hücresi tanınması için tümör yüzeyine taşımak için gereken hücre içi mekanizmayı kaybedebilir.
2. Tümörler, sitotoksik T hücre fonksiyonunu inhibe eden MDSC, Treg gibi hücrelerinin infiltrasyonunu teşvik eden sitokinlerin (IL-6, IL-10 ve TGF-beta) manipülasyonu yoluyla immün tolerans bir mikroçevre oluşturabilirler.
3. Tümörler, periferik T hücresi tükenmesini destekleyen PD-L1 gibi bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu artırabilirler.

4. İmmünolojik kaçıışı sağlayan birçok onkojenik hücre sinyal yolunun ekspresyonunu artırabilirler.

Bu immünolojik kaçış mekanizmalarını anlamak, çeşitli kanser türlerinde geniş çapta uygulanabilen bağışıklık temelli tedaviler için mekanizmalar önermektedir.

TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Bağışıklık sistemini kullanarak maligniteyi kontrol etmek için bir dizi terapötik yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımlar sitokinleri, T hücrelerini (kontrol noktası inhibitörleri), T hücrelerinin manipülasyonunu, onkolitik virüsleri, diğer hücre tiplerine yönelik tedavileri ve aşıları içerir.

• Sitokinler

İmmünoterapiye yönelik ilk yaklaşımlar immün hücre aktivitesini etkileyen sitokinlerin ve diğer maddelerin kullanılmasıdır. Örneğin;

– IL-2 başlangıçta T hücre büyüme faktörü olarak keşfedilmiştir. IL-2, hem sitotoksik T hücre fonksiyonu hem de Treg hücreler üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir. Yüksek dozlarda, IL-2, CD8+ efektör T hücresinin ve NK hücresinin sitolitik aktivitesini destekler. CD4+ hücrelerinin Th1 ve Th2 alt sınıflarına farklılaşmasını sağlar. IL-2 kullanımının yerini büyük ölçüde immün kontrol noktası inhibitörlerine (ICI) bırakmış olsa da hala yüksek doz IL-2, melanomlu ve renal hücreli karsinomlu (RCC) hastalarda kullanılmaktadır.

– Lenalidomid ve pomalidomid, multipl myelomda kullanılan immünmodülatör ajanlardır. Bu ajanlar, antitümör etkilerini büyük ölçüde IL-2 salgılanmasını engelleyen Ikaros ailesi proteinlerinin yıkımını artırarak yaparlar.

– İnterferon (IFN) alfa-2b, STAT-1 aracılığıyla IL-12 salgılanması gibi Th1 aracılı efektör hücre yanıtlarını ve STAT-2 aracılı intraselüler sinyal aktivasyonunu destekler. Uzun süre adjuvan tedavi olarak melanomda kullanılmıştır.

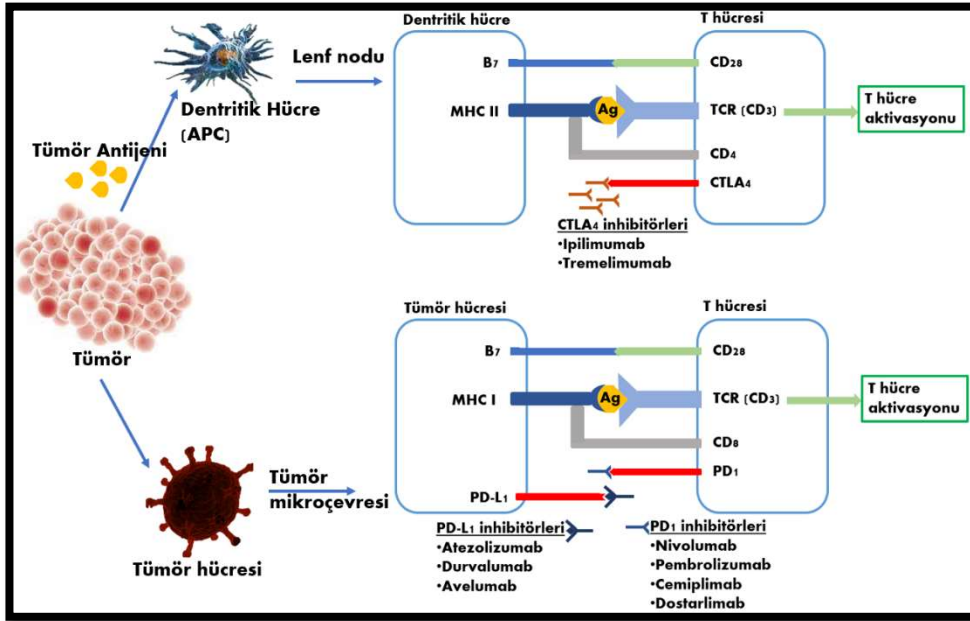
– Atenüe mikobakteri bovis'ten elde edilen Bacillus Calmette-Guerin (BCG), mesaneye enjekte edildiğinde güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur ve kas invaziv olmayan mesane kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır.

• İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI)

PD-1, T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir (Şekil 2). Ligandları PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2'ye (B7-H2) bağlanan inhibitör bir moleküldür. PD-L1, birçok tümör hücresinin yanı sıra hematopoietik hücreler de dahil olmak üzere birçok doku tipinin yüzeyinde eksprese edilir; PD-L2, hematopoietik hücrelerle daha sınırlıdır. PD-1~PD-L1/2 etkileşimi, tümör hücresinin apoptozunu inhibe eder, periferik T efektör hücre tükenmesini destekler ve T efektör hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümüne neden olur. NK hücreleri, monositler ve dendritik hücreler gibi ek hücreler de PD-1 ve/veya PD-L1'i eksprese eder. Birçok Faz III çalışmada gösterdikleri uzun süreli yanıt ve sağkalım faydası nedeniyle PD-1'i (pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab) ve PD-L1'i (atezolizumab, avelumab, durvalumab) inhibe eden antikolar çok çeşitli tümörlerde kullanıma girmişler, standart tedavinin bir parçası olarak kabul görülmektedirler.

Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4) ise T hücre aktivasyonunun negatif regülatörü olarak 1987’de bulunmuştur. CTLA-4, APC’ler üzerindeki ortak stimülatör reseptörler olan CD80 ve CD86 (B7-1 ve B7-2) için T hücresi kostimülatör reseptörü CD28’den daha yüksek afiniteye sahiptir. CTLA-4’ün ekspresyonu, TCR aktivasyonunun derecesi ile düzenlenir ve IL-12 ve IFN gama gibi sitokinler tarafından aktive edilmiş T efektör hücreler üzerinde bir feedback inhibisyon döngüsü oluşturur. Sonuç olarak, CTLA-4 genel olarak APC’ler tarafından tetiklenen CD4+ ve CD8+ T hücre aktivasyonu üzerinde fizyolojik bir "fren" olarak kabul edilebilir. Anti-CTLA-4 antikorları ipilimumab, metastatik melanomlu hastalarda sağkalımı uzatma kabiliyetine dayalı olarak onaylanan ilk immün kontrol noktası inhibitörüdür. Monoterapi PD-1 ve CTLA-4 inhibitörlerinin yanı sıra eşzamanlı PD-1 ve CTLA-4 blokajı (örneğin, nivolumab + ipilimumab) birçok solid organ tümöründe standart tedavilerin arasına girmiştir. Ayrıca immünoterapinin kemoterapi ile kombine edilmesine dair klinik çalışmalar hızla artmakta ve bu kombinasyonlar akciğer kanseri, özofagus kanseri, mide kanseri gibi kanserlerde en iyi sağkalımların sağlandığı tedaviler olmuştur.

PD-1 ve CTLA-4 yanında immünolojik mekanizmaların anlaşılması ile B and T cell lymphocyte attenuator (BTLA), T cell immünglobulin and mucin domain 3 (TIM-3), lymphocyte activation gene 3 (LAG3) gibi potansiyel molekülleri hedefleyen tedaviler çalışılmaktadır.



Şekil 2. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri varlığında T hücrelerine tümör mikroçevresinde ve lenf nodunda tümöral antijenler sunulur ve T hücrelerinin aktivasyonu sağlanır).

• Kostimülatör reseptörlerin agonizması

Birçok kostimülatör reseptör tümörlere karşı immün yanıtın oluşmasında yer alır ve bu nedenle kanser immünoterapisi için potansiyel hedeflerdir. Örneğin;

– 4-1BB (CD137), aktive edilmiş T hücreleri ve NK hücrelerinde bulunur. Doğal ligandı olan 4-1BBL veya agonist antikorlar tarafından uyarıldığında, T hücrelerinin, dendritik hücrelerin, monositlerin ve nötrofillerin aktivitesini artırdığı ve bu aktivasyonun diğer modalitelerle kombinasyon halinde kullanımının tümör kontrolünü sağlayabileceği gösterilmiştir.

- OX40 (CD134), aktivasyondan bir-iki gün sonra CD4+ T hücrelerinde ve CD8+ T hücrelerinde, dendritik hücrelerde, nötrofillerde ve Treglerde eksprese edilir. OX40 aktivasyonunun Treg hücrelerin immünsüpresif etkilerini tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Bu sayede sahip olduğu antitümör etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.
- CD28, T hücrelerinde eksprese edilir ve CD80 (B7.1) ve CD86 (B7.2) için bir kostimülatör reseptördür. CD28'in bir monoklonal antikör olan TGN1412 tarafından hedeflendiği bir faz I çalışmada, tedavi edilen altı hastanın tümü, sitokin salınımına bağlı olarak organ hasarı yaşamıştır. Buna benzer toksisite nedeniyle CD28 antikörleri artık geliştirilmemektedir.
- CD40, APC'de bulunan ve T_{helper} hücrelerinde eksprese edilen ligandı CD40L'yi bağlayarak dendritik hücre aktivasyonunda görevli bir kostimülatör moleküldür. İki ajan, dacetuzumab ve lucatimumab, hematolojik malignitelerde incelenmiştir.

• T hücre manipülasyonu

Adoptif T hücre transferi, geniş anlamda hastaya özgü T hücrelerinin ex vivo olarak spesifik antijenlere karşı daha reaktif hale getirmek için manipülasyon uygulamasıdır. Birçok farklı yöntem ile klinik kullanımı mevcuttur. Örneğin;

- Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri, bir CD3 TCR'nin intraselüler kısmı ile birleştirilmiş B hücre reseptöründen antijen bağlama kısmını eksprese etmek için ex vivo ortamda genetik olarak modifiye edilmiş T hücreleridir. Sonuç olarak, spesifik bir hücre yüzeyi antijeninin tanınması, MHC'den bağımsız olarak T hücresi yanıtının oluşmasına neden olur. CAR T hücreleri en çok hematolojik malignitelerde incelenmiştir. Pan-B hücre antijeni olan CD19'u hedef alan klinik deneyler, B hücreli akut lenfoblastik lösemide (B-ALL) ve pre-B ALL'de önemli başarılar göstermiştir.
- Tümör infiltre edici lenfositlerin (TIL) ex vivo ekspansiyonu, tümör antijenini tanıyan ancak tümör mikroçevresine bağlı olarak tükenmiş lenfositlerin in vitro kültür ve IL-2 ile çoğaltılarak tekrar hastaya infüzyonudur. Kontrol noktası inhibisyonu çağından önce metastatik melanomlu, seçilmiş bir hasta grubunda, T hücre infüzyonu alanların %56'sında objektif bir yanıt sağlanmıştır. Ayrıca servikal karsinom dahil olmak üzere diğer birçok hastalık için klinik deneylerde ve PD-1 blokajı ile kombinasyon halinde araştırılmaktadır.
- CD3'e yönelik tedavilerde, spesifik hedef antijenine yanıt oluşturan T hücrelerin oluşturulması hedeflenmektedir. En iyi örneği birçok B hücreli malignitede bulunan CD19 antijenine ve T lenfositlerinde bulunan CD3 reseptörünün Fc bölgesine özgüllüğü olan blinatumomabdır. Blinatumomab, Philadelphia kromozomu negatif B-ALL'de kullanılmaktadır.

• Onkolitik virüsler

Onkolitik virüsler, çeşitli şekillerde antitümör etkilerine aracılık eder. Virüsler, normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerini daha fazla enfekte etmek, tümörle ilişkili antijenlerin sunumunu teşvik etmek, daha az immün toleranslı bir tümör mikroçevresini sağlayan "tehlike sinyallerini" etkinleştirmek ve immün modülatör sitokinlerin ekspresyonu artırmak için tasarlanabilir. Talimogene laherparepvec (T-VEC) tedavisinde, dendritik hücre aracılı antijen sunumunu artıran granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) ekspresyonunu artırmak için atenüe herpes simpleks virüsü kullanılır. T-VEC, rezeke edilemeyen, sınırlı

viseral hastalığı olan ileri evre melanomda onaylanmıştır. Adenovirüs, reovirüs, Newcastle hastalığı virüsü ve diğerleri dahil olmak üzere çok sayıda başka virüs araştırılmaktadır.

• Aşılar

Antitümör cevabını artırmak için tümör antijeninin adaptif immün sistem tarafından tanınmasının sağlama girişiminin uzun bir geçmişi vardır. Aşı yöntemleri çok çeşitlidir. Antijen seçenekleri, uygulanması kolay, ancak dar bir antijen spektrumunu etkileyen ve genellikle etkin antijen sunumuna izin veren spesifik HLA sınıf 1 molekül ekspresyonu ile sınırlandırılan basit peptitlerden, daha geniş bir antijen yelpazesi sunan ancak hazırlanması maliyetli ve zaman alıcı hücre preparasyonlarına kadar uzanır. Günümüzde ileri evre kanser tedavisi için onaylanmış tek aşı bazlı tedavi, kastrasyon dirençli prostat adenokarsinomu olan erkeklerde genel sağkalım yararı gösterilen prostatik asit fosfatazı (PAP) hedef almak üzere tasarlanmış otolog dendritik hücre preparasyonu olan sipuleucel-T'dir. Lökoferez sonrası hasta kanı ex vivo olarak GM-CSF + PAP füzyonuna maruz bırakılır. GM-CSF uygulanınca PAP'ı T hücrelerine sunacak olan Dendritik hücrelerin olgulaşması hızlandırılır. Böylece T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sağlanır.

Günümüzde klinik pratikte kullanılan immünoterapide tedavi yaklaşımları ve ajanları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İmmünoterapide tedavi yaklaşımları ve örnek ajanlar

Sitokinler
<ul style="list-style-type: none">• IL 2• IFNγ• Lenalidomid ve pomalidomid• BCG
İmmün kontrol noktası inhibitörleri
<ul style="list-style-type: none">• CTLA-4 inhibitörleri<ul style="list-style-type: none">- İpilimumab- Tremelimumab• PD-1 inhibitörleri<ul style="list-style-type: none">- Nivolumab- Pembrolizumab- Cemiplimab- Dostarlimab• PD-L1 inhibitörleri<ul style="list-style-type: none">- Atezolizumab- Durvalumab- Avelumab
T hücre manipülasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri• Blinatumomab• Lifleucel
Onkolitik virüsler
<ul style="list-style-type: none">• Talimogene laherparepvec (T-VEC)
Aşılar
<ul style="list-style-type: none">• Sipuleucel-T

İMMÜNÖTERAPİ TEDAVİ YANITI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin ve diğer immünoterapi biçimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için bu ajanların sitotoksik kemoterapötiklerden farklı yanıt kalıplarının anlaşılması gerekmektedir. Örneğin bazı hastalarda, hastalık stabilizasyonu veya tümör regresyonu öncesinde, lezyonlarda progresyon ile karakterize psödoprogresyon görülebilir. Bu nedenle, tedaviyi erken bırakma konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu gecikmiş yanıt genellikle kliniği bozulmayan, radyolojik progresyona semptomatik kötüleşmenin eşlik etmediği hastalarda görülür. Bir diğer farklılık olan hiperprogresyon ise ICI tedavisinin başlatılmasının ardından hastalarda beklenmedik, hızlı radyolojik ve semptomatik olarak hastalığın dramatik progresyonudur. Hiperprogresyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hiperprogresif hastalık ile başvuran hastalarda alternatif tedaviye geçilmelidir. Bunların yanında immünoterapilerde sitotoksik tedaviye kıyasla yanıtların belirginleşmesi daha uzun sürebilir. Ayrıca objektif yanıt kriterlerini karşılamayan bazı hastalarda klinik olarak anlamlı uzun süreli stabil hastalık sağlanabilir.

Solid organ tümörlerinin sitotoksik ajanlarla tedavisinin değerlendirilmesinde yaygın olarak Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kriterleri kullanılmaktadır. Fakat yukarıda anlatılan nedenlerle immünoterapilerin yanıt değerlendirilmesi için iRECIST kriterleri geliştirilmiştir. İmmünoterapi yanıt değerlendirilmesinde bu kriterlerin kullanılması önemlidir. Çünkü bu hastaların geleneksel RECIST kriterleri ile değerlendirilmesi immünoterapilerin erken kesilmesine dolayısıyla birçok solid organ tümörünün tedavisinde çok önemli role sahip immünoterapiden hastaların yeterince faydalanamamasına neden olabilir.

İMMÜNÖTERAPİ YAN ETKİLERİ

Önemli klinik faydalarının yanında özellikle kontrol noktası inhibisyonu immün ilişkili yan etkiler (irAE'ler) olarak adlandırılan sitotoksik kemoterapötiklerden oldukça farklı yan etkilere neden olmaktadır. IrAE'ler dermatolojik, gastrointestinal, hepatik, endokrin ve diğer daha az yaygın inflamatuvar olayları içerir. Bu yan etkilerin genel olarak immünitinin güçlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

IrAE şöyle sıralanabilir:

- **Dermatolojik yan etkiler:** ICI'da görülen en sık irAE'dir. Hastaların yaklaşık yarısında döküntü, kaşıntı görülmektedir. Tedavi başladıktan ortalama 3.5 hafta sonra görülür. Genellikle düşük gradlı olup topikal steroidler ile tedavide yeterlidir.
- **İshal:** ICI tedavisinde sık görülen yan etkilerdendir. Ortalama tedavi başlangıcından 6. haftada ortaya çıkar. Düşük gradlarda semptomatik tedavi gerekirken grad 2 ve üzeri yan etkilerde enfeksiyonların dışlanması, sistemik steroid ve gerekirse infliximab kullanımı önerilmektedir.
- **Hepatotoksisite:** Karaciğer enzimlerinin (AST, ALT) yüksekliği ICI tedavisinde görülebilir. Bilirubin yüksekliği daha nadirdir. Özellikle grad 2 ve üzeri toksisitede tedavi kesilmeli ve sistemik steroidler kullanılır. Diğer yan etkilerden farklı olarak hepatotoksistide steroid refrakter vakalarda infliximab önerilmemektedir. Mikofenolat mofetil kullanılabilir.
- **Pnömonit:** Nadir olmakla birlikte ölümcül olabilecek ciddi bir yan etkidir. En sık prezentasyon dispne ve öksürüktür. Dışlama tanısıdır. Özellikle malignite progresyonu ve

enfeksiyonların dışlanması gerekir. Sistemik steroidlerin uzun süre kullanılması gerekebilir. Steroid refrakter vakalarda infliximab kullanılabilir.

Bu yan etkilerin yanı sıra daha az sıklıkla görülen hipotiroidi, hipofizit, adrenal yetmezlik gibi endokrinopatiler, nefrit, miyozit, üveit ve nöropati gibi yan etkiler de raporlanmıştır.

İmmünoterapi yan etkileri genel olarak CTLA-4 + PD-1 kombinasyon tedavilerinde daha sıklıkla görülmektedir. Ayrıca bazı yan etkiler ipilimumab monoterapisinde de yaygındır. Tedavi yan etkinin gradına göre şekillendirilmelidir. Glukokortikoidler, tümör nekroz faktörü-alfa antagonistleri, mikofenolat mofetil veya diğer ajanlarla yapılan geçici immünsüpresyon ile çoğunlukla tedavileri sağlanmaktadır. Fulminan yan etkiler nadirdir fakat bu yan etkiler fatal olabileceği için hızlı tanıma ve yönetim önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Chen X, Zhang Z, Hou X, et al. Immune-related pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a network meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001170. doi: 10.1136/jitc-2020-001170.
2. Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, et al. CD8(+) T cells specific for tumor antigens can be rendered dysfunctional by the tumor microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1. *Cancer Res*. 2012;72(4):887-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2637.
3. Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight*. 2019;5(9):e122627. doi: 10.1172/jci.insight.122627.
4. Hassan SB, Sørensen JF, Olsen BN, Pedersen AE. Anti-CD40-mediated cancer immunotherapy: an update of recent and ongoing clinical trials. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014;36(2):96-104. doi: 10.3109/08923973.2014.890626.
5. Hernandez-Chacon JA, Li Y, Wu RC, et al. Costimulation through the CD137/4-1BB pathway protects human melanoma tumor-infiltrating lymphocytes from activation-induced cell death and enhances antitumor effector function. *J Immunother*. 2011;34(3):236-50. doi: 10.1097/CJI.0b013e318209e7ec.
6. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1510-7. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
7. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
8. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3356-64. doi: 10.1172/JCI80005.
9. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383.
10. Postow M. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy [Internet]. UpToDate Aug 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>.

11. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*. 2017;170(6):1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell*. 2018 Aug 9;174(4):1031-2.
12. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160(1-2):48-61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033.
13. Shoushtari AN, Hellmann M. Principles of cancer immunotherapy [Internet]. UpToDate Aug 2021. Wolters Kluwer [erişim 19 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy>.
14. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-71. doi: 10.1038/nature13954.
15. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(1):47-55. doi: 10.1038/nri2887.
16. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl:S185-S198. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
17. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.

123. BÖLÜM

FEBRİL NÖTROPENİ

Dr. Adem Deligönül

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN), mutlak nötrofil sayısının (ANC) $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya 48 sa. için de $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastada oral veya aksiller bölgeden ölçülen ateşin tek değer olarak ≥ 38.3 °C veya 1 sa. süreyle ≥ 38.0 - 38.2 °C arasında ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni tanımında merkezler arasında farklı degerlendirmeler olsa da kabul edilen değer genellikle ANC $<1.500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanmaktadır. Ciddi nötropeni, ANC $<500/\text{mm}^3$ ya da 48 sa. içinde $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen değer olarak; derin nötropeni ise ANC $<100/\text{mm}^3$ olarak tanımlanmaktadır. Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştükçe ve nötropeni süresi uzadıkça (>7 gün) klinik olarak önemli enfeksiyon oluşma riski artmaktadır. FN, uygun tedavi başlanmadığı zaman hayatı tehdit eden onkolojik acillerdendir. Bu hastalarda tanının erken konması ve risk durumuna göre ampirik sistemik antibiyoterapisinin erken dönemde başlanması, morbidite ve mortalitenin engellenmesi açısından kritik önem arz etmektedir.

FN riski, nötropeninin süresi ve derinliğinin yanı sıra mutlak nötrofil sayısındaki düşüş hızı ile de artmaktadır. Kemoterapi bitiminden 7.-10. günler mutlak nötrofil sayısının en düşük olduğu dönemdir.

FN görülme oranı malignite türü ve kullanılan kemoterapi rejimine göre farklılık göstermektedir. Hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi uygulanan hastalarda tedavinin seyri boyunca FN görülme oranı %80'e kadar çıkarken, solid organ tümörü nedeniyle kemoterapi uygulanan hastalarda %10-50 oranında en az bir kez FN görülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

FN tanısı konan hastalarda etken olarak yaklaşık %20 ila %30'unda enfeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir. Hastaların %10 ila %25'inde ancak bakteriyemi dokümente edilmektedir. Enfeksiyonların yaklaşık %80'inin endojen flora kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle ve yeni antibiyotikler tedavide yer almasıyla en sık izole etkenler arasında değişiklikler olmuştur. 1960'lı yıllarda en sık etken *S. Aureus* iken, beta-laktamaz antibiyotiklerin devreye girmesiyle 1980'li yıllardan itibaren nötropenik hastalarda en sık tespit başta *P. aeruginosa* olmak üzere gram negatif bakterilerdir. *P. aeruginosa*'dan sonra ise en sık gram pozitif bakteriler görülür. Sık görülen gram pozitif koklar: *S. epidermidis*, *S. aureus* ve *Streptococci* türleridir.

Günlük klinik pratikteki farklı uygulamalar seçilen antibiyotik tedavileri klinikler arasında görülen etkenler arasında farklılık oluşturmaktadır. Son dönemlerde daha sık tercih edilen uzun dönem kalıcı santral venöz kateter kullanımı, FN'de *P. aeruginosa*'yı da kapsayacak şekilde,

gram negatif patojenlere karşı ampirik antibiyotik kullanımı, aktif olan profilaktik antimikrobiyallerin kullanımı, gram pozitif enfeksiyonların sıklığını arttırmıştır. Farklı uygulamalara ve merkezler arasında farklılıklara rağmen kanser hastalarında bakteriyeminin etkeni olarak gram-pozitif/gram-negatif bakterilerin oranı yaklaşık 60/40'da kalmaktadır. FN'de enfeksiyon ajanı olarak en sık bakteriler görülmektedir. Gram negatif bakteriler (özellikle, *P. aeruginosa*), genellikle en ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. *S. epidermidis*, gram pozitif enfeksiyonlara bağlı tüm enfeksiyonların yaklaşık yarısını oluşturan patojen olup diğer bakteriyel patojenlerden çok daha az virülandır. Gram pozitif bakteriler arasında *S. aureus* (özellikle metisilin dirençli suşlar), bazı viridans streptokoklar ve enterokoklar (özellikle vankomisine dirençli suşlar) ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Anaerobik bakteriler, gastrointestinal sistemde bol miktarda bulunmalarına rağmen nötropenik ateş hastalarından izole edilen nadir patojenlerdir ancak mukozit, sinüzit, selülit, perirektal sellülit, intraabdominal veya pelvik enfeksiyon ve nötropenik enterokolit (tiflit) patojenezine katkıda bulunabilir. Fungal patojenler, yüksek riskli nötropenik ateş hastalarında sık görülürken düşük riskli olanlarda nadirdir. Genel olarak nötropenin ilk haftasından sonra persistan veya rekürren ateşin nedenleri olarak tanımlanırlar. Nötropeni sırasında oluşan invazif mantar enfeksiyonlarının çoğundan candida ve aspergillus suşları sorumludur. Candida enfeksiyonları, gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve hasarlı intestinal epitelden translokasyon ile oluşurken aspergillus enfeksiyonu, sporların solunum yoluyla bulaşması sonucu oluşur. Ateş, genellikle kandideminin tek belirtisidir. Kandidemilerin çoğundan *Candida albicans* sorumlu olup geri kalanını *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve diğer candida türleri oluşturur. Flukonazol profilaksisi uygulandığında oluşan kandidemi, daha yüksek oranda albicans dışı candida türlerinden kaynaklanmaktadır. Candida türleri, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonların yaygın fungal nedeni olup dissemine kandidiyaza neden olabilir. Aspergillus türleri, immünsüprese hastalarda yaygın bir fungal patojen olup enfeksiyon, conidia (sporlar) inhalasyonunu takip eder. Aspergillus esas olarak alt solunum yolunu (pnömoni) ve üst solunum yolunu (sinüzit) etkiler ancak aynı zamanda santral sinir sistemini, kemikleri ve cildi de tutabilir. Mukormikoz ajanları, özellikle diabetes mellitus tanılı ya da glukokortikoid uygulaması nedeniyle kontrolsüz hiperglisemisi olanlarda olmak üzere immünkompromize konakçılarda yaşamı tehdit eden rino-orbital-serebral, pulmoner ve dissemine enfeksiyonlara neden olabilir.

Viral enfeksiyonlar, özellikle human herpes virüsler olmak üzere yüksek riskli kemoterapi ilişkili nötropenisi olan hastalarda görülmektedir. Çoğu herpes simplex virüs (HSV) 1 ve 2 enfeksiyonları, seropozitif hastalardaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde oluşur. En sık bulguları; oral veya özofageal ülserler ile dudak, genital, cilt veya perianal ülser ya da veziküllerdir. HSV, bunların dışında ensefalit, menenjit, myelit, özefajit, pnömoni, hepatit, eritema multiforme ve göz tutulumu gibi çeşitli klinik tablolara da neden olabilir. Varicella-Zoster virüsün (VZV) etken olduğu herpes zoster, immünsüprese hastalarda yaygın cilt tutulumu ya da birden fazla dermatomu tutan atipik dissemine patern ile oluşur.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Nötropenik ateşi olan hastalar mortal seyredeceğinden, teşhis erken konmalı ve tedavisi hızlı başlamalıdır. Semptom ve bulgular silik olabileceğinden en ufak bir şikayet bile dikkate alınarak o bölgenin değerlendirilmesi ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

FN tanısıyla değerlendirilen hastalar tanı anında ve takiplerinde 3 grupta değerlendirilmektedir.

1. Nedeni bilinmeyen ateş: Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan ateş, FN tanısı konan hastaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Bu hastalarda fizik muayene görüntüleme yöntemleri ve kültür sonuçlarında etken ve odak saptanamaz.

2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Pnömoni, perianal enfeksiyon gibi klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilemediği enfeksiyon, FN tanısı konan hastaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Bu hastalarda ise fizik muayene ve/veya görüntüleme ile odak tespit edilir fakat etken saptanamaz.

3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan, balgam, idrar, vücut sıvılarından alınan kültürde ve/veya klinik odaktan (abse, açık yara, kateter çevresi vb.) alınan kültürde mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonur, yaklaşık hastaların %10-20'sini oluşturmaktadır.

– Öykü

Hastada diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kaşeksi gibi komorbid durumlar, malignitesi, tedavi süresi, kullandığı ilaçlar, hastanede yatış süresi, enfeksiyon odağına işaret edebilecek semptomlar, semptomların süresi, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, immobilizasyon, venöz ya da üriner kateter varlığı sorgulanmalıdır.

– Fizik muayene

Mutlaka sistemik muayene yapılmalı, enfeksiyon odağı olma ihtimali yüksek yerler üzerinde daha dikkatli ve ayrıntılı değerlendirmek üzere cilt, kateter giriş yerleri, biyopsi ve kemik iliği aspirasyonu bölgeleri, dişler, orofarinks, sinüsler, akciğer, abdomen, genital ve perianal bölge incelenmelidir. Hastalarda enfeksiyon odağı sıklığına baktığımızda orofarenks (%25), solunum sistemi (%25), cilt, yumuşak doku ve intravasküler kateterler (%15), gastrointestinal sistem (%15), perineal bölge (%10), üriner sistem (%5), burun ve sinüsler (%5) sıklık sırasında görülmektedir. Bu durum muayene sırasında göz önüne alınmalıdır.

– Laboratuvar

Tam kan sayımı, hepatik transaminazlar, bilirubinler, elektrolitler, serum kreatinin, üre, laktat, akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki ve kültürler değerlendirilmelidir. Bunlar dışında fizik muayene ve hastanın klinik durumuna göre galaktomannan, beta-D-glukan vb. testler istenebilir. Laboratuvar testleri sonuçlarının, enfeksiyonun nötropenik olmayan hastalarda görülen tipik bulgularının nötropenik hastalarda silik olabileceği ya da göstermeyeceği göz önüne alınmalı, bu hasta grubunda enfeksiyon olasılığının dışlanmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Kültür için santral venöz kateteri olan hastalarda biri kateterden, diğeri periferik venden, kateteri olmayan hastalarda iki farklı venden en az iki adet kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü alınırken 20 mL kan alınır ve bir aerob bir de anaerob kan kültürü şişesine paylaşılır. Ampirik tedaviye başlanan ve persistan ateşi olan hastalarda ilk iki gün içinde günde ikişer set kan kültürü alınır. Klinik olarak enfeksiyon şüphesi dahilinde balgam, idrar, santral venöz kateter çıkış yeri, serebrospinal sıvı, cilt ve dışkı incelemeleri yapılmalı, kültürleri alınmalıdır.

Solunum yolu semptom ve bulguları olan hastalarda pnömoni açısından akciğer grafisi çekilmelidir. Yüksek riskli hastalarda anormal bulguları saptamada daha hassas olduğu için kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) de önerilmektedir. Klinik gereklilik halinde vücudun diğer bölgeleri için de BT çekilebilir. Nötropenik ateşi olan ve nötropenik enterokolit

veya *C. difficile* koliti düşündürülen herhangi bir belirti veya semptomu olan hastalarda İV ve oral kontrast ile abdominal BT çekilmelidir.

FN gelişen hastalarda komplikasyon riskini tahmin etmek için bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinden en sık kullanılanlardan biride MASCC skorlama sistemidir (Tablo-1). Maksimum skor 26'dır. 21 ve üstü değerler, düşük riskli hastaları 21 altı değerler ise yüksek riski öngörür. Ölüm olasılığı; MASCC skoru: <15 ise %29, ≥15 ve <21 ise %9, ≥21 ise %2'dir.

Tablo 1. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlaması

Febril nötropeniye bağlı semptomların varlığı	
- Asemptomatik veya hafif semptom	5
- Orta derece semptom	3
- Ağır semptomlar	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı>90 mmHg)	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümör varlığı veya hematolojik malignite varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon yokluğu	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

TEDAVİ

FN tanısıyla değerlendirilen tüm kanser hastaların anamnezi hızlıca alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı, kan kültürü ve diğer kültürleri alındıktan sonra, diğer tanısal tetkik sonuçlarını beklenmeden ampirik antibakteriyel tedavi başlanmalıdır. FN hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi başlama süresiyle ilgili net bir konsensus yoktur. Yapılan çalışmalarda her bir saatlik gecikmenin mortaliteyi %8-18 arasında arttırdığı gösterilmiştir. Tüm bu farklı verilere rağmen genel görüş etkin ve uygun tedavinin en kısa sürede başlanması yönündedir.

Başlangıç antibiyotik seçiminde; hastanın öyküsü, komorbid durumları, antibiyotik alerjileri, klinik semptom ve bulguları, daha önceden antibiyotik kullanımı, önceki kültür sonuçları ve nazokomiyal patojenler dikkate alınmalıdır. Ampirik antibiyoterapi başlarken risk durumu hesaplanarak olası ve bilinen enfeksiyon etkenlerini, gram negatif ve gram pozitif bakterileride kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Yüksek riskli tüm hastalar, hastaneye yatırılarak ve İV antibiyotik tedavisi verilmelidir. Düşük riskli hastalara ise ayakta oral antibiyotik tedavisi verilebilir.

Düşük riskli hastalarda siprofloksasin 2x750 mg ve oral amoksisilin klavulanat asit oral 3x500/125 mg veya 2x875/125 mg beta laktam birlikte tercih edilmelidir. Levofloksasin 750 mg 1x1 oral amoksisilin-klavulanat ile kombinasyon halinde siprofloksasine alternatif olarak kullanılabilir. Yüksek riskli hastaların tedavisi ve izlemi, hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Başlangıçta antipsödomonal etkinliği olan antibiyotiklerden monoterapi olarak sefepim 3X2 g İV, meropenem 3x1 g İV, imipenem 4x500 mg İV, piperasilin-tazobaktam 4x4.5 g İV ajanlar önerilmektedir. Hastada hipotansiyon, mental durum değişikliği, pnömoni veya sellülit varsa aminoglikozit ve/veya florokinolonlar tedaviye eklenebilir. Glikopeptitler (vankomisin veya teikoplanin); hastada kateter enfeksiyonu, sellülit, mukozit veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni varsa ya da hemodinamsi stabil değilse tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

FN, ile başvuran ve tedavisi düzenlenen hastalar ilk üç gün boyunca klinikte veya evde takibi yapılmalıdır. Tansiyon arteriyel, nabız, solunum sayısı, ateş, performans durumu ve mukozit olan hastalarda yeterli oral alımının olup/olmaması takip edilmelidir. İlk birkaç günden sonra ateşin düzeldiğini doğrulamak için ayaktan tedavi başlanan hastalar, günlük telefon görüşmesi ile izlenmeye devam edilmelidir. Hastalar; ateşin tekrarlaması, yeni enfeksiyon belirtileri veya bulgularının olması, oral antibiyotiklerin tolere edilememesi ve kültürlerin ilk ampirik rejime duyarlı olmayan türleri içermesi durumunda İV antimikrobiyal tedavi için hastaneye yatırılmalıdır. Stabil bir hastada tek başına kalıcı ateş, ilerleyici veya yeni enfeksiyonun başka herhangi bir belirti veya bulgusunun eşlik etmediği durumlarda, kendi başına rejim değişikliğini gerektiren bir durum değildir. Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak dirençli organizmaların saptandığı durumlar ile ilerleyen enfeksiyon tablosunda rejim değişikliği gündeme gelmelidir. Ampirik tedaviyi takiben ateşin düşmesi için beklenen ortanca süre, hematolojik maligniteler için 5 gün, solid tümörler için 2 gündür. Ateşi devam eden hastalar, ateş odağı açısından yeniden değerlendirilmelidirler. Dirençli veya tekrarlayan ateşi olan yüksek riskli nötropenik hastalarda, tedavi başlangıcından 4-7 gün sonra ampirik antifungal ajanlar tedavi rejimine eklenmelidir. En sık invazif fungal enfeksiyon etkeni candida enfeksiyonlarıdır. Flukonazol profilaksisi alan hastalarda ise en sık karşılaşılan etkenler, flukonazol dirençli candida türleri (örneğin; *C. glabrata* ve *C. krusei*) ve invazif küf enfeksiyonlarıdır (aspergillus türleri). amfoterisin B, lipozomal amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol, nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedavi için önerilmektedir. Mukokutanöz kandidiyazis tedavisi için posakonazol kullanılabilen diğer ajanlardır.

FN tanısı konmuş hastalarda tedavi süresi, izole edilen spesifik etkene ve enfeksiyon bölgesine göre belirlenmelidir. Antibiyotik tedavisi, mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ üzerine çıkıncaya kadar veya klinik gereksinime göre daha uzun süre devam edilmelidir. Kültürlerin negatif olduğu ve enfeksiyon odağı bulunamayan hastalarda antibiyotikler, ateşin normale gelmesi ve kemik iliğinin iyileşmesine kadar devam edilmelidir.

Hematolojik ve solid organ tümörü nedeniyle kemoterapi ya da radyoterapi alan hastalarda nötropeni ve/veya FN gelişmesini engellemek için granülosit- veya granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktörlerin (G-CSF/GM-CSF) nötropenik ateşli olanlarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Fakat nötropeni gelişme riski yüksek olan kemoterapi rejimlerinde veya >65 yaş, düşük performans durumu olan hastalarda, önceden geçirilmiş FN atağı, geniş radyoterapi alanları, kombine kemoradyoterapi, tümörün kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler, malnütrisyon, açık yaralar veya aktif enfeksiyonlar, ileri evre hastalık, ciddi komorbiditeler olan hastalarda profilaktik G-CSF/GM-CSF kullanımını önerilmektedir. Primer profilaksi; kemoterapi sonrası FN sıklığının %20'nin üzerinde olması beklenen durumlarda kemoterapinin ardından G-CSF/GM-CSF uygulaması FN oranını %50 oranında azaltmaktadır. Beklenen nötropeni oranının düşük olduğu durumlarda ise G-CSF/GM-CSF kullanımının faydası gösterilememiştir. Sekonder profilaksi; kemoterapi uygulandıktan sonra FN gelişen ve ya nötropeni nedeniyle tedavi gecikmesi olan hastaların takip eden kemoterapi kürlerinin ardından G-CSF/GM-CSF uygulanmasıdır.

Kemoterapiden sonra 24-72 sa. aralığında 5 mcg/kg/gün dozunda başlanmalıdır. Mutlak nötrofil sayısı $2-3 \times 10^9/\text{L}$ olana kadar devam edilmelidir. Kemoterapi rejimine ve hastanın özelliklerine göre verilecek süre belirlenmelidir. FN geliştikten sonra G-CSF/GM-CSF eklemenin sağkalıma yararı tartışmalıdır. FN süresini, hastanede yatış süresini kısaltıyor ancak

sağkalım değişmiyor. Fakat yapılan başka meta-analizlerde ise enfeksiyona bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. FN gelişen hastalarda; 65 yaşın üzerinde ise sepsis gelişen, mutlak nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'den altında olan, nötropeninin 10 günden uzun süreceğinin beklendiği durumlarda, pnömoni, invazif mantar enfeksiyonu ve diğer kanıtlanmış enfeksiyonların varlığında, daha önce FN geçirmiş olanlarda G-CSF/GM-CSF verilmelidir. Sonuç olarak; FN hayatı tehdit eden onkolojik acillerdendir. Tedavi sırasında yüksek riskli hastalara primer profilaksi uygulanması FN riskini azaltmaktadır. FN tanısı konan hastalara ise uygun antibiyotik tedavisinin başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(12):e573-83. doi:10.1016/S2352-3026(17)30211-9.
2. Ahn S, Lee YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):376-80. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352ead2.
3. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-Daily Oral Levofloxacin Monotherapy versus Piperacillin/Tazobactam Three Times a Day: A Randomized Controlled Multicenter Trial in Patients with Febrile Neutropenia. *International Journal of Hematology*. 2004;79(1):74-8. doi:10.1007/BF02983537.
4. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353(10):988-98. doi: 10.1056/NEJMoa050078.
5. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(Suppl.5). doi:10.1093/annonc/mdq196.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1(1):CD004386. doi: 10.1002/14651858.
8. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474-9. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.
9. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, et al. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
10. Holland T, Fowler VG, Shelburne SA. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(Suppl 5):S331-4. doi:10.1093/cid/ciu598.
11. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and

- network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(10):723-9. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.024.
12. Joncour A, Puyade M, Michaud A, et al. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer.* 2020;28(7):3103-11. doi: 10.1007/s00520-019-05113-4.
 13. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: A double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy - EORTC infectious diseases group trial XV. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(9):1149-56. doi:10.1200/JCO.2012.45.8109.
 14. Klastersky J, Paesmans M. The multinational association for supportive care in cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer.* 2013;21(5):1487-95. doi:10.1007/s00520-013-1758-y.
 15. Klemencic S, Perkins J. *Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies.* *West J Emerg Med.* 2019;20(2):316-22. doi: 10.5811/westjem.2018.12.37335.
 16. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond).* 2018;50(7):539-49. doi: 10.1080/23744235.2018.1438649.
 17. Matikas A, Georgoulas V, Kotsakis A. Emerging agents for the prevention of treatment induced neutropenia in adult cancer patients. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(2):157-66. doi: 10.1080/14728214.2016.1184646.
 18. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 2015;195(4):1341-9. doi: 10.4049/jimmunol.1500861.
 19. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.
 20. NCCN Guidelines Version 1.2021. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#infections. Erişim tarihi 30 Ekim 2021.
 21. Nucci M. How I Treat Febrile Neutropenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021025. doi: 10.4084/MJHID.2021.025.
 22. Pizzo PA. Management of Patients With Fever and Neutropenia Through the Arc of Time: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2019;170(6):389-97. doi: 10.7326/M18-3192.
 23. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. 2021 Feb 17. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.*
 24. Rasmy A, Al Mashiakhi M, Ameen A. Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Solid Tumours. *Gulf J Oncolog.* 2017;1(25):77-84.
 25. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(7):3799-803. doi:10.1128/AAC.02561-14.
 26. Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir Prophylaxis of Herpes-Simplex-Virus Infections. *New Engl J Med.* 1981;305(2):63-7. doi:10.1056/nejm198107093050202.

27. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103(6):1103-13. doi:10.1002/cncr.20890.
28. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(14):1443-53. doi:10.1200/JCO.2017.77.6211.
29. Thomas J. Smith, Kari Bohlke, Gary H. Et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:28:3199-212.
30. Trearichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: Current epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2014;27(2):200-10. doi:10.1097/QCO.000000000000038.
31. Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3131-40. doi: 10.1007/s00520-015-2686-9.

124. BÖLÜM

ONKOLOJİK ACİLLER

Dr. Erdem Çubukçu, Dr. Sibel Oyucu Orhan

GİRİŞ

Kanser, tüm organları etkileyen sistemik bir hastalık olup gerek tanı anında gerekse tedavi seyri sırasında acil sorunlar ile karşımıza gelebilmektedir. Solid tümörlü hastalarda ya kanserin kendisi ya metastazına bağlı ya da tümörden salgılanan aktif metabolik maddeler nedeniyle onkoloji aciller oluşabilmektedir. Tedavi sırasında meydana gelen tedavi ilişkili onkolojik acillerin hayati tehdit edici düzeyde olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hastalarda meydana gelen bu durumların hızlı ve etkin tedavi edilmesi ile hastaların yaşam kalitesinde düzelmeye yaşam sürelerinde uzama sağlanmaktadır. Onkoloji hastalarında hastalığın yaygınlığı ya da bazı hastalarda gözlenen paraneoplastik durumlar onkolojik acil ile karışabilmekte veya birlikte olabilmektedir. Bu nedenle hastayı acil servise getiren durum mutlaka iyi anlaşılmalı, hızlı ve etkin bir tedavi uygulanmalıdır. Acil serviste ya da poliklinikte hastayı ilk gören hekim hızlıca değerlendirmelidir. Şikayet ve semptomlara göre hastanın anamnez ve fizik muayene bulguları incelenerek tüm sistemler hızlıca gözden geçirilmeli, tanı için gerekli olan tüm tetkikler yapılmalı ve en uygun tedavi başlanarak hastanın vital bulguları kontrol altına alınmaya çalışılmalı ve hasta yakın takip edilmelidir.

Onkolojik aciller herhangi bir acil serviste görülebilir (Tablo 1). Popülasyonumuz yaşlandıkça ve daha fazla hasta kemoterapi aldıkça daha sık görülür hale gelecektir. Tanı zamanında konulursa, belirli onkolojik acil durumlarda hayat kurtarıcı müdahaleler yapılabilir.

Tablo 1. Sistemlere göre başlıca onkolojik aciller

Sistem	Klinik tablo
Kardiyovasküler	- SVC (süperior vena kava) sendromu, kalp tamponadı
Solunum sistemi	- Akut hava yolu tıkanıklığı, akciğer hemorajisi, solunum yetmezliği
Hematolojik	- Lökostaz, hipervizkosite, trombositopeni, nötropenik ateş
Renal-metabolik	- İdrar yollarında tıkanma, urat nefropatisi ve tümör lizis sendromu, hiperkalsemi
Gastrointestinal	- Obstrüksiyon, perforasyon, kanama
Nörolojik	- Spinal kord basısı, artmış kafa içi basıncı, epilepsi
Çeşitli	- Göz ve göz dibi metastazı, kemik ağrısı

Onkolojik aciller oluşma özelliklerine göre yapısal ve tıkayıcı aciller, metabolik aciller ve tedaviye bağlı aciller olmak üzere 3 ana başlık altında da incelenmektedir.

• Yapısal ve tıkayıcı aciller

Tümörün kendisi veya metastazına bağlı olarak gelişen acillerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Yapısal ve tıkaçıcı aciller

- Süperior vena kava sendromu (SVC)
- İntestinal obstrüksiyon
- Spinal kord basısı
- Perikard tamponadı
- İntestinal obstrüksiyon
- Üriner obstrüksiyon
- Biliyer obstrüksiyon
- Artmış kafa içi basınç (KİBAS)
- Neoplastik menenjit (akciğer, meme kanseri, melanom, lenfoma)
- Hemoptizi
- Hava yolu obstrüksiyonu

– Süperior vena kava sendromu (SVC)

Süperior vena kava sendromu (SVC), SVC yoluyla kan akışının tıkanmasına yol açan herhangi bir durumdan kaynaklanır. Malign obstrüksiyon, tümörün SVC'ye direkt invazyonu veya SVC'nin sağ akciğer, lenf nodları ve diğer mediastinal yapıları içeren bitişik bir patolojik süreç tarafından dışardan basısından kaynaklanabilir. Bu da kan akımında durgunluğa ve tromboza yol açmaktadır. SVC, William Hunter tarafından 1757 yılında ilk kez sifilitik aort anevrizması olan bir hastada tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar etiyolojide benign hastalıklardan ziyade büyük oranda malign neoplazmların sorumlu olduğunu göstermiştir.

o *Patofizyoloji*

Süperior vena kava dışarıdan bası, tümörün lümen içine invazyonu veya tromboz ile tıkanır. Damar içindeki kan akışı bozulduğunda, venöz kollateraller kanın sağ atriyuma dönüşü için alternatif yollar oluştururlar. Vena azigos en önemli kollaterali oluşturur. Daha nadir olarak internal mammarian venler, özofageal venler, lateral torasik venler ve paraspinöz venler diğer kollateral venler olarak karşımıza çıkmaktadır. Venöz alternatif yollar birkaç hafta içinde gelişebilir. Üst vücut venöz basıncı başlangıçta belirgin şekilde yükselir, ancak zamanla azalır. Bununla birlikte, iyi gelişmiş kollateral akımı mevcut olduğunda bile, santral venöz basınçlar yüksek kalır ve SVC sendromunun karakteristik belirti ve semptomlarını üretir. Hızlı tümör büyümesi kollateral akış geliştirmek için çoğunlukla yeterli zamana izin vermeyebildiğinden, malign hastalığı olan hastalarda hızlı bir şekilde SVC sendromu semptomları gelişebilir. Buna karşılık, benign hastalıklarda örneğin histoplazmoz gibi bir enfeksiyona bağlı fibrozan mediyastinit, SVC tıkanmasının bir nedeni olarak yıllarca semptomatik hale gelmeyebilir.

o *Etiyoloji*

Süperior vena kava sendromu vakalarının büyük çoğunluğu malign nedenlere bağlı olup bu malignitelerin %60 ile %85'inden intratorasik kanserler sorumludur. SVC obstrüksiyonu, bu vakaların %60'a varan kısmında önceden teşhis edilmemiş bir tümörün ortaya çıkan semptomudur. En sık akciğer kanserinde (%52-81) görülür. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) en sık karşılaşılan histolojik alt gruptur (%27-50). SVC sendromu KHAK'de daha sık görülür ve vakaların yaklaşık %10'unda başvuru anında ortaya çıkar. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) ile başvuran hastaların %2'sinden daha azında bir komplikasyon olarak SVC sendromu vardır, ancak daha yüksek insidans nedeniyle KHDAK, KHAK'den daha sık bir SVC sendromu nedenidir. Lenfomalar (difüz büyük B

hücreli ve lenfoblastik lenfoma en sık) %2-20 ile akciğer kanserinden sonra görülen ikinci en sık nedendir. Meme kanseri SVC sendromuna neden olan en sık metastatik kanser iken germ hücreli tümörler, metastatik gastrointestinal tümörler, Kaposi sarkomu, nöroblastoma ve lösemiler diğer nadir nedenlerdir.

○ **Klinik özellikler ve bulgular**

Çoğunlukla asemptomatik olup yavaş başlangıçlıdır. Hastalığın şiddeti altta yatan sebebe, tıkanıklığın oluşma hızına, trombozun varlığına, tıkanıklığın lokalizasyonuna ve kollateral kan akımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Klinik özellikler ve bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. SVC sendromunda bulgular

Semptomları ciddiyetine göre sınıflandıran, ayrıca tanı ve tedaviye yaklaşımı değerlendiren bir derecelendirme sistemi önerilmiştir. Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) yan etki değerlendirmesi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yan etki değerlendirmesi

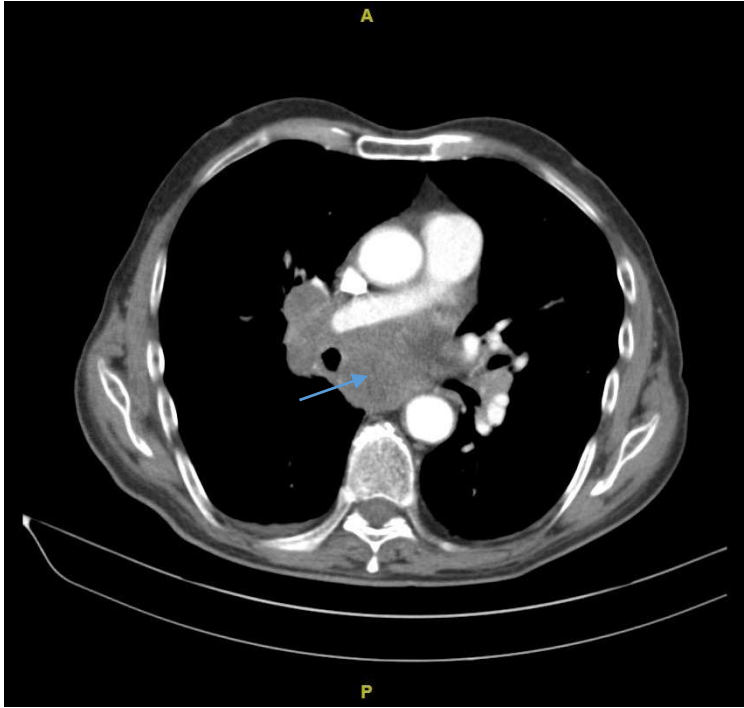
Advers olay	SVC sendromu
1. derece	Asemptomatik SVC trombozunun tesadüfi bulgusu
2. derece	Semptomatik Belirtilen tıbbi müdahale (örneğin; antikoagülasyon, radyasyon veya kemoterapi)
3. derece	Şiddetli semptomlar; Belirtilen çok modaliteli müdahale (örneğin; antikoagülasyon, kemoterapi, radyasyon, stentleme)
4. derece	Hayatı tehdit eden Belirtilen acil multimodalite müdahalesi (örneğin; lizis, trombektomi, cerrahi)
5. derece	Ölüm

○ **Tanı**

Süperior vena kava sendromu hızlı tanı konulup müdahale edilmezse mortalite oranı yüksek bir onkolojik acil durumdur. Tanı genel olarak hastanın kliniği ile konulur. Tanı anında hastaların yarısına yakınında bilinen kanser tanısı vardır. Akciğer grafisi genellikle ilk

istenen tekik olmalıdır. Akciğer grafisinde mediyastende genişleme (özellikle üst), SVC sendromunu düşündüren ve en sık rastlanan bulgudur. Daha az olarak akciğer grafisinde plevral efüzyon ve hiler kitle görülebilir. Nadir bulgular ise kalbin büyümesi, kalsifik lenf nodları, bilateral difüz infiltrasyon ve ön mediyastende kitledir. Bazı hastalarda (%15 kadar) ise akciğer grafisi normal bulunmaktadır. Kontrast verilerek çekilen toraks bilgisayar tomografisi (BT) hem obstrüksiyonun seviyesini hem de tromboz, kollateral dolaşım, mediyastinal kitle, adenopati varlığını belirlemede fayda sağlar.

BT venografisi lümenin tamamen tıkalı olup olmadığının ayırımında önemlidir. Uygun şartlarda yapılan venografi özellikle cerrahi tedavi öncesinde önemli katkılar sağlayabilmektedir. Manyetik rezonans (MR) venografi, kontrastlı BT için kullanılan iyot bazlı materyallere alerjisi olan veya kontrastlı çalışmalar için venöz erişim sağlanamayan hastalarda faydalı olabilecek diğer bir yaklaşımdır. Konvansiyonel kateter bazlı santral venografi, SVC obstrüksiyonunun ve ilişkili trombüs oluşumunun kapsamının belirlenmesi için altın standarttır. Venöz obstrüksiyonun yerini ve yaygınlığını tanımlamada ve kollateral yolları belirlemede BT'den üstündür. Ancak BT venografi gibi çevredeki yapıları görüntüleyemez ve bu nedenle tek etiyoloji tromboz olmadıkça SVC obstrüksiyonunun spesifik nedenini belirlemez.



Resim 1. SVC sendromu sebebi olan mediyastinal kitlenin toraks BT görüntüsü (mavi ok).

o **Tedavi**

Süperior vena kava sendromu yönetiminin hedefleri, semptomları hafifletmek ve altta yatan hastalığı tedavi etmektir. Altta yatan nedenin tedavisi, kanserin tipine, hastalığın yaygınlığına ve histoloji ile yakından ilişkili olan genel prognoza ve daha önce tedavi uygulanıp uygulanmadığına bağlı olup bu faktörlerin tümü tedavi seçimini etkiler. Malign SVC sendromu ile başvuran hastalarda ortalama yaşam beklentisi altta yatan maligniteye bağlı olarak geniş bir değişkenlik gösterse de çoğunlukla kısa olup yaklaşık altı aydır.

Mevcut yönetim kılavuzları, tümöre yönelik tedaviye başlamadan önce doğru histolojik tanının önemini vurgulamaktadır. Ciddi semptomatik hastalarda daha hızlı rahatlama sağlamak için gerektiğinde stent yerleştirme ile endovenöz rekanalizasyonun acil kullanımı kemoterapi ve/veya radyoterapi (RT) kullanılarak elde edilebilecek olandan daha fazladır.

Özellikle yaşamı tehdit eden semptomlarla (santral hava yolu obstrüksiyonu, şiddetli laringeal ödem, serebral ödemden kaynaklanan koma) başvuran hastalar gerçek bir tıbbi acil durumu temsil eder ve ilk stabilizasyonun ardından (güvenli hava yolu, solunum ve dolaşımın desteklenmesi), bu hastalara ani solunum yetmezliği ve ölüm riskini azaltmak için acil müdahale (gerektiğinde SVC'ye stent yerleştirme ile endovenöz rekanalizasyon) gerekir. Bu durum hastanın uygun endovasküler kaynaklara sahip bir tesise acil transferini gerektirebilir.

Geçmişte, yaşamı tehdit eden malign SVC sendromunda tıkanıklığı gidermenin en hızlı yolunun acil RT olduğu düşünülürdü. Ancak stentli veya stentsiz endovasküler rekanalizasyon, özellikle yaşamı tehdit eden semptomları olan hastalarda hemen RT'ye kıyasla semptomları daha hızlı hafifletmektedir. Ayrıca biyopsi öncesi uygulanan RT, tanı kesin değilse histolojik tanıyı gizleyebilmesinden dolayı çoğu hasta için artık en iyi seçenek olarak kabul edilmemektedir.

○ *Destekleyici bakım ve tıbbi tedavi*

Trombüs mevcut olduğunda, trombüsün yayılmasını sınırlamak için (kontrendikasyonların yokluğunda) kesin tedavi yapılanaya kadar genellikle sistemik antikoagülasyon önerilir. Kalıcı bir kateter ile ilişkili intravasküler trombüs nedeniyle SVC obstrüksiyonu olan hastalarda, sistemik antikoagülasyon ile birlikte kateterin çıkarılması endike olabilir.

Hastanın baş bölgesi, hidrostatik basıncı ve baş boyun ödemi azaltmak için yüksekte kalmalıdır (ne kadar yüksekte tolere edilirse o kadar iyidir). SVC yoluyla kan akışının engellenmesi venöz dönüşü yavaşlatır. Bu, üst ekstremitelerdeki damarlarda lokal tahrişe veya tromboza veya çevre dokulardan ilaçların emiliminde gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle üst ekstremitelerde kas içi enjeksiyon kullanımından kaçınılmalıdır.

Glukokortikoidlerin sistemik uygulanmasının yardımcı olabileceği iki durum vardır. Bunlardan ilki stentlemeye uygun olmayan ciddi hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle acil olarak RT alan hastalarda, ödeme bağlı santral hava yolu obstrüksiyonu riskini en aza indirmek için kısa süreli yüksek doz kortikosteroid olup ikincisi ise steroidlerin, lenfoma veya timoma gibi steroidlere yanıt veren malignitelerin neden olduğu semptomatik SVC sendromunu tersine çevirmede etkili olabilmesidir.

Genel olarak hastanın aşırı hidrasyonundan kaçınılmalıdır. Gerektiğinde diüretikler kullanılabilir, ancak intravasküler hacimin aşırı düşürülmesinden kaçınılmalıdır. Diüretik kullanımı ile elde edilen sağ atriyal basınçtaki küçük değişikliklerden obstrüksiyonun distalindeki venöz basınçların etkilenip etkilenmediği ve hastaya klinik fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir.

Primer tanıya yönelik tedavilerin yapılması SVC tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Gerek RT gerekse kemoterapi tedavileri uygun hastalarda belirgin fayda sağlayarak hayat kurtarıcı olabilmektedir. RT, daha önce ışınlanmamış hastalarda radyosensitif tümörlerin neden olduğu SVC sendromu için sıklıkla önerilmektedir. RT etkili olduğunda, tümör yükünü azaltarak önemli ölçüde rahatlama sağlar.

Süperior vena kava sendromuna neden olan malignitelerin çoğu radyasyona duyarlıdır ve en azından akciğer kanserinde semptomatik iyileşme genellikle 72 sa. içinde görülür. KHAK,

non-Hodgkin lenfoma veya germ hücreli kanserler kemoterapiye oldukça duyarlı tümörler olup tedavi sonrası SVC kliniğinde belirgin bir düzelme sağlayabilmektedirler. Semptomatik iyileşme genellikle tedavinin başlamasından sonraki bir ile iki hafta içinde ortaya çıkar.

– Spinal kord basısı

Spinal kord basısı, kanserin ağrıya ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan nörolojik fonksiyon kaybına neden olabilen yaygın bir komplikasyondur. Bu acil durum, erken tanı ile büyük oranda etkili bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen maalesef günümüzde halen kanser hastalarında önemli bir morbidite nedenidir. Akciğer, meme ve prostat kanserli hastalar ile yapılan çalışmalarda spinal kord basısı yaklaşık %3-7 oranında görülürken, otopsi çalışmalarında bu oran daha yüksek olarak saptanmaktadır.

Spinal kord kompresyonu, spinal anatomide görülen bir komplikasyondur. Spinal kord, önde vertebra gövdesi, yanlarda pediküller ve arkada lamina ve spinöz çıkıntıdan oluşan koruyucu bir kemik halkası ile çevrilidir. Bu halkanın içinde en dış tabakası duradan oluşan tekal kese bulunur. Kemik ve dura arasında normalde yağ ve venöz pleksus içeren epidural boşluk bulunur. Her spinal seviyede, sinir kökleri spinal kordun lateralinden ve vertebra gövdesinin arkasından çıkar. Tümör epidural mesafeyi invaze ettiğinde ve spinal kordu sıkıştırdığında spinal kord basısı ortaya çıkar. Spinal kord kompresyonunun derecesi, asemptomatikten paraplejiye kadar giden klinik tablo ile sonuçlanabilir. En sık torasik omurgada ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık %60 ile %70'i torasik omurgada, %20 ile %30'u lumbosakral omurgada ve %10'u servikal omurgada meydana gelir.

Spinal kord basısı gelişen hastaların çoğunda motor veya mesane disfonksiyonunun başlangıcından önce ilk semptom olarak ağrı vardır ve genellikle tanı anında hastaların %80 ile %95'inde mevcuttur (Tablo 5). Etkilenen hastalar genellikle lezyon seviyesinde, şiddeti giderek artan şiddetli bir lokal sırt ağrısı fark ederler. Bazı hastalarda yansıyan ağrı yaygındır ve lezyonun lokalizasyonu açısından yanıltıcı olabilir. Lokal ağrı, periost veya dural sinirlerin, spinal kordun veya paravertebral yumuşak dokunun bozulmasına bağlı olabilir. Ağrının kortikosteroidlerle sık sık hafifletilmesi, inflamasyonun veya nöral iritasyonun önemli bir rol oynadığını düşündürür. Ağrı genellikle geceleri daha şiddetli olabilmektedir ve bu durum muhtemelen endojen kortikosteroid seviyelerindeki günlük değişimler ile ilişkilendirilmektedir.

Tablo 5. Spinal kord basısı bulguları

Semptomlar	Fizik muayene
<ul style="list-style-type: none">• Lokalize sırt ağrısı- Radiküler- Kuşak tarzı- Aşağıya vuran• Hassasiyet, uyuşukluk, güçsüzlük• Barsak ve mesane kontrol kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Glob vezikal• Spastisite• Ekstensor plantar refleks• Anal tonus, perineal sensitivite

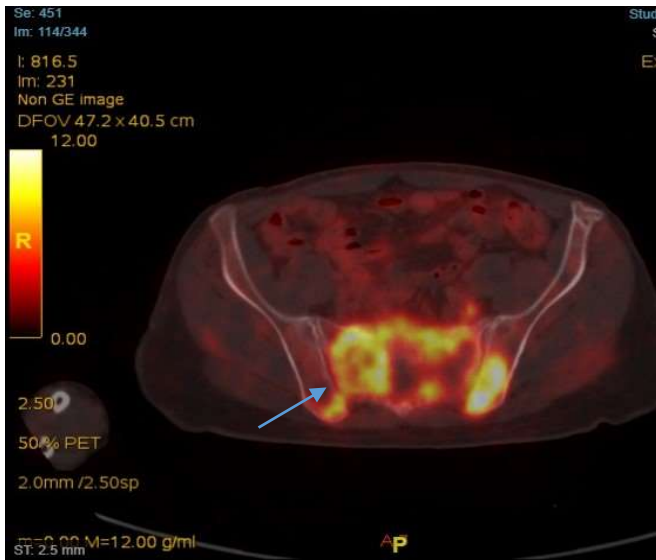
o Tanı

Nörolojik fonksiyonların geri kazanılması için özellikle malignite tanısı olan hastalarda semptomlar dikkatlice sorgulanmalı ve tanı için gerekli tetkikler hızlıca yapılmalıdır. Tanıda gecikme geri dönüşümsüz motor fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Hastaya başlangıç

olarak çekilen direkt grafi ler vertebradaki lezyonu ve çökmeyi gösterebilir. Bazen paravertebral kitleler de görülebilir. Ancak vakaların %15-20'sinde direkt grafi lerde herhangi bir anormallik görülmediği unutulmamalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) spinal kordun anatomik görüntülenmesinde standarttır (Resim 2). Hem sensitivitesi hem de spesifisitesi direkt grafi ile kıyaslandığında oldukça yüksektir. Bası düzeyinin net gösterilebilmesi için tüm spinal kordun kesintisiz olarak görüntülenmesi önerilmektedir. MRG için uygun olmayan hastalarda BT veya BT myelografi uygulanabilir. PET/BT metastatik kitleyi görüntülemeye yararlı olabilir (Resim 3).



Resim 2. Spinal kanalı invaze eden metastatik kitlenin vertebral MRG görünümü (mavi ok).



Resim 3. Spinal kanalı dolduran metastatik kitle PET/BT görüntüsü (mavi ok).

o **Tedavi**

Spinal kord basısı gelişmiş hastalar için tedavinin hedefleri arasında; ağrı kontrolü, komplikasyonlardan kaçınma ve hastanın hastalık yüküne, yaşam beklentisine ve bakım hedeflerine uygun tedaviler kullanılarak nörolojik fonksiyonun ve spinal mekanik stabilitenin korunması veya iyileştirilmesi yer alır. Spinal kord basısı hastalarında hızlı, etkin ve multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Medikal tedavi, hastalığın tedavisi (RT ve kemoterapi) ve gerekli durumlarda cerrahi birlikte uygulanabilmektedir.

Glukokortikoid tedavisi genellikle spinal kord basılı hastalar için kesin tedaviye bir köprü olarak ağrının hafifletilmesi ve semptomların yavaşlatılması için standart rejimin bir parçası olarak kabul edilir. Muhtemelen anti-ödem etkileri ve/veya steroide yanıt veren malignitelere (örneğin, lenfoma) onkolitik etkiler yoluyla hastalarda nörolojik fonksiyonu geçici olarak iyileştirme yeteneği uzun zamandır bilinmektedir. Doz etkinlik çalışmalarında yüksek dozla tedavinin erken ağrı yanıtı dışında standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Önerilen tedavi dozu 10 mg intravenöz (İV) bolus deksametazondur, sonra 4-8 mg altı saatte bir uygulanır. Fonksiyonların düzelmesi halinde iki günlük stabil dozun ardından steroid yan etkilerinden de kaçınmak amacıyla doz azaltımına gidilebilir. Hastaya RT tedavisinin başlaması ile birlikte steroid tedavisinin devamı ve dozunun azaltılması kararı semptomların durumuna göre değerlendirilir.

Omurga cerrahisi spinal kord kompresyonunun değerlendirilmesinde ve tedavisinde kritik öneme sahiptir. Mutlaka hastalar cerrahi uygunluğu ve gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Primer tümörü RT tedavisine duyarlı olsa dahi opere olabilir, hastalarda cerrahi dekompresyon, stabilizasyon ve sonrasında RT tercih edilmelidir.

Yeni tanı konmuş epidural medulla spinalis basısının tedavisinde RT çok önemli bir rol oynar. Bu tedavideki amaç sitoredüksiyon ile dekompresyon sağlamak, nörolojik semptomların progresyonunu önlemek ve ağrının kontrolüdür. Nispeten radyorezistans bir tümör nedeniyle spinal kord kompresyonu gelişen hastalarda cerrahi dekompresyon sonrasında stereotaktik vücut radyasyon tedavisini (SBRT) uygulamak daha etkin sonuçlar ortaya koymaktadır. Lenfoma, KHAK, multipl myelom, meme kanseri, prostat kanseri, germ hücreli tümör gibi kemosenitif tümörü olan hastalarda kemoterapi hızlı sonuç almamızı sağlayabilir ancak öncelikli olarak cerrahi/RT yapılamayan spinal kord basılı hastalarda kullanılabilir.

Spinal kord kompresyonu gelişen hastalar heterojendir ve tedavi kararları bireyselleştirilmelidir. Kesin tedavinin hem aciliyetini hem de seçimini etkileyen en önemli faktör nörolojik semptomların derecesinin belirlenmesidir.

– **Malign perikard efüzyonu/tamponadı**

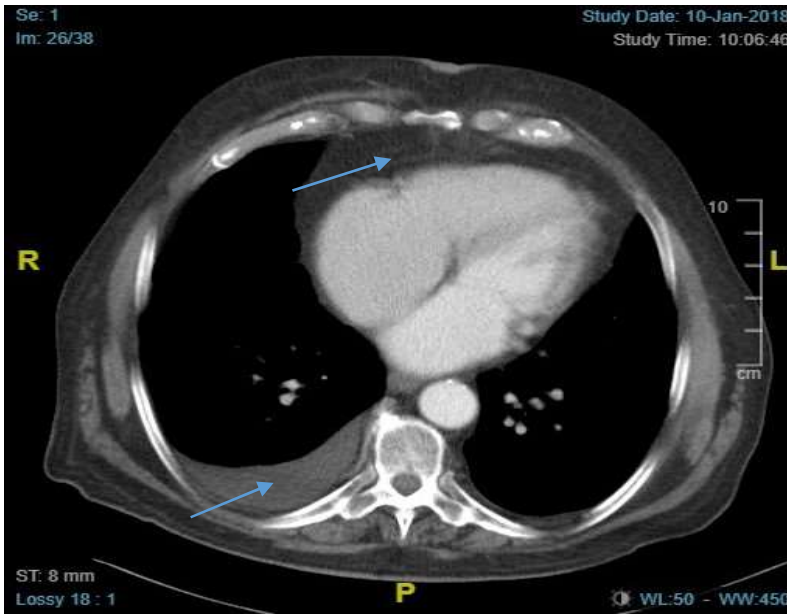
Perikardın malign tutulumu kanserli hastalarda otopsilerin %1 ile %20'sinde görülür. Kalp ve perikardın malign tutulumu en sık akciğer kanserinde (%35), daha sonra meme kanseri (%25) ve sonra lösemi, lenfoma, melanomada görülmektedir. Miyokardın doğrudan tutulumu, metastatik veya primer tümörler tarafından çok daha az sıklıkta görülür. Büyük bir otopsi serisinde, herhangi bir kardiyak tutulum insidansı sırasıyla %11 ve %12 olarak bulunmuştur. Bunların %76'sında perikardiyal tutulum ve %34'ünde ilişkili bir efüzyon saptanmıştır. Bazı durumlarda efüzyon, malignitenin ilk klinik belirtisi olabilir ancak kanserli

hastalarda perikardiyal efüzyonlar, kemoterapi ve radyasyon tedavisi dahil olmak üzere kanserin kendisinden başka bir mekanizma tarafından da tetiklenebilir.

Fludarabin, sitarabin, doksorubisin, dosetaksel ve siklofosfamid gibi geleneksel kemoterapi ajanları, akut perikardit ve perikardiyal efüzyon ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, palpasyon, ortopne, baş dönmesi, anksiyete ve yüzde pletora sıklıkla gözlenen semptomlardır. Klinik bulgular; juguler venlerde distansiyon, kalpte genişleme, kalp seslerinin derinden gelmesi, perikard sürtünme sesi, aritmiler, hepatosplenomegali ve asittir. Tamponada gidiş varsa, pulsus paradoksus ve hipotansiyon gelişir.

o **Tanısal işlemler**

Perikardiyal efüzyonun varlığından öykü, fizik muayene, elektrokardiyogram (EKG) ve göğüs radyografisinden şüphelenilebilir. Perikardiyal efüzyonlu hastalarda en yaygın EKG bulguları; sinüs taşikardisi, düşük QRS voltajı ve elektriksel alternanslardır. Göğüs radyografisindeki bulgular, efüzyonun etiyojisine, boyutuna ve altta yatan komorbiditelere bağlı olarak değişkendir. Küçük-orta efüzyonlar (200 ile 300 mL'den az) göğüs radyografisinde önemli bulgulara yol açmayabilirken, daha büyük perikardiyal efüzyonlar tipik olarak açık akciğer alanları olan genişlemiş bir kalp silüeti ile ortaya çıkar. Bununla birlikte, göğüs radyografisinde genişlemiş bir kalp silüeti spesifik değildir ve perikardiyal efüzyon varlığı için tanısal olarak kabul edilemez. EKG ve göğüs radyografisi bulguları ile birlikte klinik değerlendirme, perikardiyal efüzyon varlığını düşündürülebilir ancak tanıyı koymak için ek görüntüleme, genellikle ekokardiyografi gereklidir. Ekokardiyografi, perikardiyal efüzyonun tespiti için hem spesifik hem de hassastır ve ayrıca efüzyonun hemodinamik önemi hakkında bilgi sağlayabilir. Perikardiyal efüzyon için yüksek şüphe olan ancak tanısal olmayan ekokardiyografi bulgusu olan vakalarda, BT (Resim 4) veya MRG ile ek torasik görüntüleme, efüzyon varlığının belirlenmesinde yardımcı olur.



Resim 4. Plevral ve perikardiyal efüzyon toraks BT (mavi oklar).

o **Tedavi**

Perikardiyal efüzyonun yönetiminin kardiyak tamponadı olan hastalarda hemodinamik bozulmayı hafifletmek ve/veya tanısal değerlendirme için sıvı almak amacıyla yapılan akut tedaviler ile semptomlara veya tekrarlayan kalp tamponadı ile sonuçlanabilecek yeniden sıvı birikmesini önlemeyi amaçlayan tedaviler olmak üzere iki bileşeni vardır.

Yüksek derecede semptomatik hastalarda veya hemodinamik bozulma kanıtı olanlarda, semptomları hafifletmek ve hemodinamik kolapsi önlemek için acil sıvı drenajı gerekir. Sıvı tipik olarak ya ekokardiyografik kılavuzluk altında perkütan perikardiyosentez ile ya da perikardiyal pencerenin cerrahi olarak oluşturulması sırasında çıkarılır. Bu genellikle, klinik veya ekokardiyografik kardiyak tamponad belirtileri devam etse bile semptomlarda ve hemodinamikte hızlı ve dramatik bir iyileşme ile sonuçlanır.

Yeniden birikmeyi önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında uzun süreli kateter drenajı ve sıvının plevral veya periton boşluğuna drenajına izin veren kalıcı bir perikardiyal "pencere" oluşturulması yer alır. Perikardın cerrahi dekompresyonu, perikardiyotomi, perikardiyostomi ve "pencere" perikardiyektomi olarak da bilinir. Perikardiyal bir "pencerenin" cerrahi olarak oluşturulması, çeşitli cerrahi teknikler (örneğin; açık cerrahi, video yardımcı torakoskopi [VATS]) kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Tüm hastalara uygulanabilecek tek bir yaklaşım yoktur ve terapötik seçim, hastanın genel tıbbi durumu, altta yatan malignitenin prognozu, bakım hedefleri ve tıbbi ve cerrahi kaynakların mevcudiyeti tarafından yönlendirilmelidir. Hastanın stabil olduğu daha sonraki dönemde, altta yatan hastalığın tedavisi için kemoterapi açısından değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda (özellikle lenfomalarda) radyoterapi uygulanması da gerekebilir.

• **Metabolik aciller**

– **Hiperkalsemi**

Tüm hiperkalsemi vakalarının %80'ine primer hiperparatiroidi veya malignite sebep olmaktadır. Hiperkalsemi nedenleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hiperkalsemi nedenleri

- Primer hiperparatiroidi
- Malign hastalıklar
- Vitaminler
- İmmobilizasyon
- Tirotoksikoz
- Addison hastalığı
- Süt-alkali sendromu
- İnflamatuvar hastalıklar
- Neoplastik hastalıklar
- Sarkoidoz
- Tiyazid, lityum vb. ilaçlar
- Rabdomiyolizis, AIDS
- Paget hastalığı
- Parental beslenme
- Feokromositoma

Kanserli hastalarda yaşamı tehdit eden metabolik aciller içinde en sık görüleni hiperkalsemidir. Kanserli hastalarda nispeten yaygındır ve vakaların yaklaşık %20 ila

%30'unda meydana gelir. Yatan hasta ortamında hiperkalseminin en sık nedenidir. Hem solid tümörleri hem de hematolojik maligniteleri olan hastalarda ortaya çıkar. Amerika Birleşik Devletlerinde hiperkalsemi ile ilişkili en yaygın kanserler meme, böbrek ve akciğer kanseri ile multipl myelomdur. Malignite genellikle hiperkalsemiye neden olduğu zaman klinik olarak belirgindir ve malignite hiperkalsemisi olan hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir.

Malign hiperkalseminin oluşabileceği üç ana mekanizma vardır:

1. Tümörden salgılanan paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP)
2. Lokal sitokin salınımı ile osteolitik metastazlar (osteoklast aktive edici faktörler dahil)
3. 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) tümör üretimi

Paratiroid hormonunun (PTH) ektopik tümöral salgılanması da hiperkalsemiye neden olabilir ancak bu nadirdir. Metastatik olmayan solid tümörleri olan hastalarda ve non-Hodgkin lenfoma olan bazı hastalarda hiperkalseminin en yaygın nedeni, PTH ile ilişkili proteinin (PTHrP) salgılanmasıdır. Malignitenin humoral hiperkalsemisi (HHM) olarak da adlandırılan bu durum, malignite hiperkalsemisi olan hastaların %80'ini oluşturur. HHM'li hastalarda en sık skuamöz hücreli karsinomlar (akciğer, baş ve boyun), böbrek, mesane, meme veya over karsinomları oluşmaktadır. Bu durum tipik olarak ilerlemiş hastalığın ve kötü prognozun göstergesi olmaktadır. PTHrP, çok çeşitli nöroendokrin, epitelyal ve mezoderm türevli dokularda ekspres edilen normal bir gen ürünüdür. PTHrP'nin saflaştırılması, özellikle ilk 13 amino asitin hemen hemen aynı olduğu amino-terminal ucunda, PTH ile bir miktar homoloji ortaya çıkarmıştır. PTH ile bu yakın benzerliğin bir sonucu olarak, PTHrP, PTH ile aynı PTH-1 reseptörüne bağlanır ve böylece benzer postreseptör yollarını aktive eder. Bu mekanizma ile PTHrP, kemik rezorpsiyonunda ve distal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonundaki artışlar ve proksimal tübüler fosfat taşınmasının inhibisyonundaki artışlar dahil olmak üzere, PTH'nin bazı görevlerini yapabilmesini sağlamaktadır.

Osteolitik metastazlar, malign hiperkalsemi vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Lokal osteolizisin tümör hücreleri tarafından indüklenmesi, kemiğe metastatik olan bazı solid tümörlerde ve multipl myelomda yaygın görülürken, lenfoma ve lösemide daha az sıklıkta olmaktadır. Bu mekanizma ile en sık hiperkalsemi üreten solid tümör, meme kanseridir. Osteolitik metastazlarda gözlenen kemik yıkımı, esas olarak osteoklastlar tarafından gerçekleştirilip tümör hücrelerinin doğrudan bir etkisi değildir. Tümörler osteoklast üretimini ve lokal olarak etkisini uyaran birçok faktör üretir, bu da artan iskelet rezorpsiyonu ve hiperkalsemi ile sonuçlanmaktadır.

Artan 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) üretimi, Hodgkin lenfomadaki hemen hemen tüm hiperkalsemi vakalarının ve non-Hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık üçte birinin nedenidir. Solid tümörlü hastalarda kalsitriol aracılı hiperkalsemi vakaları nadirdir. 1,25-dihidroksi vitamin D'nin neden olduğu hiperkalsemi etiolojisinde nadiren rol alan diğer durumlar ise, over disgerminoma ve lenfomatoid granülomatoz/anjiosentrik lenfomadır. Sarkoidoz ve tüberküloz gibi kronik granülomatoz hastalıklar ile hiperkalsemi birlikteliğinin etiolojisinde aktif 1,25-dihidroksi vitamin D üretiminin rol oynadığı bilinmektedir.

Hiperkalsemi çeşitli organ sistemlerini etkileyebilir. Hastanın semptomları çoğunlukla, hem serum kalsiyum konsantrasyonunun yüksekliğine hem de yükselmenin başlama hızına bağlıdır ancak semptomlar hastalar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Hafifçe yükselmiş serum kalsiyum konsantrasyonları (<12 mg/dL [3 mmol/L]) olan hastalar, özellikle serum

kalsiyumundaki yükselme kronik ise, genellikle asemptomatiktir. Orta derecede yüksek kalsiyum (12 ile 14 mg/dL) olan hastalarda poliüri, polidipsi, anoreksi, bulantı ve kabızlık semptomları olabilir. Şiddetli hiperkalsemisi olan hastalarda (>14 mg/dL [3.5 mmol/L]) semptomlar daha gürültülü olabilmektedir. Kalsiyum konsantrasyonu arttıkça ya da hızlı gelişen hiperkalsemilerde semptomlar daha şiddetli hale gelebilir ve zayıflık, konsantrasyon güçlüğü, kafa karışıklığı, sersemlik ve koma içerebilir. Nadir olmasına rağmen, şiddetli hiperkalsemi kardiyak aritmi ile ilişkili olabilir.

Hiperkalsemiye tanısız yaklaşımda en önemli adım, vakaların %90'ından fazlasını oluşturan primer hiperparatiroidizm ile malignite arasında ayırım yapmak için uygun klinik değerlendirme ve laboratuvar testlerinin dikkatli olarak yapılmasıdır. Hastalarda öncelikle varsa eski tetkikler değerlendirilmeli, tekrarlı ölçümle (albümin veya iyonize kalsiyum için düzeltilmiş toplam kalsiyum) serum kalsiyum konsantrasyonunda gerçek bir artış olmadığı doğrulanmalıdır. PTH, PTHrp ve vitamin D metabolitlerinin ölçümü, tiroid stimüle edici hormon, tam idrar tekikleri ve böbrek fonksiyon testleri tanı ve tedaviye yön vermesi amacıyla mutlaka görülüp değerlendirilmelidir.

Asemptomatik veya hafif semptomatik hiperkalsemisi hastalarda acil tedavi gerekmez. Benzer şekilde, orta derece hiperkalsemisi olan hastalarda serum kalsiyumu kronik olarak iyi tolere edilebilir ve acil tedavi gerektirmeyebilir. Bununla birlikte, bu konsantrasyonlarda akut bir artış ya da serum kalsiyum konsantrasyonu >14 mg/dL olan hastalarda semptomlardan bağımsız olarak tedavi gerekir. Semptomatik hiperkalsemisi olan hastalar genellikle dehidratedir ve başlangıç tedavisi olarak salin hidrasyonu gerektirir. Başlangıç olarak 200 ile 300 mL/sa. başlangıç hızında izotonik salin verilir ve daha sonra idrar çıkışına göre 100 ile 150 mL/sa. olarak sıvı tedavisi ayarlanır. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan bireylerde, sıvı yüklenmesini önlemek için dikkatli izlem yapılmalıdır. İdrar çıkışının düzenlenmesinde loop diüretiklerinin akıllıca kullanılması gerekebilir. Tiyazid grubu diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Aşırı kemik rezorpsiyonu nedeniyle şiddetli (kalsiyum >14 mg/dL) veya semptomatik hiperkalsemisi olan hastalarda hiperkalseminin daha uzun süreli kontrolü için denosumab veya İV bifosfonat tedavisi uygulanabilir. Bisfosfonatlar, kemik hidroksiapatit yüzeyine adsorbe olan ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonuna müdahale ederek kalsiyum salınımını engelleyen inorganik pirofosfatın hidrolize edilemeyen analoglarıdır. Herhangi bir nedenle aşırı kemik rezorpsiyonundan kaynaklanan hiperkalsemi tedavisinde etkilidirler. Malignite ile ilişkili hiperkalseminin tedavisi için şu anda mevcut sık kullanılan ajanlar; pamidronat, zoledronik asit, ibandronat, klodronat ve etidronattır. Denosumab, zoledronik aside dirençli hiperkalsemisi olan veya şiddetli böbrek yetmezliği nedeniyle bifosfonatların kontrendike olduğu hastalar için etkin bir seçenektir.

Glukokortikoidler, bazı lenfoma, sarkoid veya diğer granüloamatöz hastalıklara bağlı hiperkalsemi tedavisinde etkilidir. Uygun tedaviye rağmen yanıt alınamayan ya da şiddetli semptomatik hastalarda diyaliz tedavisi uygulanabilir.

– Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu (TLS), spontan ya da antikanser tedavi sonrası tümör hücrelerinin parçalanması ile dolaşıma potasyum, fosfat ve nükleik asit salımı ile oluşan onkolojik acildir. Hiperfosfatemi, hiperfosfatemiye sekonder hipokalsemi, hiperkalsemi ve artmış nükleik asit katabolizmasına sekonder hiperürisemi ile karakterizedir. Hiperürisemi renal tübüllerde

çökerek tübüler hasara neden olmaktadır. Yine hiperfosfatemi de kalsiyum ile kalsiyum fosfat oluşturup tübüler disfonksiyonu arttırmaktadır.

Tümör lizis sendromu, genellikle yüksek gradeli lenfomalar gibi proliferasyon hızı yüksek, tümör yükü fazla ya da alınan antikanser tedaviye duyarlı tümörlerde tedavi sonrasında görülür. Sıklıkla sitotoksik kemoterapi, sitotoksik hedefe yönelik ajan ya da radyoterapi alan hastalarda görülürken nadiren tedavi almadan da gelişebilir (spontan TLS).

Hastalar bulantı, kusma, ishal, letarji, hematüri, kalp yetmezliği, kardiyak disritmiler, nöbetler, kas krampları, tetani, senkop gibi çeşitli klinik bulgular ile prezente olabilir. Klinik ve laboratuvar TLS kriterleri Tablo 7’de verilmiştir. Laboratuvar TLS, kemoterapinin başlamasından üç gün önce veya sonrasındaki yedi gün içinde tabloda belirtilen kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanmıştır. Klinik TLS ise laboratuvar TLS’si olup klinik kriterlerden en az birinin varlığı olarak tanımlanmıştır.

Tablo 7. Tümör lizis sendromunun klinik ve laboratuvar kriterleri

Klinik kriterler	Laboratuvar kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Artmış serum kreatinin düzeyi• Nöbet• Kardiyak aritmi veya ani ölüm	<ul style="list-style-type: none">• Hiperürisemi• Hiperfosfatemi• Hipokalsemi• Hiperkalemi

Tümör lizis sendromu yönetiminde allopürinol, febüksostat ve rasburikaz gibi ajanlar kullanılmaktadır. Allopürinol, ksantini ürik aside metabolize eden ksantin oksidazı inhibe ederek ürik asit oluşumunu azaltır. Febüksostat da benzer şekilde ksantin oksidaz inhibitörüdür. Rasburikaz ise rekombinant urat oksidaz olup ürik asitin, idrarla atılabilir olan allantoina çevrilmesini sağlar.

Tümör lizis sendromu yönetiminde çeşitli profilaktik yaklaşımlarla TLS gelişmesini önlemek temel hedeftir. Profilaksi önerileri hastalığa, hastalık yüküne ve uygulanacak spesifik tedaviye bağlı olarak değişen tahmini TLS riskine göre seçilir. Profilaksinin temelini hidrasyon oluşturmaktadır. TLS gelişme riskine göre diğer ajanlar eklenmektedir. Örneğin 100.000’den fazla lökosit ile prezente yüksek riskli AML’de hidrasyonun yanına rasburikaz eklenmesi önerilirken, proliferasyon hızı görece daha düşük birçok solid organ tümöründe hidrasyon ± allopürinol önerilmektedir.

Profilaksiye rağmen bazı hastalarda TLS gelişebilmekte, bazen de spontan TLS ile hastalar prezente olabilmektedir. Bu durumda kardiyak monitörizasyon yakın ürik asit, elektrolit ve kreatinin takibi yapılmalıdır. Hiperürisemi için rasburikaz kullanılmalıdır. Potasyum ve fosfat alımının kısıtlanması, hipervolemiye dikkat ederek hidrasyon yapılması, gerekirse diüretik kullanımı önerilmektedir. Diüretiğe dirençli hipervolemi, şiddetli oligüri veya anüri, persistan hiperkalemi, CaxP ≥ 70 mg/dL gibi durumlarda renal replasman tedavisi kullanılmalıdır.

– Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (UADHS)

Antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu (UADHS), antidiüretik hormonun (ADH) salgılanmasının baskılanamamasından kaynaklanan su atılımının bozulması bozukluğudur. Su alımı azalan idrar çıkışını aşarsa, su tutulması hiponatreminin gelişmesine yol açar. Bir tümör tarafından ADH’nin ektopik üretimi çoğunlukla KHAK’dan kaynaklanır ve nadiren diğer akciğer tümörlerinde görülür. Malignite ile ilişkili UADHS’nin daha az yaygın

nedenleri arasında baş ve boyun kanseri, olfaktör nöroblastom ve ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomlar yer alır. Etiyolojide ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Klorpropamid, karbamazepin, okskarbazepin, yüksek doz İV siklofosfamid ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri dahil bazı ilaçlar ADH salınımını veya etkisini arttırabilir. Mutlaka hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanmalıdır. İnme, kanama, enfeksiyon, travma ve psikoz dahil olmak üzere herhangi bir santral sinir sistemi bozukluğu, cerrahi, pulmoner hastalıklar, özellikle pnömoni (viral, bakteriyel, tüberküloz), HIV enfeksiyonu ADH salınımını arttırabilir.

Hiponatremi, hipoosmolalite ve idrar osmolalitesi 100 mosmol/kg'ın üzerinde olan herhangi bir hastada UADHS'den şüphelenilmelidir. UADHS'de idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir, serum potasyum konsantrasyonu normaldir, asit-baz bozukluğu yoktur ve serum ürik asit konsantrasyonu sıklıkla düşüktür. UADHS tanısı konabilmesi için hastanın renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Bu testler hastada normal olmalıdır.

Klinik çoğunlukla hiponatreminin oluşma hızına ve sodyum düzeyinin düşüklüğüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Eğer hiponatremi ilk 48 sa. içinde gelişmiş ise akut hiponatremi, eğer 48 saatten sonra gelişmişse kronik hiponatremi olarak değerlendirilmelidir. Akut olaylarda semptomlar daha şiddetli olabilirken kronik hiponatremide adaptasyona bağlı belirtiler hafiftir veya olmayabilir. Klinik olarak hastalarda halsizlik, mental durum değişikliği, konfüzyon, psikotik durum, nöbet, koma ve ölüm gerçekleşebilir.

Tedavideki birincil hedef altta yatan nedenin saptanması ve etkili bir şekilde tedavisidir. Acil tedavi semptomatik hastalarda önerilmektedir ancak serum sodyum konsantrasyonunun hızla yükseltilmesi tablonun ağırlaşmasına neden olabilir. Hastalarda tedavi seçimi, hiponatreminin ciddiyetine ve semptomların varlığına veya yokluğuna göre değişir. Hiponatremiden kaynaklanan şiddetli semptomların (örneğin; nöbetler, iletişim kuramama ve/veya koma) en çok, serum sodyumunun 48 saatten kısa sürede 120 mEq/L'nin altına düştüğü ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açtığı hastalarda ortaya çıkması muhtemeldir. Bu hastalarda İV bolus olarak verilen hipertonic salin, serum sodyumunu arttırabilir ve nörolojik semptomları daha yavaş, sürekli infüzyonlardan daha hızlı iyileştirebilir. Serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin altında olan ve 48 saatten uzun sürede gelişen hastalarda daha az şiddetli nörolojik semptomlar (örneğin; baş dönmesi, yürüme bozuklukları, unutkanlık, konfüzyon ve uyuşukluk) görülebilir. Sürekli infüzyon (örneğin, 15 ile 30 mL/sa.) veya ilk olarak 50 ile 100 mL bolus hipertonic salin tedavisinin ardından serum sodyumunun 3 ile 4 mEq/L arttırılması ile semptomlar düzeltilebilir. Sodyum düzeyi saatlik 0.5-1 mEq/L günlük ise 12 mEq/L'yi aşmayacak şekilde yükseltilebilir. Kronik hiponatreminin düzelme oranı ise herhangi bir 24 saatlik periyotta 8 mEq/L'den az olmalıdır. Serum sodyum konsantrasyonu başlangıçta 2 ile 3 saatte ve daha sonra hasta stabil olana kadar her 3 ile 4 saatte bir kontrol edilmelidir. Sıvı kısıtlaması ile izotonik ve hipertonic sıvı tedavilerine rağmen yanıt alınamayan olgularda ADH V2 reseptör blokleri tolvaptanın etkinliği gösterilmiş olup tedavide etkin bir seçenek olarak kullanılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, onkolojik acilleri her hekimin bir noktaya kadar bilmesi gerekir. Çünkü başlangıçta hızlı tanınması ve medikal tedaviye başlanması hastalarda hayat kurtarıcı

olmaktadır. Ayrıca kanser hastasının hastalığına bağlı olmayan nedenlerle acile gelebileceği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baker GL, Barnes HJ. Superior vena cava syndrome: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Crit Care*. 1992;1:54.
2. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med*. 2012;156:906.
3. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol*. 2002;29:12.
4. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med*. 1992;326:1196.
5. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol*. 2004;24:48.
6. Borlaug BA, DeCamp MM, West H. Pericardial disease associated with malignancy [Internet]. UpToDate Aug 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. [https://https://www.uptodate.com/contents/pericardial-disease-associated-with-malignancy?](https://www.uptodate.com/contents/pericardial-disease-associated-with-malignancy?)
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br Haematol*. 2004;127:3-11.
8. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest*. 1990;85:456.
9. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552.
10. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med*. 1993;95:209.
11. Deligönül A, Çubukçu E, Evrensel T. Olgularla Onkolojik Aciller. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2021.
12. Demirkazık A, Altun R. Onkolojik Aciller. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2004;4(4):232-43.
13. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;356:2064.
14. Drews RE, Rabkin DJ. Malignancy-related superior vena cava syndrome [Internet]. UpToDate Aug 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. [https://https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome](https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome).
15. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol*. 1978;3:40-51.
16. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol*. 1980;8:361.
17. Greillier L, Barlési F, Doddoli C, et al. Vascular stenting for palliation of superior vena cava obstruction in non-small-cell lung cancer patients: a future 'standard' procedure? *Respiration*. 2004;71:178.
18. Hoit BD. Diagnosis and treatment of pericardial effusion [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-pericardial-effusion>.

19. Horwitz MJ. Hypercalcemia of malignancy: mechanisms [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/hypercalcemia-of-malignancy-mechanisms>.
20. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998;317:18.
21. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1669.
22. Khaw FM, Worthy SA, Gibson MJ, Gholkar A. The appearance on MRI of vertebrae in acute compression of the spinal cord due to metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:830-4.
23. Kjellstrand CM, Campbell DC, Von Hartitzsch B, et al. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1974;133:349-59.
24. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*. 1996;72:424.
25. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 1991;6(Suppl 2):51-9.
26. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors>.
27. Laufer I, Bilsky M, Schiff D, Brown P. Treatment and prognosis of neoplastic epidural spinal cord compression [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-neoplastic-epidural-spinal-cord-compression>.
28. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol*. 1993;11:2306.
29. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*. 2008;149:259.
30. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:157.
31. Markman M. Diagnosis and management of superior vena cava syndrome. *Cleve Clin J Med*. 1999;66:59.
32. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:407.
33. Porte H, Metois D, Finzi L, et al. Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure for which diagnosis? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:384.
34. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol*. 2005;6(1):15-24. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01709-7.
35. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet*. 1992;339:164.
36. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol*. 2011;34(10):593-8. doi: 10.1002/clc.20936.
37. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:37.

38. Salsali M, Clifton EE. Superior vena caval obstruction in carcinoma of lung. *N Y State J Med.* 1969;69:2875.
39. Sorenson S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer.* 1994;30:22-7.
40. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373.
41. Sun H, Nemecek AN. Optimal management of malignant epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:537-51.
42. Turner S, Marosszeky B, Timms I, et al. Malignant spinal cord compression: a prospective evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:141-6.
43. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer.* 1994;73:2223.

HEMATOLOJİ

125. BÖLÜM

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Dr. Rıdvan Ali, Dr. Tuba Ersal

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre anemi, hemoglobinin (Hgb), 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Anemi, dünya nüfusunun kabaca üçte birini etkiler ve vakaların yaklaşık yarısı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Anne ve çocuk ölümlerini, fiziksel performansı ve sağlık uzmanlarına sevki etkileyen büyük ve küresel bir halk sağlığı sorunudur. 0-5 yaş arası çocuklar, doğurganlık çağındaki kadınlar ve hamile kadınlar özellikle risk altındadır. Çeşitli kronik hastalıklar özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik kalp yetmezliği (KKY), kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) sıklıkla demir eksikliği anemisi (DEA) ile ilişkilidir. Serum ferritin, transferrin saturasyonu, serumda çözünür transferrin reseptörleri ve serumda çözünür transferrin reseptörleri-ferritin indeksi ölçümü DEA'nın tanısında klasik kırmızı hücre indekslerinden daha doğru bilgi verir. Demir eksikliğinin nedeninin araştırılmasına ve tedavisine ek olarak, tedavi stratejileri, gıda takviyesi ve demir takviyesi de dahil olmak üzere önlemeyi kapsar. Oral demir genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilir, ancak yeni intravenöz demir preparatları, demir depolarını güvenli ve etkili bir şekilde dolduruyor gibi görünmektedir.

ETİYOLOJİ

DEA'ya yol açan demir eksikliğinin birçok fizyolojik, çevresel, patolojik ve genetik nedeni vardır (Tablo 1). Daha da önemlisi, etiyojiler farklı hasta popülasyonlarında (çocuklar, kadınlar ve yaşlılar), coğrafyalarda (gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler) ve spesifik klinik koşullarda önemli ölçüde değişebilir veya bir arada bulunma eğiliminde olabilir. Demir eksikliği tanıda, mutlak demir eksikliği ve fonksiyonel demir eksikliği olarak iki ana biçimde ortaya çıkmaktadır.

• **Absolüt (mutlak) demir eksikliği anemisi:** Mutlak demir eksikliği DEA'ya yol açan şiddette ilerleyebilen veya anemi gelişmeden toplam vücut demir depolarının (çoğunlukla makrofajlar ve hepatositlerde) azalmasını ifade eder. Artan talep, azalan alım, malabsorpsiyon veya kronik kan kaybı durumlarında ortaya çıkabilir. Artan talep genellikle fizyolojiktir ve genellikle bebeklerde, okul öncesi çocuklarda, adolesanlarda ve gebelikte büyüme ataklarında (çoğunlukla ikinci ve üçüncü trimesterlerde) görülür. Azalan demir alımı, gelişmekte olan ülkelerdeki birçok çocuk ve hamile kadında olduğu gibi, yoksulluk ve yetersiz beslenmenin doğrudan bir sonucu olabilir veya demirden fakir vegan veya vejeteryan diyetlerine atfedilebilir.

Kalsiyum, fitat (tahıllarda bulunur) ve tanen (çay ve kahvede bulunur) içeren gıdalar demir emilimini azaltırlar. Ayrıca mide pH'sını arttıran ve ferröz demire dönüşümü azaltan gastrektomi, duodenal bypass ve bariatrik cerrahi (özellikle Roux-en-Y gastrik bypass) gibi cerrahi prosedürlere de atfedilir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu (demir için rekabet, pH artışı ve vitamin C'nin azalması), Çölyak hastalığı (gluten kaynaklı enteropati), atrofik gastrit (artmış pH) ve İBH gibi bazı tıbbi durumların da demir emilimindeki azalmayla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu tür düşük demir emilim koşullarının çoğu durumda hastaları oral demir tedavisine dirençli hale getirdiğine dikkat edilmelidir. Proton pompası inhibitörlerinin kullanımı da demir emiliminin azalmasına katkıda bulunabilir. Kronik kan kaybı adet gören kadınlarda olduğu gibi fizyolojik olabilir. Sık kan bağışçılarının da demir eksikliği geliştirdiği bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, kancalı kurt ve şistozomiyaz enfeksiyonları, sırasıyla kronik gastrointestinal veya sistemik kan kaybının çok yaygın nedenleridir. Daha gelişmiş ülkelerde, kronik kan kaybı daha çok adet kanaması ağır olan kadınlarda veya gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı olan erkek ve yaşlı hastalarda görülmektedir. Diyaliz hastalarında kronik kan kaybı da söz konusudur. Diğer nadir nedenler arasında intravasküler hemoliz veya diğer sistemik kronik kanama kaynakları yer alabilir. Salisilatların, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, antikoagülanların ve kortikosteroidlerin kullanımı, mide mukozasının doğrudan tahriş olması veya bu ajanların kanama riskini artırma eğilimi nedeniyle ilaca bağlı kan kaybına da neden olabilir.

- **Fonksiyonel demir eksikliği anemisi:** 'İşlevsel' veya 'göreceli' demir eksikliği (ve ardından DEA), literatürde iki ana senaryoyu tanımlamak için kullanılan bir terimdir.
 - KBH, KKY, İBH, kronik akciğer hastalığı, kanser, obezite, kronik enfeksiyonlar ve diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda olduğu gibi, kronik inflamasyon ve yükselmiş hepsidin seviyeleri nedeniyle demirin depolardan dolaşıma ve eritropoetik dokuya zor mobilize olduğu durumlardır. Mutlak demir eksikliği, yüksek hepsidin seviyelerinin neden olduğu demir emiliminin azalması nedeniyle sonraki aşamalarda ortaya çıkabilir.
 - Anemiye endojen eritropoetin yanıtlarının veya eritropoezi uyarıcı ajanlarla (ESA) tedavinin aracılık ettiği artmış eritropoez durumları, demir talebi ve arzı arasında bir uyumsuzluk yaratır. Bu durumlarda eritropoezi demir kısıtlı veya demirden fakir eritropoez olarak adlandırmak da yaygındır.

• **Demire refrakter demir eksikliği anemisi (IRIDA):** DEA'nın genetik nedenleri mevcuttur. Demire refrakter DEA (IRIDA), TMPRSS6'daki bir mutasyonun neden olduğu, hepsidin düzeylerinin yükselmesine ve bağırsakta demir emiliminin azalmasına yol açan, kronik inflamasyonun etkilerine benzer bir durum olan, nadir görülen resesif bir durumdur. IRIDA hastaları özellikle oral demir takviyesine (aynı zamanda ESA tedavisine) dirençlidir. IRIDA'daki anemi genellikle yetişkinlerde çocuklara göre daha az şiddetlidir.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi nedenleri

<p>Azalmış alım</p> <ul style="list-style-type: none">● Malabsorbsiyon- Çölyak hastalığı- Duodenal rezeksiyon/gastrik bypass cerrahisi- İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ileal-jejunal hastalık ve/veya kronik hastalık anemisi)- Helikobakter Piloni gastriti- Otoimmün gastrit● Diyete bağlı nedenler- Malnütrisyon- Yüksek miktarda fitat ve polifenol alımı
<p>Artmış ihtiyaç</p> <ul style="list-style-type: none">● Gebelik, laktasyon● Çocukluk çağı● Eritropoiezisi uyaran ajanlar (KBH, kemoterapinin indüklediği anemi)
<p>Artmış kayıp</p> <ul style="list-style-type: none">● Jinekolojik nedenler- Meno(metro)raji (miyom, endometriyozis, kanama bozuklukları)- Uterus kanseri● Gastrointestinal nedenler- Malignite- Üst gastrointestinal sistem kanaması: mide/duodenum ülseri, varis kanaması, özofajit, erozif gastrit, Mallory-Weiss sendromu, anjiyodisplazi, vasküler ektazi, Dieulafoy lezyonu, nadir (Merkel divertikülü, Cameron lezyonu)- Alt gastrointestinal sistem kanaması: divertikülozis, divertikülit, hemoroid, anal fissür, rektal ülser, anjiyodisplazi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyöz kolit● Diğer nedenler- Cerrahi, travma, doğum, sık kan bağıışı- Uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı- Parazitik enfeksiyonlar (kancalı kurt, tenya)
<p>Nadir nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">● İdiyopatik pulmoner hemosiderozis● Herediter hemorajik telenjiyektazi● Koagülasyon bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları● Konjenital demir eksikliği (demire dirençli demir eksikliği anemisi)

PATOFİZYOLOJİ

Demir, toplam vücut demirinin yaklaşık %60'ını içeren kırmızı kan hücrelerindeki Hgb'nin ve kaslardaki miyoglobinin temel bir bileşenidir. Enzimatik süreçler, DNA sentezi ve mitokondriyal enerji üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücrel mekanizmaların işleyişi için gereklidir. Yetişkin vücudu 3-5 g demir içerir ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve hücrel metabolizma için günlük 20-25 mg gereklidir. Diyetle alım sınırlı olduğu için (günde 1-2 mg), demir homeostazı için başka kaynaklara (örneğin; yaşlanan eritrositlerin makrofajlarda geri dönüşümü, demir içeren enzimlerde demir değişimi ve demir depoları) ihtiyaç vardır. Adet kanaması, terleme, deride pullanma ve idrarla atılım sonucunda günde yaklaşık 1-2 mg demir kaybedilir. Demir homeostazı, aşırı demirin zararlı reaktif oksijen türleri şeklindeki toksik etkilerinden kaçınmak için bir atılım regülasyon yolu olmadığından, diyet alımı, bağırsak emilimi ve demir geri dönüşümü ince bir şekilde düzenlenmelidir.

Diyet demiri hem ve hem olmayan demir olarak iki şekilde mevcuttur. Demir, et, kümes hayvanları ve deniz ürünleri gibi hayvansal gıda kaynaklarında bulunan hem formundaki

hemoglobinde Fe⁺² (ferröz demir) olarak kompleksleşir. Hem olmayan demir (Fe⁺³ veya ferrik demir) vejetaryen diyetinde (siyah çay, kakao, tahıl gevrekleri, kuru meyve vb.) bulunur. Hem demirin et yiyen popülasyonlarda toplam demir alımının %10-15'ine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir, ancak genel olarak hem olmayan demirden daha iyi emildiği için toplam emilen demirin %40'ından fazlasını oluşturur.

Demir homeostazında, esas olarak hepatositler tarafından salgılanan ve ilk kez 2001 yılında aşırı demir yükü olan farelerde tanımlanan hepsidin adı verilen küçük bir peptit, demirin dokulara erişiminin kontrolünde çok önemli bir role sahiptir. Karaciğer dışında, makrofajlar, adipositler, kalp ve böbrekler gibi diğer hücre türleri ve organları hepsidin üretebilir. Plazmada hepsidin, α2-makroglobuline ve albümine bağlanır ve böbrek yoluyla atılabilir. Hücrelerde tutulan demiri ihraç edemezler. Hepsidin esas olarak enterositlerin ve makrofajların bazolateral membranında reseptörü ferroportini bağlayarak ve bozularak ve böylece bu hücrelerden plazmaya demir çıkışını önleyerek işlev görür.

Hepsidin yüksek ekspresyonu, plazma demir konsantrasyonlarını azaltır; düşük ekspresyon konsantrasyonları plazma demir konsantrasyonlarını artırır. Hepsidin ekspresyonu, karaciğer ve plazmadaki yüksek demir konsantrasyonları, iltihaplanma ve fiziksel aktivite ile yukarı regüle edilirken, demir eksikliği, eritropoez, hipoksi ve endokrin sinyaller (testosteron, östrojen ve büyüme faktörleri) tarafından aşağı regüle edilir.

2014 yılında eritroferon adı verilen yeni bir hormon tanımlandı. Eritroferon eritropoietine yanıt olarak eritroblastlar tarafından üretilir ve stres eritropoezi sırasında hepsidin süpresyonuna aracılık eder.

EPİDEMİYOLOJİ

Anemi, dünya nüfusunun yaklaşık olarak üçte birini etkiler ve DEA en önemli nedendir. DEA okul öncesi çocuklarda (<5 yaş), üreme çağındaki kadınlarda ve hamile kadınlarda oldukça yaygın olup, yaygınlık oranları sırasıyla %41.7, %32.8 ve %40.1' ulaşmaktadır (2016 DSÖ verileri). Vegan diyetle beslenmek, malabsorpsiyon sendromları ve ağır adet kanaması da yüksek gelirli ülkelerde yüksek risk kategorileridir ve ağır adet kanaması olan kadınların yaklaşık üçte ikisi demir eksikliği/DEA'ya sahiptir. DEA'nın yaşlı popülasyonda tedavi edilmesi daha zordur ve diğer anemi türleri olabileceğinden, anemi vakalarının sadece %30'unu temsil eder. DEA'nın genetik formlarının yaygınlığına ilişkin resmi tahminler bulunmamakla birlikte, IRIDA'nın tıbbi uygulamada görülen DEA vakalarının %1'inden daha azını temsil ettiği düşünülmektedir.

KLİNİK

DEA olan hastalar tüm anemilerle ilişkili semptomlarla başvurabilirler. Bunlar bazen demir eksikliğine bağlı spesifik belirtilerdir (Tablo 2). Derinin, konjonktiva ve tırnak yataklarının solukluğu yaygındır. Diğer semptom ve bulgular örneğin, yorgunluk, istirahatte nefes darlığına ilerleyen efor dispnesi, vertigo, senkop, baş ağrısı, taşikardi ve kardiyak sistolik üfürüm hipoksik işlevden kaynaklanır. Ağır vakalarda hastalarda istirahatte dispne, anjina pektoris ve hemodinamik instabilite olabilir. DEA'nın klinik özellikleri, aneminin ciddiyetine, yaşa, komorbiditelere, kronikliğe ve başlangıç hızına bağlıdır. Bazı vakalarda, anemi asemptomatiktir ve ancak Hgb konsantrasyonlarının laboratuvar ölçümünden sonra teşhis

edilir. Demir eksikliği özellikle epitel hücrelerini etkiler. Ciltte kuruluk ve pürüzlülüğe, kuru ve yıpranmış saçlara, yaygın ve orta derecede saç dökülmesine ve koilonişyaya (kaşık şeklindeki tırnaklar) neden olur. Hafif ila orta derecede demir eksikliği olan hastalarda dil papilla kaybı meydana gelir ve eksiklik uzunluğunun iyi bir göstergesidir. Şiddetli vakalarda atrofik glossit görülür. Demir eksikliğinin huzursuz bacak sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kelly-Paterson sendromu olarak da adlandırılan Plummer-Vinson sendromu nadirdir ve disfaji, DEA ve özofagus webleri ile karakterizedir. Sendrom, hastaların %3-15'inde görülen farinks ve yemek borusunun skuamöz hücreli karsinom riskinde artış ile ilişkilidir. Plummer-Vinson sendromunun patojenezinde demir eksikliği baskın görünmektedir ve bu nedenle demir takviyesi ana tedavidir. Demir takviyesine rağmen disfaji devam ederse, özofagus webleri endoskopik olarak genişletilebilir. Erken neoplastik lezyonları saptamak için yıllık üst gastrointestinal endoskopiler önerilir.

Sebebi ne olursa olsun anemi, hem anemi ile ilişkili azalan oksijen taşınmasının hem de demir eksikliği ile ilişkili azalmış hücresel oksidatif kapasitenin bir sonucu olarak, yetişkinlerde fiziksel performansı, özellikle iş verimliliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Sistemik bir incelemede, yaşlı insanlarda (≥ 65 yaş) anemi ile küresel bilişsel gerileme ve demans insidansı arasında pozitif bir ilişki kaydedilmiştir. Perinatal demir eksikliği, gecikmiş nörobilişsel gelişim ve psikiyatrik hastalık ile ilişkilidir. Bebeklik döneminde demir tedavisinden sonra bile bilişsel anormallikler 10 yaşında devam edebilir.

Tablo 2. Demir eksikliği anemisi semptomları

Çok sık	Sık	Nadir
- Solgunluk (%45-50) - Halsizlik (%44) - Dispne - Başağrısı (%63)	- Alopesi (%30) - Atrofik glossit (%27) - Huzursuz bacak sendromu (%24) - Kuru ve kaba cilt - Kuru ve yıpranmış saç - Kardiyak üfürüm (%10) - Taşikardi (%9) - Nörokognitif disfonksiyon - Anjina pectoris - Vertigo	- Hemodinamik instabilite (%2) - Senkop (%0-3) - Koilonişya - Plummer-Vinson sendromu (<%0.1)

• Gebelikte demir eksikliği anemisi

Ağır adet kanaması olan kadınlarda DEA, düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir ve şiddetli anemi, hastaneye yatışa neden olabilir. Daha da önemlisi, birçok kadının hamileliğe anemi ile girmesine neden olur. Gebe kadınlarda, DEA erken doğum, düşük yenidoğan ağırlığı ve perinatal komplikasyon riskinde artış ile ilişkilidir. Şiddetli DEA ayrıca doğum sırasında aşırı kan kaybına karşı daha düşük tolerans ve artan enfeksiyon riski nedeniyle artan yenidoğan ve anne ölümleri ile ilişkilidir. Anemik annelerden doğan bebeklerin DEA'ya sahip olma olasılığı daha yüksektir. Demir eksikliği aynı zamanda anne-çocuk ilişkisi ve çocuğun bilişsel gelişimi üzerinde de olumsuz bir etkiye sahiptir.

• Kronik inflamatuvar durumlarda demir eksikliği anemisi

Kronik inflamatuvar rahatsızlıkları olan hastalarda DEA'nın etkisi, hastalığın alevlenmesine ve kötüleşmesine yol açan şiddette olabilir. Bu, özellikle hafif aneminin bile artmış mortalite ile ilişkilendirilebildiği çoklu morbiditesi olan yaşlı hastalarda önemlidir. DEA, hastalığın

ilerlemesi, azalan yaşam kalitesi ve artan kardiyovasküler mortalite ile ilişkili KKY'de negatif bir prognostik faktördür. Anemisiz demir eksikliği ayrıca, demir eksikliği olmayan veya demir takviyesi alan hastalara kıyasla artan yorgunluk, egzersiz intoleransı, azalan yaşam kalitesi, artan hastaneye yatış oranları ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu, sistemik demir seviyelerinden bağımsız olarak kalp kaslarındaki demir eksikliğinin azalmış kalp kasılması, ventrikül genişlemesi ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu gösteren hayvan çalışmaları tarafından desteklenmektedir.

KBH'de anemi genellikle düşük enerji ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Prediyaliz hastalarında, azalan Hgb seviyeleri ile prediyaliz mortalitesi veya son dönem böbrek hastalığı gelişme riskinde kümülatif bir artış vardır (Hgb 12'ye karşılık >13 g/dL için yaklaşık 2 ila 3 kat).

DEA, İBH'de en sık görülen bağırsak dışı bulgudur ve karın ağrısı ve ishal gibi altta yatan hastalıkla ilişkili semptomlarla aynı büyüklükte yaşam kalitesini etkileyebilir.

• Cerrahi durumlarda demir eksikliği anemisi

Preoperatif anemi, hafif derecelerde bile, majör cerrahiden sonraki 30 günlük postoperatif dönemde artan morbidite ve mortalite olasılığı ile ilişkilidir. Ayrıca daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek yeniden yatış oranı ile ilişkilidir. Bu etkiler, anemi ve hipoksinin doğrudan etkisine olduğu kadar, ameliyat sonrası morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkili olan perioperatif transfüzyon riskindeki artışa da atfedilmiştir. Ameliyat sonrası anemi aynı zamanda enfeksiyon, zayıf fiziksel fonksiyon ve iyileşme, hastanede kalış süresinde müteakip artışlar ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Anemi teşhisi, tam kan sayımında düşük kan Hgb konsantrasyonunun doğrulanmasından sonra yapılır. Anemi tanımlamanın eşik değerleri yaşa, cinsiyete, hamileliğe, rakıma ve sigaraya bağlıdır. Yetişkin bir erkek, Hgb konsantrasyonu 13.0 g/dL'den az olduğunda anemik olarak kabul edilirken, yetişkin bir kadın, Hgb konsantrasyonu 12.0 g/dL'den az olduğunda anemik olarak değerlendirilir. Hamilelikte bu sınır 11.0 g/dL'ye düşürülür.

İlk olarak tam kan sayımlarındaki kırmızı hücre indeksleri; hipokromiye karşılık gelen düşük bir ortalama hücre Hgb (MCH) ve mikrositoza karşılık gelen düşük bir ortalama hücre hacmi (MCV) gösterebilir. Eşik değerler laboratuvarlar arasında farklılık gösterir. MVC ve MCH ölçümleri ucuzdur, yaygın olarak bulunur ve hassastır. Ancak uzun süredir devam eden demir eksikliğinde anormal hale gelir. Bunlar, hemoglobinopatiler (talasemi gibi) veya sideroblastik anemi dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalık durumlarında da azalır. Ayrıca kombine besin eksikliğinde MCV normal olabilir. Mikrositoz vakalarında talasemi veya orak hücre hastalığı gibi bir hemoglobinopati ayırımı için hemoglobin elektroforezi önerilir. RDW (red cell distribution width) eritrositlerin dağılım genişliğini ifade eder. Normalin üst sınırı %14.6'dır. Demir eksikliğinde artarken talasemi taşıyıcılarında artmaz.

Serum demiri, kemik iliğinde gelişen eritroblastlarda Hgb'ye dahil olmak üzere mevcut olan taşıma proteini transferrine bağlı demiri temsil eder. Günlük demir döngüsü (ve yaşlanma yoluyla kaybedilen hücrelerin yerine yeni kırmızı hücre üretimini desteklemek için gereken miktar) yaklaşık 20 mg'dır. İnsanlar günde sadece 1-2 mg demiri absorbe edebildiğinden,

ölmekte olan kırmızı hücrelerin yerini almak için gereken demirin %90'ı demir geri dönüşüm süreçlerinden gelir. Bu normalde çok etkilidir, ancak iltihaplanma karşısında dramatik ve keskin bir şekilde değişebilir. Yaklaşık 3 mg'lık bir transferrine bağlı demir havuzuyla, bu havuzun normal eritropoezi sürdürmek için günde 6 ila 8 kez dönmesi gerekir. Sonuç olarak, serum demiri, normal günlük değişimine ek olarak, akut olarak değişebilen dış etkilere maruz kalır ve demir eksikliğinin için kesin tanısal bir serum demir değeri yoktur.

Demir eksikliğinde, serum demiri azalır ve toplam demir bağlama kapasitesi artar, bu da transferrin doygunluğunda (yani serum demirinin toplam demir bağlama kapasitesine oranı [TSAT]) önemli bir azalmaya neden olur. Demir eksikliğini taramak için genellikle %16'lık eşik değer kullanılır, ancak inflamasyon varlığında bu değer %20 olarak belirlenmiştir.

İnflamasyon olmadığında serum ferritini toplam vücut demir depoları ile korelasyon gösteren en spesifik testtir. Evrensel olarak mevcut ve standartlaştırılmış bir ölçümdür. 5 yaşından büyük hastalarda 15 mcg/L eşik değerinin altında demir eksikliği tanısı konur. Sistematik bir incelemede, ferritin demir eksikliğini tespit etmek için en etkili testtir. Bununla birlikte, cut-off değeri 30 mcg/L'ye yükselterek ferritinin tanısal doğruluğunun geliştirilebileceğini öne sürülmüştür. Duyarlılığı, 12 mcg/L'lik cut-off değeri karşılaştırıldığında %25'ten %92'ye çıkmıştır.

Ferritin konsantrasyonları, akut ve kronik inflamatuvar bozukluklarda, habis hastalıkta ve karaciğer hastalığında demir durumundan bağımsız olarak yükselir. Bu durum ferritin ile ilgili ciddi bir tanı sınırlaması yaratır. Bu durumlarda, ferritin konsantrasyonu 50 mcg/L veya daha yüksek olan hastalarda hala demir eksikliği olabilir. KBH'de, 100 mcg/L eşik değeri ve hemodiyaliz durumunda 200 mcg/L önerilmiştir. Serum demir ve serum transferrin konsantrasyonları veya transferrin doygunluğunu hesaplamak için gerekli olan toplam demir bağlama kapasitesi gibi diğer testler bu bozukluklarda yardımcı olabilir.

Serumda çözünür transferrin reseptörleri (sTfR), membran transferrin reseptörünün proteolizinden türer. Demir eksikliği durumunda, transferrin reseptörlerinin sentezi artar, bu da sTfR'de karşılık gelen bir artışa yol açar. Diğer testler ile karşılaştırıldığında sTfR ölçümünün önemli bir avantajı, sTfR konsantrasyonlarının inflamasyondan etkilenmemesidir. Hemolitik anemi gibi artmış eritropoez ile ilişkili bozuklukları olan hastalarda ve rekombinant insan eritropoietini kullananlarda sTfR konsantrasyonları yükselebilir. Diğer bir sınırlama dünya çapında standartlaştırılmış cut-off değerinin olmamasıdır. Rutin uygulamada, demir eksikliği anemisi tanısı için sTfR ölçümü gerekli değildir. Bu reseptörler ve serum ferritininin logaritması (yani, sTfR-F indeksi) arasındaki oran, hastalığı, özellikle kronik hastalığı, her iki testten de daha iyi ayırt ediyor gibi görünmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda doku eksikliği ile doğru orantılıdır. sTfR-F indeksi düşük olduğunda, anemiye muhtemelen kronik hastalık neden olur. Yüksek olduğunda, demir eksikliği muhtemelen aneminin ana nedenidir. Eşik değerler net olarak tanımlanmasa da, DEA'yi teşhis etmek için 2-3'ten büyük bir oran kullanılabilir. Bu endeksin sınırlamaları sTfR'ninkilerle aynıdır.

Kemik iliği aspirasyonu hala demir eksikliği tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. İnflamasyondan etkilenmez ve oldukça spesifiktir, ancak invaziftir, hasta için rahatsız edicidir, pahalıdır ve rekombinant insan eritropoietininden etkilenir. Bu nedenle, kemik iliği aspirasyonu, diğer tekniklerin negatif veya çelişkili olduğu çok özel durumlar için ayrılmıştır. Retikülosit sayımı genellikle modern hücre analizörleri tarafından tüm kırmızı hücrelerin yüzdesi olarak veya tercihen tam kanın mikrolitresi başına mutlak sayı olarak ifade edilir.

Retikülosit sayımı, normal ile karşılaştırıldığında etkili kemik iliği üretiminin bir tahminini sağlamak için kullanılabilir (1 üretim indeksi olarak belirlenmiştir). İkidem büyük bir üretim indeksi, DEA ile uyumlu değildir.

Demir eksikliğinde, bağırsakta çinko taşınması artar. Bu nedenle eritrositlerde artan çinko protoporfirin konsantrasyonu (>80 mcg/dL) demir eksikliği anemisi ile ilişkilidir. Çinko protoporfirin ve hem konsantrasyonları arasındaki oran benzer bilgiler sağlar. demir eksikliği dışındaki enfeksiyon, iltihaplanma, kurşun zehirlenmesi, hemolitik anemi, artan bilirubin ve hemodiyaliz gibi bozukluklar konsantrasyonların artmasına neden olabilir. Çinko protoporfirin ölçümleri, kısmen testin otomasyonunun zorluğu nedeniyle çoğu klinik laboratuvarında yaygın olarak mevcut değildir.

AYIRICI TANI

DEA'nın ayırıcı tanısına kronik hastalık anemisi, talasemi minör ve sideroblastik anemi girer. Bunların ayırıcı tanısı bazı laboratuvar bulgularıyla yapılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları

Parametre	Demir eksikliği anemisi	Talasemi taşıyıcılığı		Kronik hastalık anemisi
		Alfa	Beta	
Hemoglobin (g/dL)	3-10	10-12	9-11	8-11
Serum demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Serum ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal/yüksek
Total demir bağlama kapasitesi	Yüksek	Normal	Normal/yüksek	Düşük
Transferrin saturasyonu	Düşük	Normal	Normal	Normal/düşük
RDW	Yüksek	Normal	Normal	Normal

TEDAVİ

DEA olan tüm hastalar hızlıca tedavi edilmelidir çünkü tedavinin yaşam kalitesini ve fiziksel durumu iyileştirdiği, ayrıca yorgunluğu ve bilişsel eksiklikleri azalttığı bilinmektedir. Anemi olmadan demir eksikliği huzursuz bacak sendromu ve kronik yorgunluk ile ilişkilidir ve tedavi bu semptomları hafifletir. KKY'de, anemi olmadığında bile demir yerine koyma tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, belirgin anemisi olmayan bir hastada demir eksikliği tedavisi kararı bireysel olarak verilmelidir. Hastalarda DEA'nın tedavisi KBH, KKY veya kanser ile ilgili tedaviler, farklı kılavuzlar geçerli olabileceğinden uygun uzmanlarla birlikte yapılmalıdır.

• Oral demir tedavisi

Bağırsakta demir emilimi sınırlıdır. 100 mg oral demirin maksimum emilim oranı %20 ila %25'tir ve ancak demir eksikliğinin geç evresinde bu düzeye ulaşılır. Demir eksikliği ve DEA'da, sırasıyla %10 ve %13'lük ortalama emilim oranlarını varken, bu oran sağlıklı erkeklerde %5 ve sağlıklı kadınlarda ise %5.6'dır.

Doza bağlı gastrointestinal yan etkiler, uyumu engeller ve hastaların %50'sine varan oranda uyumsuzlukla sonuçlanır. Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir. Bu nedenle, tolere edilebilirliği artırmak için demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu arttırmak, bölünmüş dozlarda

veya en düşük dozda veya gıdalarla vermektir. Ferröz tuz formuna tolerans düşükse ferrik polimaltoz kompleksleri içeren ilaçlar ile tedavi sürdürülebilir. Ferrik polimaltoz kompleks yapıdaki ilaçlar yemekler ile birlikte ya da tok olarak da alınabilir.

Dozlar tipik olarak günde 100 ila 200 mg elementer demir arasında değişir. Çeşitli formülasyonlar mevcuttur ve tipik olarak ferröz demir tuzlarından (örneğin; ferröz sülfat, ferröz glukonat ve ferröz fumarat) oluşur.

Oral demir tedavisi, bağırsak yoluyla alım sağlam olduğunda etkilidir. Ancak hafif anemili hastalarda (Hgb, gebe olmayan kadınlarda 11.0-11.9 g/dL ve erkeklerde 11.0-12.9 g/dL) artış yavaş gerçekleşir. Daha hızlı bir artış istendiğinde, intravenöz uygulama tercih edilen yoldur. Bununla birlikte, oral demir kolaylıkla temin edilebilir, ucuz ve kullanışlıdır, bu da onu uygun bir tedavi seçeneği haline getirir.

Tedaviye yanıt dikkatle izlenmelidir. Hgb seviyesi 4 ila 8 hafta içinde 2 g/dL artmalıdır, ancak bazı hastalar birkaç gün sonra bile daha iyi hissettiğini bildirebilir. Hgb düzeyi bu süre içinde uygun yanıt vermezse, tedavi değiştirilmeli (intravenöz demire geçilmelidir) ve yanıt eksikliğinin nedeni değerlendirilmelidir. Eksikliğin ciddiyetine ve alttta yatan nedene bağlı olarak Hgb düzeyinin normale dönmesi 3 ayı bulabilir ve demir depolarının (ferritin >100 mcg/L) doldurulması daha uzun sürebilir.

• İntravenöz demir tedavisi

DEA'nın tedavisinde intravenöz demir çok etkilidir ve oral demirin etkisiz olduğu durumlarda düşünülmelidir. Bağırsak yoluyla alım bozulduğunda (örneğin; Çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, kronik hastalık anemisi veya post-gastrik veya duodenal rezeksiyon) veya demir kayıpları büyük ve/veya sürekli olduğunda (örneğin; menoraji, gastrointestinal kanama veya ameliyat sonrası) intravenöz demir tedavisi önerilir (Tablo 4). Yan etkiler nedeniyle azalan hasta uyumu da oral demirin etkinliğini sınırlar. Bu durumlarda, bağırsak bypass edildiği için intravenöz demir tedavisi tercih edilir ve daha hızlı artış sağlanır. Ferritin ekspresyonu, uygulamadan kısa bir süre sonra artar ve oral demirden daha yüksek seviyelere ulaşır, bu da uzun vadede demir eksikliği anemisinin tekrarını azaltabilir.

Tablo 4. İntravenöz demir tedavisi önerilen durumlar

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Hastanın oral demir tedavisine uyumsuzluğu veya intoleransı- Aneminin ağır olması- Kan kaybının devam etmesi- Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi- Demir emilim bozukluğunun olması- Hemodiyaliz hastaları- Fonksiyonel demir eksikliği (eritropoietin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu aday) |
|---|

İntravenöz demirin ana dezavantajı, ilgili maliyetlerle birlikte bir sağlık uzmanı tarafından uygulanması gerekliliğidir. Yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran (HMWID) ile kaydedilen ciddi yan etkilerdeki artış nedeniyle güvenlik geçmişte bir sorundu. Bu, tüm intravenöz formülasyonları kapsayacak şekilde genelleştirildi; bununla birlikte, ABD Gıda ve İlaç İdaresi veri tabanının 1998'den 2000'e kadar olan bir incelemesi, HMWID hariç tüm intravenöz formülasyonlar (yani, düşük moleküler ağırlıklı demir dekstran, demir sükröz ve

ferrik glukonat) için ciddi advers olayların kümülatif oranının, düşük (<1:200.000) olduğunu gösterdi. Dekstran içeren tüm bileşikler için bir test dozu gereklidir ve dekstrana duyarlılık biliniyorsa, demir sükroz ve demir glukonat için de bir test dozu eklemek ihtiyatlıdır. Parenteral demir dozu aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{Gerekli parenteral demir dozu (mg cinsinden)} = (\text{kg cinsinden vücut ağırlığı} \times [\text{hedef Hgb} - \text{hasta Hgb (g/dL)}] \times 0.24) + 500$$

İnfüzyondan sonraki ilk 8 hafta içinde, serum ferritin seviyesi oldukça yükselir ve vücut demir depolarıyla iyi korelasyon göstermez. Tedavinin bitiminden 8 ila 12 hafta sonra ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi düşünülmelidir. %50'yi aşan bir TfS, aşırı demir yüklenmesinin bir göstergesidir ve tedavi buna göre değiştirilmelidir. Demir replasmanından sonraki 4 ila 8 hafta içinde Hgb seviyesi 2g/dL arttırılmalıdır. İntravenöz demire yanıt vermeyen hastalarda kronik hastalık anemisi olması muhtemeldir ve intravenöz demire ek olarak ESA tedavi için düşünülebilir. Yan etkiyi en aza indirmek için, Hgb transfüzyonu önlemek için gereken en düşük seviyeye yükseltilmelidir. ESA kullanıldığında, hedef Hgb seviyesi 12g/dL'yi geçmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*. 1982;1(8273):652-5.
2. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88:261-4.
3. Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013;20:1234-40.
4. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.
5. Assessing the Iron Status of Populations. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
6. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus*. 2014;12(3):296-300.
7. Auerbach M, Adamson JM. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91:31-8.
8. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):423-9.
9. Aydingöz IE, Ferhanoğlu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:65-7.
10. Bager P. Fatigue and acute/chronic anaemia. *Dan Med J*. 2014;61:B4824.
11. Bergsjø P, Evjen-Olsen B, Hinderaker SG, Oleking'ori N, Klepp KI. Validity of non-invasive assessment of anaemia in pregnancy. *Trop Med Int Health*. 2008;13:272-7.

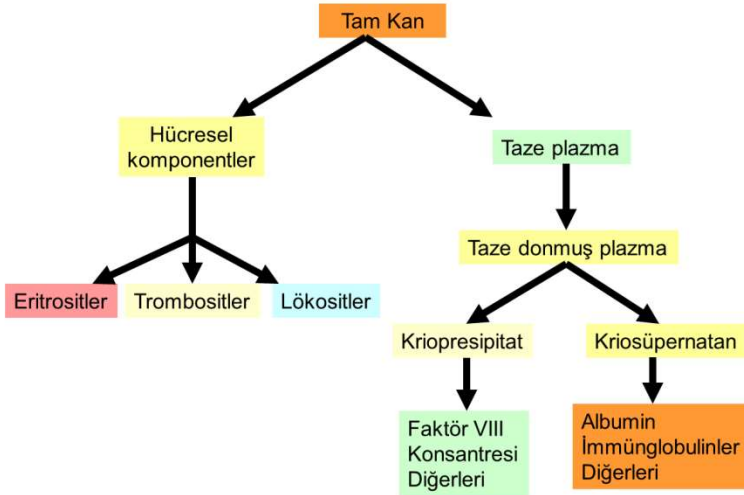
12. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348(9033):992-6.
13. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
14. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31:225-33.
15. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-9.
16. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT (University of Milan, Milan, Italy; International Network of Hematology, London, UK; American University of Beirut Medical Centre, Beirut, Lebanon). Iron deficiency anaemia revisited (Review). *J Intern Med*. 2020;287:153-70.
17. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378-82.
18. De Falco L, Silvestri L, Kannengiesser C, et al. Functional and clinical impact of novel Tmprss6 variants in iron-refractory iron-deficiency anemia patients and genotype-phenotype studies. *Hum Mutat*. 2014;35:1321-9.
19. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22.
20. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):269-77.
21. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9(1):4.
22. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-71.
23. Fourn L, Salami L. Diagnostic value of tegument pallor in anaemia in pregnant women in Benin. *Sante Publique*. 2004;16:123-32 (in French).
24. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities [in German]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100(7):301-3.
25. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190-7.
26. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-53.
27. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754-61.
28. Griffiths RA, Sheldon MG. The clinical significance of systolic murmurs in the elderly. *Age Ageing*. 1975;4:99-104.
29. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131:676S-90S.
30. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4:125-33.
31. Huch R Sr. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. Stuttgart: Thieme, 2006.

32. Hussain I, Bhoyroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia*. 2013;2013:169107.
33. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-24.
34. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol*. 2018;181:590-603.
35. Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K, et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*. 2012;2(5):e000998.
36. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2327-31.
37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1182-92.
38. Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, Klinglmueller F, Gasche A, Gasche C. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. *Semin Hematol*. 2018;55:256-61.
39. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):838-45.
40. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
41. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):145-53.
42. Matteson KA, Raker CA, Pinto SB, Scott DM, Frishman GN. Women presenting to an emergency facility with abnormal uterine bleeding: patient characteristics and prevalence of anemia. *J Reprod Med*. 2012;57:17-25.
43. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:36.
44. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-87.
45. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306-15.
46. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2004;43:224-32.
47. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585.
48. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142-7.
49. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory

- bowel disease-a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2503-9.
50. Seril DN, Liao J, Ho KL, Warsi A, Yang CS, Yang GY. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci.* 2002;47(6):1266-78.
51. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving mem-brane hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008;8:502-11.
52. Thomas DW, Hincliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161:639-48.
53. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383.
54. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 5: CD007834.
55. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med.* 2009;10(9):973-5.
56. Werner E, Kaltwasser JP, Ihm P. Intestinal absorption from therapeutic iron doses (author's transl) [in German]. *Arzneimittelforschung.* 1976;26(11):2093-100.
57. Wu YC, Wang YP, Chang JY, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc.* 2014;113:83-7.
58. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(2):183-90.

GİRİŞ VE TEMEL KAVRAMLAR

Tam kan, hücresel komponentler ve plazmadan meydana gelir. Hücresel komponentler (eritrositler, trombositler, lökositler) ayrı ayrı transfüze edilebilir. Plazma, taze donmuş plazma olarak saklanıp transfüzyon için kullanılabilir. Plazmadan ayrıca kreopresipitat elde edilebilir. Kreopresipitat içinde faktör 8 ve tedavide kullanılacak diğer biyolojik ürünler bulunur. Kriopresipitatın üzerinde kriosüpernatan yer alır. Kriosüpernatanda albumin, immünglobulin ve diğer biyolojik tedavi unsurları yer alır (Şekil 1).



Şekil 1. Kan komponentleri

Kanın komponentlere ayrılması için imkanların sınırlı olduğu dönemlerde transfüzyonların çoğu “tam kan” transfüzyonu şeklinde yapılmaktaydı. Günümüzde ise transfüzyonların çok büyük çoğunluğu “komponent” transfüzyonu şeklinde yapılmaktadır. Tam kan yerine komponent kullanılması daha etkili bir tedavi sağlamakta, hastayı ihtiyacı olmadığı kan bileşenlerine maruz kalmaktan kurtardığından bunlar ile ilişkili komplikasyonları azaltmaktadır (ayrıca ekonomik açıdan; bu yolla plazma ziyan edilmeden biriktirilebilir ve işlenerek değerli tedavi ajanlarını üretmek mümkün olur).

Tam kan donasyonu, gönüllülük esasına göre, bir sorgulama ve ön tetkik sürecinden sonra yapılır. Oldukça güvenli bir işlemdir. Nadiren baş dönmesi, göz kararması ve senkop olabilir. Verici gözlem altında tutulur ve gerekirse sıvı verilir. Tam kan, antekübital bölgeden, venöz girişle, kapalı bir sistem ile özel torbalara alınır. Alınan kanın pıhtılaşmaması için bu torbanın içine önceden bir miktar antikoagülan (sıklıkla sitrat içerir) konmuştur. İyi bir antikoagülasyon için kan ve antikoagülan oranı uygun olmalıdır. Alınan kan volümünü izlemek yerine, daha

pratik olan ağırlık takibi yapılır. Bunun için hassas terazi kullanılır ve uygun miktarda kan alındıktan sonra işleme son verilir (Resim 1).



Resim 1. Tam kan donasyonu.

Tam kan daha sonra ayrılmak istenen komponent sayısına göre 3 torba veya 4 torba yöntemi ile bu işlem için dizayn edilmiş büyük santrifüjlerde komponentlerine ayrılır (Resim 2 ve 3).



Resim 2. Komponent ayrımında kullanılan torbalar.



Resim 3. Sırasıyla komponent ayırımında kullanılan basit ve otomatize santrifüj cihazları.

Kan komponentlerinin saklama koşulları ve süreleri birbirinden farklıdır. Resim 4’de Kan bankalarında tam kan ve eritrosit süspansiyonlarının saklanması için kullanılan bir kan dolabı görülmektedir. Bu dolaplar soğutma özellikleri açısından ev tipi buzdolaplarından farklı değildir (+4 °C). Ancak onlardan farklı olarak (motorları dışarı alındığı için) vibrasyonsuzdurlar. Kanın ev tipi buzdolabında saklanması, hem asepsi antisepsi kuralları açısından, hem de vibrasyona maruz kalan eritrositlerin parçalanma riski nedeniyle önerilmez.



Resim 4. Kan bankasında kullanılan buzdolabı.

TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI

Transfüzyon endikasyonları, kan komponentlerinin içeriği ve bu komponentlerin endikasyonları şeklinde anlatılacak, ancak önce tam kan ve kullanım endikasyonları üzerinde durulacaktır. Konu bütünlüğü açısından “Transfüzyon Öncesi Uyumluluk Testleri, Transfüzyon Pratiği” ve “Transfüzyon Reaksiyonları” konularının da gözden geçirilmesi önerilir.

TAM KAN

Bir ünite tam kan yaklaşık 450 mL kan ve 63 mL antikoagülan/koruyucu içerir. Hematokriti, vericinin hematokritine bağlı olarak, %35-40 civarındadır. Bekleme süresi (raf ömrü, son tüketim tarihi) ürünün üzerinde belirtilir (25-35 gün).

Tam kan kullanımı, yukarıda değinildiği gibi, oransal olarak son derece azalmıştır. Özellikle ileri basamak sağlık kuruluşlarında, büyük hastanelerde, ihtisas ve araştırma kurumlarında bu oran son derece düşüktür. Ancak yine de tam kan kullanımının uygun olduğu bir hasta grubu vardır. Bu hastalar dışında tam kan kullanımı, uygun olmayan/hatalı bir uygulama olur. Tam kan transfüzyon endikasyonunun doğru olduğu hasta grubu, “kristoloid solüsyonla düzelmeyen ve hipotansiyonla birlikte hipoksemi bulguları olan olgular” olarak özetlenebilir. Günlük hayatta bu durum hemen sadece akut kan kayıplarında ortaya çıkar. Kan transfüzyon endikasyonu için total kanın yaklaşık %25-30’unun kısa sürede kaybı gerekir (total kan volümü kabaca 70 mL/kg kadardır). Bu tür kayıplar en sık masif gastrointestinal kanamalar veya travmaya (kesi vb.) bağlı eksternal kanamalar olarak ortaya çıkar. Kaybedilen kanın pratik olarak ölçülmesi pek mümkün değildir. Zaten endikasyon konurken volüme değil hastanın bu kaybı tolere etme kapasitesine odaklanılır. Semptomların ortaya çıkışı kaybedilen volüm, kan kaybının hızı (ne kadar sürede olduğu) ve konağın özellikle kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerinin bunu kompanse etme kapasitesi ile ilgilidir. Aynı volümde kayıp uzun sürede olursa interstisyel alandan damar içine sıvı geçişi ile volüm kaybı kompanse edilebilir. Özellikle yaşlı ve kardiyovasküler sorunu olanlarda bazen daha düşük volümde kan kayıpları ile bile transfüzyon endikasyonu doğar.

Yukarıdaki endikasyon cümlesinde “hipotansiyon” genel olarak “hemodinamik instabilite”yi işaret eder. Hemodinamik instabilite kompanse edilemeyen intravasküler volüm ile ilgili olup kendini istirahat halinde hipotansiyon ve taşikardi ile gösterir. Maskelenmiş bir hemodinamik instabiliteyi aşık hale getirmek için, yatar pozisyonda olana ek olarak, otururken veya ayakta da tansiyon arteriyel ve nabız dakika sayısı ölçülmelidir (tilt testi). Normalde pozisyon değişikliği ile belirgin bir semptom olmaz, tansiyon arteriyeldeki düşme 10 mmHg’yı ve nabız dakika sayısında artış öncekinin %10’unu geçmez.

Yine yukarıdaki endikasyon cümlesinde geçen “hipoksemi” genel olarak kanın oksijen taşıma kapasitesi ile ilişkilidir. Akut kan kaybında intravasküler volüm ile birlikte eritrosit kitlesi de kaybedilerek bu kapasite azalır. Hipoksemimin yansımaları etkilenen organ sistemine göre değişir (miyokartta, stabil ve anstabil anjina gibi, ağrılı iskemik sedromlar, böbreklerde oligüri, beyinde değişen derecelerde şuur ve konsantrasyon bozukluğu, alt ekstremitte çizgili kaslarında klodikasyo intermittant vb).

“Kristoloid solüsyon”dan kasıt % 0.9’luk NaCl (serum fizyolojik) veya diğer izotonik elektrolit solüsyonlarıdır (ringer laktat). Volüm kaybı açısından albüminin kristoloid solüsyonlara bir üstünlüğü bulunmaz.

Sonuçta, akut kan kaybında hemodinamik instabilite varsa, bu durum İV serum fizyolojik verilmesi ile düzeltilemiyorsa, hastada yukarıdaki gibi hipoksemi semptomları varsa, tam kan transfüzyon endikasyonu var demektir.

Masif transfüzyona bağlı kanamaya yatkınlık durumlarında da tam kan verilebilir; ancak bu durumlarda daha iyisi, ayrı ayrı komponentleri (trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, gerekirse fibrinojen) kullanmaktır. Ayrıca çocuk yaş grubunda kan “exchange”i için veya orak

hücre hastalığında aferezle eritrosit değişimi için taze tam kandan elde edilen eritrositler kullanılabilir.

ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Tam kandan mümkün olduğunca plazmanın uzaklaştırılması ile elde edilir. Bir ünite eritrosit süspansiyonunun toplam hacmi 250-300 mL kadardır; hematokriti vericinin hematokritine bağlı olarak değişir ve %70-80 civarındadır; bekleme süresi üzerinde belirtilir (CPDA-1 ile 35 gün) (Resim 5).



Resim 5. Eritrosit süspansiyonu.

Eritrosit süspansiyonunun temel kullanım endikasyonu “hacim eksikliği olmayan ve medikal tedavi ile düzelmeyen semptomatik anemiler”dir. Buna göre, eritrosit süspansiyonu vermek için anemi ile ilgili belirti ve bulgular olmalı ve anemi spesifik bir “hemanitik” eksikliğinden kaynaklanmamış olmalıdır. Bu nedenle semptomatik olsalar bile demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği gibi eksiklik anemilerinde transfüzyon yapılmamalı, eksiklik neyse o yerine konmalıdır. Bu kuralın bazı istisnaları olabilir: Örneğin, yaşlı ve pernisiyöz anemiye bağlı kardiyak semptomları olan bir olguda vitamin B12 tedavisi verilse bile aneminin düzelmesi haftalar alacağından, risk değerlendirmesi yapılarak, anemiyi hızla düzeltmek amacıyla eritrosit transfüzyonu verilebilir. Eritropoetin eksikliği olan bazı olgularda (örneğin; bazı kronik renal yetmezlik olguları ile bazı myelodisplastik sendrom olguları) eritropoetin tedavisi eritrosit transfüzyonuna uygun bir alternatif olabilir.

Kemoterapi ilişkili kemik iliği baskılanmasına bağlı anemilerde sıklıkla geçici bir periyotta düzenli eritrosit süspansiyonu verilmektedir. Aplastik anemi ve bazı myelodisplastik sendrom olgularında olduğu gibi, bazı durumlarda uzun süreli düzenli eritrosit transfüzyonu tedavisi uygulanmaktadır. Özellikle çocukluk yaş grubundan itibaren bir grup hastada (örneğin talasemik olgular) uzun süreli düzenli eritrosit transfüzyonu uygulanmaktadır. Yukarıda belirtildiği üzere, orak hücre olgularında “eritrosit değişimi” için de allojeneik eritrositlere ihtiyaç vardır.

Transfüzyonun hızı klinik duruma göre ayarlanır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu ortalama 2-3 sa. içinde verilmelidir. Asepsi antisepsi kuralları gereği bir ünitenin infüzyonunun 4 saati geçmemesi gerekir.

Aneminin düzeltilmesi amacıyla eritrosit süspansiyonu verme endikasyonu olarak kesin bir hemoglobin veya hematokrit sınır değeri yoktur; hastanın laboratuvar parametrelerinden çok semptomları ve diğer klinik özellikleri dikkate alınmalıdır.

Ortalama bir erişkinde bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık olarak hematokriti %3, hemoglobini 1 g/dL artırır. Bu bilgi hem transfüzyon planı yapılırken hem de transfüzyonun etkinliği test edilirken dikkate alınır. Örneğin, hemoglobini 7 g/dL olan ortalama bir erişkinde transfüzyonla bu düzey 10 g/dL'ye çıkarılmak isteniyorsa yaklaşık 3 ünite eritrosit transfüzyonuna gereksinim var demektir. Aynı örnek hastada, transfüzyon sonu kontrol hemogramında bu düzeyin belirgin olarak altında bir değer saptanırsa (örneğin, 8.5 g/dL) bu durumun izah edilmesi gerekir. En önemli iki olasılık, hastanın aktif olarak kanamaya devam etmesi veya hemoliz varlığıdır. Böyle bir durumda klinik kanama bulguları gözden geçirilmeli ve hemoliz testleri yapılmalıdır.

LÖKOSİTİ AZALTILMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

“Lökositi azaltılmış” (“leukoreduced”) kan ürünleri, lökositlerin neden olduğu transfüzyon reaksiyonlarından sakınmak için kullanılmaktadır. Eritrosit süspansiyonlarından olduğu gibi, trombosit konsantrelerinden de lökositler uzaklaştırılabilir.

Lökositlerin azaltılması için değişik yöntemler kullanılabilir. Bu işlem, kan bankasında kan ürünü hazırlanırken yapılabildiği gibi, transfüzyon sırasında (yatak başında) filtre kullanılarak da yapılabilir.

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu yaklaşık 225 mL'dir. Lökosit azaltma işlemi ile kan ürünündeki lökositlerin %99.9'u uzaklaştırılabilmektedir. Bir kan ürününün “leukoreduced” olarak damgalanabilmesi için, standartlar gereği, işlem sonrasında içerdiği lökosit sayısının toplam 5×10^6 'dan az olması gerekir. Eritrosit süspansiyonundan lökositlerin azaltılması sırasında %15-20 eritrosit kaybı olabilmektedir.

Lökositi azaltılmış ürünler şu 3 endikasyonla kullanılmaktadır: Tekrarlayan febril reaksiyonlardan korunmak, alloimmünizasyonu azaltmak (alloimmünizasyon transfüzyon etkinliğini engeller, diğer bir deyişle transfüzyon refrakterliği nedenlerindedir) ve CMV geçişini azaltmak. CMV lökositler içinde taşınan bir virüstür. CMV geçişi riski lökosit azaltılmış ürünlerle azaltılabilir, ancak lökosit azaltılmış ürünlerde bile bir miktar lökosit bulunduğundan, geçişi tam olarak engellemez. (Bu endikasyonda, riskli hastalarda CMV negatif vericiden transfüzyon yapılması daha emniyetlidir.).

Lökositin azaltılma işleminin, hasta başında değil, ürün hazırlanırken yapılması (günümüzde aferez cihazları lökosit azaltılmış ürün toplayabilmektedir) tercih edilmelidir. Özellikle tekrarlayan febril reaksiyonlardan korunmak hedefleniyorsa bu önem taşır. Çünkü febril reaksiyonlar büyük ölçüde lökositlerden salınan sitokinlere bağlıdır, kanın lökositlerle birlikte depolanması bu hücrelerden plazmaya sitokin sızmasına neden olabilir ve bu nedenle sonradan yapılan filtrasyon işlemi ateşe neden olan sitokinlerin transfüzyonunu engellemez. Ayrıca hasta başında filtrasyon transfüzyon hızını çok yavaşlatmakta ve sıklıkla ürünün tamamının verilmesini engellemektedir. Eritrosit süspansiyonu ve trombosit konsantrelerinden hasta başında lökosit azaltma işlemi için kullanılan filtreler benzer dizaynda ancak birbirinden farklıdır. Resim 6'da yatak başında eritrosit süspansiyonundan lökositleri uzaklaştırmak için kullanılan bir filtre görülmektedir.



Resim 6. Yatak başında eritrosit süspansiyonundan lökosit uzaklaştırmada kullanılan filtre.

İŞINLANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

İşinlanma kan ürünlerindeki lenfositleri elimine etmek için kullanılmaktadır. İşinlanma, bu işlem için dizayn edilmiş cihazlarda, 2.500 rad ile yapılır (Resim 7).



Resim 7. Kan işinlanma cihazı.

Lenfositler immün yetenekli hücrelerdir ve transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığına (GVHD) aracılık ederler. Transfüzyon ilişkili GVHD çok nadir ancak ölümcül bir komplikasyondur. Bu nedenle GVHD riskinin arttığı tüm durumlarda kan ürünlerinin işinlanarak kullanılması gerekmektedir. Bu açıdan konjenital ve akkiz tüm immün yetmezlik durumlarında işinlanmış ürünler kullanılmalıdır. İmmün yetmezlik olmasa da, aile bireylerinden yapılan transfüzyonlar sonrasında GVHD riski vardır. Bu nedenle mecbur kalınmadıkça yakın akrabalarından transfüzyon yapılmasından kaçınılmalıdır. Zorunlu hallerde bu ürünlerin de işinlanarak verilmesi gerekir.

YIKANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Kan ürünlerinin “yıkınması” işlemi, mümkün olduğunca, plazma proteinlerinin uzaklaştırılması için yapılmaktadır. Serum fizyolojik ile karıştırılarak tekrarlayan santrifügasyon yoluyla plazma belirgin olarak azaltılabilir. Yıkınmış eritrosit süspansiyonunda plazmanın yaklaşık %99’u uzaklaştırılmıştır. Bu işlem sırasında lökositler de yaklaşık %85

oranında azalır (5×10^8 'in altına iner); ancak bu ürünler, içerdikleri lökosit sayısı itibarıyla, lökosit azaltılmış ürün olarak kabul edilemez.

Plazma proteinleri sıklıkla transfüzyona bağlı alerjik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Bu nedenle transfüzyon ile tekrarlayan alerjik reaksiyonları olanlarda, daha önceden bir kez bile olsa ciddi reaksiyon anemnezi olanlarda ve alerjik bünyesi olanlarda, alerjik reaksiyonlardan korunmada yıkanmış eritrosit süspansiyonu tercih edilir. Konjenital IgA eksikliği olanlarda, anafilaksi meydana gelebilmektedir. Anafilaksi, antijen miktarından bağımsız olarak tetiklendiğinden, bu olgularda yıkanmış ürünlerin kullanılması, yıkama ile plazma belirgin olarak azaltılsa da sıfırlanamadığından, yeterince güvenli değildir. (İdeali, bu olgulara IgA içermeyen ürünlerle transfüzyon yapılmasıdır.).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri nadir bir hastalık olup bu hastalıkta komplemanın hemolizi tetiklemesine karşı bir hassasiyet söz konusudur. Plazma kompleman içerdiğinden, bu olgularda hemolizi arttırmamak için yıkanmış eritrosit süspansiyonları tercih edilir; ancak günümüzde modern tedavi ile bu hastalarda transfüzyon ihtiyacı büyük ölçüde ortadan kalkmıştır.

DONMUŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Günümüzde hücrel ürünler krioprezervasyon yolu ile dondurulup sıvı azotta yıllarca canlı olarak saklanabilmektedir. Bu işlem sıklıkla otolog kök hücrelerin saklanması için kullanılmaktadır (Ayrıca bu yolla göbek kordonu hücreleri, ovum, sperm hücreleri de saklanabilir.). Benzer şekilde eritrositleri de dondurarak uzun süre saklamak mümkündür. Eritrositler gliserolde dondurulur; hacmi 180 mL kadardır; içeriği, yıkanmış eritrosit süspansiyonu gibidir.

Nadir kan gruplarına sahip eritrositler bu şekilde saklanabilir. Donmuş ürünlerin çözündürülüp infüzyonu ile alerjik ve febril reaksiyonlar azalmaktadır. Ancak işlem teknik açıdan zaman alıcı, karmaşık ve oldukça maliyetlidir. Bu nedenle donmuş eritrosit süspansiyonu günlük pratikte kullanılmaz.

TROMBOSİT KONSANTRELERİ

Temelde iki çeşit trombosit konsantresi bulunur: “Random donör trombosit konsantresi” ve “aferez trombosit konsantresi”. Random donör trombosit konsantresi, konunun başlangıcında değinildiği şekilde, bir ünite tam kandan elde edilen trombositleri içerir; bu nedenle trombosit miktarı sınırlıdır. Aferez trombosit konsantresi ise aferez cihazları aracılığı ile hazırlanır; yine bir tek vericinin trombositlerini içerir, ancak ekstra-korporeal dolaşım sayesinde fazla volüm işlendiğinden, içindeki trombosit miktarı çok daha fazladır. Bir ünite random donör trombosit yaklaşık 50 mL iken bir ünite trombosit konsantresi yaklaşık 250-300 mL'dir. Standartlar gereği bir ünite random donör trombosit en az 5.5×10^{10} trombosit içermelidir. Bir ünite aferez trombosit konsantresi ise bunun yaklaşık 6-7 katı trombosit (yaklaşık 3×10^{11}) içerebilir. Ayrıca çok sayıda (genellikle 4-6 adet) random donör trombosit bir araya getirilip havuzlanabilir; böylece içerdiği trombosit sayısı çok daha fazla olan “havuzlanmış trombosit konsantresi” elde edilir (Resim 8-10).



Resim 8. Trombosit konsantreleri: sırasıyla bir ünite random donör trombosit, bir ünite aferez trombosit ve havuzlanmış trombositler.



Resim 9. Donör trombosit aferezi.



Resim 10. Kan bankasında random donör trombositlerinden havuzlanmış trombosit konsantresi hazırlanması.

Trombosit konsantreleri buzdolabında değil, oda ısısında (24 °C) bekletilir. Bekleme sırasında trombosit aktivasyonunu azaltmak için, özel olarak dizayn edilmiş ve raflarındaki ürünleri yavaşça hareket ettiren “ajitator”ler kullanılır (Resim 11).



Resim 11. Sırasıyla bir trombosit ajitatorü ve ajitatorleri sabit oda ısısında tutan dolap.

Trombosit konsantrelerinin raf ömrü 3-5 gün kadardır. Trombosit konsantreleri, hem trombositlerin hızla azalmasına bağlı etkinlik kaybı, hem de asepsi antisepsi (oda ısısında bakteriyel çoğalma riski) kuralları gereği 5 günden fazla bekletilmezler; mümkün olduğunca erken kullanılmaları önerilir.

Trombosit konsantreleri temelde, trombositopeniye veya trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı mikrovasküler kanamalarda tedavi amacıyla (töropetik kullanım) veya bu riskin olduğu durumlarda, kanamalardan korunmak için (profilaktik kullanım) kullanılır. Günlük pratikte profilaktik kullanım sayısı, töropetik kullanıma göre çok daha fazladır.

Bir ünite random donör trombosit, sınırlı sayıda trombosit içerdiğinden, ortalama bir erişkinde etkili bir töropetik trombosit artışı elde etmek bakımından yetersizdir. Yeterli yükselmeyi sağlamak için kabaca 10 kg başına bir random donör trombosit verilmelidir. Bu şekilde trombosit sayısının yaklaşık $50.000/mm^3$ artışı mümkün olur. Daha önce değinildiği gibi, birden fazla random donör trombosit (yaklaşık 4-8 tanesi) bir araya getirilerek verilebilir. (Kabaca 1 ünite havuzlanmış trombosit konsantresi ile bir ünite aferez trombosit konsantresi benzer miktarda trombosit içerir. Günümüzde trombosit sayısı yeterli donörlerden tek oturumda 2 aferez trombosit ünitesi trombosit toplanabilmektedir). Böylece çok sayıda random donör trombosit yerine bir ünite aferez trombosit ile töropetik yükselme sağlanabilir. Sık trombosit konsantresi verilmesi gereken durumlarda daha az kişi ile temasın immünizasyonu önlemede bir avantaj sağlayabileceği düşünülse de çalışmalarda bu kanıtlanamamıştır. Random dönör trombositleri maliyet açısından avantajlıdır. Genellikle kurumlar tranfüzyon politikalarını belirlerken, kullanım sıklığını da dikkate alarak, iki tür trombosit de hazırlarlar.

Profilaktik trombosit transfüzyonunu tetikleyecek kesin bir trombosit sayısı alt sınırı yoktur. Trombosit sayısı kanama riskini belirlemek bakımından önemlidir, ama tek belirleyici değildir. Koagülasyon sistemi ile ilgili ek sorunlar (örneğin yaygın damar içi koagülopati varlığı), devam

eden kanama, büyük dalak, ateş, sepsis, bazı ilaçlar (örneğin, amfoterisin-B), immünolojik yıkım, mikroanjiyopati, trombosit tüketimini hızlandırarak veya trombosit fonksiyonlarını bozarak ya da diğer mekanizmalarla, kanama riskini artırır. Bu faktörlerden hiçbirinin bulunmadığı olgular çok düşük trombosit sayılarına rağmen ($10.000/mm^3$, hatta daha düşük) profilaktik trombosit verilmeden, kanama semptom ve belirtileri dikkate alınarak, izlenebilirler. Bu durum için tipik bir örneği komplike olmayan genç ağır aplastik anemi olguları oluşturur; bu olgularda trombosit sayısı $10.000/mm^3$ 'ün altına düşmedikçe, özellikle de hasta allojeneik kök hücre adayı ise (immünizasyondan kaçınmak için), trombosit transfüzyonu yapılmaz. Aktif hematolojik malignitesi olan ve yüksek doz kemoterapi almakta olan bir hastada (örneğin remisyon indüksiyon kemoterapisi alan bir akut lösemi olgusu) ise profilaktik trombosit transfüzyonu için daha yüksek bir eşik kullanılır. Bu hastalarda trombosit sayısı genellikle $20.000/mm^3$ 'ün üstünde tutulmaya çalışılır, çünkü hastalar sıklıkla yukarıda sayılan ek sorunlardan biri veya birkaçı ile komplikedirler.

Profilaktik kullanım için karar verilirken dikkate alınması gereken diğer bir parametre trombositopeninin nedenidir. Trombositopeniler temel olarak, üretim eksikliğinden veya hızla dolaşımdan uzaklaştırılmalarından kaynaklanır. Profilaktik trombosit kullanımının faydalı ve rasyonel olduğu grup üretim eksikliğine bağlı trombositopenilerdir. Hızlı tüketime bağlı trombositopeninin tipik örneği otoimmün trombositopenidir (İTP). Bu olgularda trombosit transfüzyonu yapılsa bile allojeneik trombositler, anti-trombosit antikorlar tarafından hızla kaplanarak, dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle İTP olgularında derin trombositopeni olsa da, aktif ve/veya hayati kanama, kritik cerrahi girişimler gibi istisnai durumlar dışında, trombosit transfüzyonu kullanılmaz.

Sık trombosit transfüzyonu yapılan bazı hastalarda bir süre sonra transfüzyonla beklendiği kadar yükselme olmamaktadır. Trombosit transfüzyonunun etkili olmamasına "trombosit refrakterliği" denir. Trombosit refrakterliği immün veya nonimmün kökenli olabilir. Nonimmün nedenler arasında, sepsis, ateş, bazı ilaçlar, splenomegali, yaygın damar içi pıhtılaşma, mikroanjiyopati, radyoterapi sayılabilir. Bu olgularda trombosit konsantrasi verildikten 30-60 dak. sonra ve 24 sa. sonra trombosit sayımı yapılmalıdır. İmmün nedenli refrakterlikte erken dönemde bile trombosit sayısında anlamlı yükselme saptanmaz. Buna karşın nonimmün artmış yıkımda, erken dönemde trombositler yükselirken, ertesi gün tekrar düşer; bu hastalarda nedene yönelik tedaviler ve sık transfüzyonla refrakterlik kırılabilir. Alloimmünizasyona bağlı trombosit refrakterliği olgularında çözüm zordur. Bu olgularda HLA uygun trombositler etkili olabilir. Alloimmün trombosit refrakterliğinden korunmada aferez trombosit kullanımı random donör trombositlerine göre beklendiği kadar anlamlı bir fark yaratmamıştır (sık transfüzyon yapılan olgularda alloimmünizasyondan korunmada lökosit uzaklaştırılmış ürünler kullanılır.).

Aferez cihazlarının yaygınlaşması ve yüksek doz kemoterapilerin sık kullanımı aferez ile trombosit donasyonunu arttırmıştır. Aferez dönörleri, tam kan vericileri gibi temel donör olma kriterlerini karşılamalıdır, ancak daha sık verici olabilirler (iki işlem arasındaki süre 48 saatten az olmamalıdır; donörler haftada 2, yılda 24'den fazla verici olamazlar; bir önceki işlemin üzerinde 4 haftadan az zaman geçtiyse trombosit sayısı kontrol edilmeli ve $150.000/mm^3$ 'ün üstünde olduğundan emin olunmalıdır). Trombosit konsantrasyonlarında, az da olsa, eritrosit bulunur (bu nedenle ABO ve Rh uygunluğu dikkate alınır). Trombosit vericileri son 3 gün aspirin kullanmamış olmalıdırlar.

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

Granülosit süspansiyonu aferez sistemiyle hazırlanır; 200-400 mL olup yaklaşık 1×10^{10} granülosit içerir.

Yüksek doz kemoterapi olgularında, nötropeni de trombositopeni gibi sık bir sorundur. Ancak granülosit/nötrofil süspansiyonu, trombosit transfüzyonlarına göre nadir kullanılmaktadır. Bunun başlıca nedenleri şunlardır: Teknik olarak aferez ile granülositlerin toplanması trombositlerin toplanmasına göre daha zordur. İşlem öncesi vericinin nötrofillerinin yükseltilmesi gerekmektedir (bu amaçla steroidler ve G-CSF kullanılmaktadır). Granülosit süspansiyonu filtre edilmeden verilir ve sıklıkla febril reaksiyona yol açar (zaten hastaların çoğu o dönemde ateşlidir). Belki de kullanımı kısıtlayan en önemli faktör, verilen nötrofillerin dolaşımdaki ömrünün birkaç saati geçmemesidir. Bütün bunlara rağmen iyi belirlenmiş bir grup hastada granülosit süspansiyonu transfüzyonu yararlı olabilir. Bu hastalar, derin ama geçici nötropeni ve ateşi olup ateş nedeni olarak mikrobiyolojik bir etkenin (bakteri veya fungus) dökümanite edildiği ve buna uygun antimikrobiyal tedaviye (antibakteriyel, antifungal) rağmen ateş yanıtı alınamayan olgulardır.

TAZE DONMUŞ PLAZMA

Yaklaşık 220 mL olup tüm koagülasyon faktörleri ve doğal antikoagülanları barındırır. Derin dondurucuda (-25°C veya altında) 1 yıl kadar saklanabilir. Taze donmuş plazma eritrosit içermez bu nedenle çapraz karşılaştırma gerekli değildir. Bununla birlikte alıcı ile verici arasında ABO uyumlu olmalıdır (Resim 12).



Resim 12. Bir ünite taze donmuş plazma.

Taze donmuş plazma 37°C 'de çözüldükten sonra 24 sa. içinde tüketilmesi önerilir (koagülasyon faktör aktivitesi giderek düşer). Verilme hızı hastanın hemodinamik durumuna bağlıdır. Saatte 200 mL'den daha hızlı verilmesi önerilmez.

Taze donmuş plazma birden fazla koagülasyon faktör eksikliğinin olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Verilme dozu altta yatan hastalığa bağlıdır; 12-15 mL/kg dozunda verilip laboratuvar testleri kontrol edilerek tedavinin düzenlenmesi makul bir yaklaşımdır. Damar içi pıhtılaşmada, oral antikoagülan etkisini ortadan kaldırmada ve trombotik trombositopenik purpurada kullanılır. Oral antikoagülan etkisini ortadan kaldırmak için K vitamini diğer bir alternatiftir, ancak etkisinin ortaya çıkması için 12 sa. gerekir. Hastanın bu kadar bekleyemeyeceği acil durumlarda tercih edilir. Taze donmuş plazma, trombotik trombositopenik purpurada günde en az 1 plazma volümü (kabaca 40 mL/kg) dozda, tıropeetik

plazma değişiminde kullanılır. Bu imkanın olmadığı şartlarda, hastanın tolere edebildiği volümde, infüzyonla da verilebilir, ancak bu durumda yanıt oranları daha düşüktür.

KRİOPRESİPİTAT

Bir torba kriopresipitat bir ünite taze tam kandan hazırlanır, volümü yaklaşık 15 mL kadardır. İçinde yaklaşık 100 ünite faktör 8, von Willebrant faktör, 200-150 mg fibrinojen, faktör 13 ve fibronektin vardır. Ortalama bir erişkinde, 10 torba kriopresipitat fibrinojen düzeyini 75 mg/dL ve faktör düzeyini %30 kadar artırır. Hemofili B’de kullanılmaz (Faktör 9 içermez). Kan bankasında hazırlanabilmesi ve düşük maliyetli olması avantajdır. Ancak günümüzde kriopresipitatın kullanılabileceği durumlarda diğer teknolojilerle daha saf ve konsantre alternatif tedavi ajanları bulunduğundan kullanımı büyük ölçüde azalmıştır.

PLAZMADAN ELDE EDİLEN DİĞER ÜRÜNLER

Konunun girişinde belirtildiği gibi, plazma çok çeşitli tedavi ajanının kaynağıdır. Bunların arasında albümin, intra venöz immünglobulin, faktör 8, faktör 9, antitrombin 3, anti-D immünglobulin, antilenfosit/timosit globulin ve enfeksiyon etkenlerine yönelik spesifik serumlar sayılabilir.

SONUÇ

Günümüzde “kan transfüzyonu”, “kan komponentlerinin transfüzyonu” olarak anlaşılmaktadır. Kan komponentlerinin, hazırlama yolları, içerikleri ve saklama koşulları birbirinden farklı olabilir. Gerçekten endike olduğu durumlar dışında “tam kan” kullanımından kaçınılmalıdır. Transfüzyon endikasyonu konurken alternatif tedaviler gözden geçirilmelidir. Transfüzyon endikasyonu olarak kan sayımlarında belli eşik değerler yerine hastanın semptomları ve klinik özellikleri dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bunn HF, Kaufman R. Kan Transfüzyonu. İç: Bunn HF, Aster JC eds. (çeviri editörleri; Soysal T, Ören H, Demir M, Haznedaroğlu İC, Özkalemkaş F, Bolaman Z, Sönmez M). Kan Hastalıkları Patofizyolojisi. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013:302-13.
2. Çetin T. Transfüzyon endikasyonları. İç: Soysal T, ed. Kan bankacılığı, transfüzyon tıbbı ve aferez. Hematolog. 2015;114-27.
3. Gottschall JL, Menitove JE. Transfusion: Blood and blood komponents. In: Mazza JJ, ed. Manuel of Clinical Hematology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:369-88.
4. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993:392-415.
5. Lotterma S, Sharma S. Blood transfusion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Islands (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 May 7. (Bookshelf ID: NBK499834).
6. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood product transfusion in adults: Indications, adverse reactions, and modifications. Am Fam Physician. 2020;102(1):30-8.
7. Storch EK, Custer BS, Jacop MR, et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. Blood Rev. 2019;38:100593. doi: 10.1016/j.blre.2019.100593.

TRANSFÜZYON ÖNCESİ UYUMLULUK TESTLERİ

Transfüzyon bir insandan alınan kanın bir başka insana naklidir. Kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) transfüzyonu verici eritrositi, alıcının kan grubuyla uyumluluklarına göre seçilebildiği için güvenli bir şekilde yapılabilir. Transfüze edilen eritrositlerinin alıcının eritrositleri ile antijenik olarak aynı olması gerekmez, ancak alıcıda klinik olarak anlamlı hemolizi tetikleyebilecek antijenlerin olmaması gerekir (A grubu alıcıya transfüze edilen O grubu ürün klinik olarak kabul edilebilir, ancak O grubu olan alıcıya transfüze edilen A grubu ürün ölümcül hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olabilir.). Transfüzyon öncesi uygunluk testlerinin amacı immün hemolitik reaksiyonların önlenmesi ve transfüzyonun mümkün olan en iyi sonuçlarla tamamlanmasıdır.

TERMİNOLOJİ

- **Antikor:** Bir antijene karşı üretilen ve onunla reaksiyona girebilen glikoproteindir.
- **Otoantikor:** Hastanın kendi eritrosit antijenlerine karşı geliştirdiği antikordur.
- **Alloantikor:** Hastanın kendinde olmayan eritrosit antijenlerine karşı geliştirdiği antikordur.
- **ABO gruplaması:** ABO kan grubu plazmada doğal antikorlarını bulundurduğundan hem eritrositteki A ve B antijenlerinin (düz gruplama), hem de plazmadaki anti-A anti-B antikorlarının (ters gruplama) saptanmasıyla tanımlanır.
- **Çapraz karşılaştırma:** Verici eritrositlerinin hasta plazma/serumu ile karşılaştırılarak transfüzyona uygunluğunun test edilmesidir. Pozitif reaksiyon (uyumsuzluk) aglütinasyon olarak görülür.
- **Antiglobulin (Coombs) testi:** Hasta serumunda eritrositleri bağlayan antikorları saptamak için insan immünglobulinlerine ve kompleman proteinlere yönelik ikincil bir antikor kullanan testtir.
- **Direkt antiglobulin testi (DAT):** Eritrosit üzerindeki antijenlere bağlanmış antikorları göstermek amacıyla yapılır. Hastadan alınan eritrositler Coombs serumu yani polispesifik olarak IgG ve komplemana bağlanabilen antikor içeren serumla 37 °C'de karşılaştırılır. Pozitiflik o kişide otoantikor olduğunu düşündürür.
- **İndirekt antiglobulin testi (İAT):** Alıcının plazması, iki veya üçlü (ticari olarak satılan) antijenik yapısı bilinen eritrosit süspansiyonu ile karşılaştırılır. Serumda serbest dolaşan antikorları saptamak amacıyla yapılır.
- **Antikor tarama:** Alıcı serumunda vericinin eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların varlığını saptayan testtir.
- **Antikor tanımlama:** Mevcut antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu saptanmaya çalışılır. İAT testi pozitif çıkanlarda tanımlama çalışılır.

• **Numune alınma tarihi:** Test için kullanılan kan örneği, hastanın kan grubunu ve transfüzyonun uygulanacağı sırada hasta plazmasında bulunan antikorları yansıtmalıdır. Bunlar genellikle sabittir, bu nedenle yakın zamanda transfüzyon veya hamilelik yoluyla yabancı eritrositlere maruz kalmamış bir hastada numunenin alınma tarihi için mutlak bir gereklilik yoktur. Buna karşılık son üç ay içinde gebe kalan (veya halen gebe olan) hastalarda, önceki üç ay içinde transfüzyon almış hastalar veya son gebelik ve/veya transfüzyon öyküsü belirsiz olan hastalarda, transfüzyon öncesi test numuneleri üç günden daha eski olmamalıdır. Gereğesi yabancı antijenlere maruz kalmanın gerçekleşmiş olabileceği ve bir alloantikör oluşumunu indüklemiş olabileceğidir. Son 10 gün içinde transfüzyon yapılanlarda ise önceki 24 sa. içinde alınan kan örneklerinde yapılacak uyumluluk testleri geçerlidir.

• **Numune tüpü:** Uyumluluk testi, EDTA'lı bir tüpe alınan kan kullanılarak plazma üzerinde veya pıhtılaşmış bir numuneden alınan serumda gerçekleştirilebilir. Genel olarak, EDTA içeren 6 mL'lik bir tüp (örneğin, "pembe kapaklı tüp" veya "mor kapaklı tüp") gruplama, tarama ve uyumluluk testleri dahil olmak üzere yetişkinlerde tüm rutin kan bankası transfüzyon öncesi testleri için yeterlidir. Bebekler için daha küçük hacimler (örneğin, 3 mL) kabul edilebilir. Daha karmaşık serolojik sonuçları olan hastalar için (örneğin, çoklu alloantikörler veya sıcak otoantikörler), transfüzyon testini tamamlamak için ek numuneler gerekebilir. Plazmanın rengi ve/veya bulanıklığı nedeniyle hemoliz veya lipemi aglütinasyonun yorumlanmasına engel olabilir. Laboratuvarın, böyle bir durumda test için yeni numune talebi gerekebilir.

• **Etiketleme:** Uygun şekilde etiketlenmiş bir numune, kan transfüzyonunun güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Olabilecek bir kayıt hatası ölümcül bir transfüzyon reaksiyonuna yol açabilir.

– Kanı alan kişi, tercihen aktif olarak hastaya adını ve doğum tarihini sorarak hastayı tanımlamalıdır. Tüp, en az iki hasta tanımlayıcı bilgi formu kullanılarak etiketlenmelidir. Hastanın adı, soyadı, cinsiyeti, tıbbi kayıt numarası veya T.C. kimlik numarası, doğum tarihi, kanın alındığı tarih ve kan örneğini alan kişinin kimlik bilgileri kaydedilmeli.

– Numunenin etiketlenmesi, numune alındıktan hemen sonra yapılmalıdır.

– Kan tüpündeki bilgiler, uyumluluk testi talebindeki bilgilerle eşleşmelidir ve kuruma özel numune etiketleme politikaları izlenmelidir.

Yanlış etiketlenmiş numunelere ("tüpte yanlış kan" olarak anılır) bağlı olarak uyumsuz transfüzyon riskini azaltmak için, laboratuvarlar ve transfüzyon servisleri kan grubu doğrulaması için iki ayrı numune gerektirir. Elektronik hasta tanımlama sisteminin kullanılması, yanlış etiketlemeyi azaltmanın alternatif bir yoludur. Yanlış etiketlenmiş veya eksik etiketlenmiş numune tüpleri atılmalı ve olası yanlış transfüzyonu önlemek için yeni bir örnek alınmalıdır.

TRANSFÜZYON İÇİN ÖNEMLİ OLAN DİĞER BİLGİLER

• Uyumluluk testi ve kan bileşenleri seçilirken göz önünde bulundurulması gereken hematolojik malignite, hemolitik anemi, hemoglobinopati (örneğin, orak hücre hastalığı veya talasemi), hamilelik veya bazı ilaçlar gibi ilgili altta yatan durumlar

• Eritrosit, trombosit veya plazma dahil olmak üzere önceki transfüzyon, hematopoietik hücre nakli veya uyumsuz kan gruplarıyla solid organ nakli öyküsü

• Daha önce saptanan eritrosit antikorlarının varlığı

- Daha önce gelişmiş olan transfüzyon reaksiyonu öyküsü
- Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için yaklaşık gebelik yaşı da dahil olmak üzere mevcut hamilelik, önceki hamilelik durumu veya gelecekte hamileliğin mümkün olmama (örneğin, hasta histerektomi geçirmiş) durumu
- Transfüzyonun aciliyeti (örneğin; aktif kanama, rutin preoperatif testler)
- Işınlama, lökosit azaltma, sitomegalovirüs güvenli ürünler veya diğer özel transfüzyon istemleri.

TRANSFÜZYON ÖNCESİ TESTLER

Transfüzyon güvenliğini sağlamak için donör ve hasta eritrosit antijenlerinin (bazen trombosit ve lökosit antijenleri de eklenebilir) tiplendirmesi ve bu antijenlere karşı oluşan antikörlerin belirlenmesi ve tanımlanması işlemlerinin tümünü içeren disipline “İmmünohematoloji” denir. İmmünohematolojik testler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. İmmünohematolojik testler

- Kan gruplama
 - Major
 - Düz (forward)
 - Ters (reverse)
 - Alt gruplar
- Çapraz karşılaştırma (cross-match)
- Antiglobulin (Coombs) testler
 - Direkt
 - İndirekt
- Antikor tarama/tanımlama

Bir hasta numunesi, transfüzyon için belirli bir eritrosit ünitesine uyumluluk testi yapılmadan kan grubu ve antikörlerin varlığı (yani tip ve tarama) için test edilebilir veya tip ve tarama, uyumluluk testiyle (yani tip ve çapraz karşılaştırma) birleştirilebilir.

Transfüzyona ihtiyaç duyma olasılığı daha düşük olan hastalarda, tip ve tarama, ilk transfüzyon öncesi testi gerçekleştirilmenin yararlı bir yoludur. Uyumluluk testi yapıldıktan sonra donör eritrosit ünitesi belirli bir hasta için ayrılır.

Transfüzyona ihtiyaç duyma olasılığı yüksek olan (önemli kan kaybı olasılığı yüksek cerrahi tahmin edilen) veya acil transfüzyon gerektiren hastalar için, uyumlu bir eritrosit ünitesinin hemen kullanılabilir olması için uyumluluk testi de yapılır. Hastaya verilen herhangi bir eritrosit ünitesi, acil durumlar dışında çapraz eşleştirilmelidir.

• Kan gruplama

Kan grubunun doğru belirlenmesi en önemli aşamadır (Tablo 2). Düz ABO gruplamasında kişinin eritrositleri ticari olarak satılan antikörlerle (anti-A, anti-B, anti-AB) karşılaştırılır. Ters ABO gruplamasında da kişiden alınan plazma/serum A1 ve B test eritrositleriyle karşılaştırılır. Düz ve ters gruplamanın birlikte yapılması önerilir ve birbirleriyle uyumlu olmalıdır.

– ABO ve RhD Gruplaması

ABO ve RhD tiplemesi tüm hastalarda gerçekleştirilir. Hastanın eritrositlerinde A, B ve/veya RhD antijenlerinin varlığını belirler, çünkü bu antijenlerden herhangi birine sahip olmayan

kişiler, ciddi hemoliz yapabilecek antikorlar üretebilir. A ve/veya B'ye karşı antikorlar, bu antijenlerden yoksun bireylerin büyük çoğunluğunun plazmasında bulunur. O tipi bireyler hem A hem de B antijenlerinden yoksundur ve hem A hem de B'ye karşı antikor yaparlar. O tipi bireyler, plazmalarında anti-A ve anti-B varlığından dolayı sadece tip O eritrosit alabilirler. Bununla birlikte, eritrositleri A ve B antijenlerinden yoksun oldukları için evrensel kan bağışçısı olarak kabul edilirler. AB tipi bireyler hem A hem de B antijenlerine sahiptir ve A veya B'ye karşı antikor yapmazlar. Herhangi bir ABO türünden (yani "evrensel alıcı") eritrosit alabilirler. Tip A bireyleri B antijenlerinden yoksundur ve B'ye karşı antikor yaparlar. O veya A tipi eritrosit alabilirler. B tipi bireylerde A antijenleri yoktur ve A'ya karşı antikor yaparlar. O veya B tipi eritrosit alabilirler.

Tablo 2. Kan grupları

Kan grupları	Alyuvardaki antijen	Serumdaki antikor
A	A antijeni	B antikoru (anti-B)
B	B antijeni	A antikoru (anti-A)
AB	A ve B antijeni	Antikor yok
O	Antijen yok	A ve B antikoru

Rh kan grubu sistemi birkaç antijen içerir, ancak kan grubuna yalnızca RhD durumu dahildir. RhD kan grubu genellikle ABO kan grubundan sonra pozitif veya negatif olarak temsil edilir (örneğin, O negatif, hastanın kan grubu O ve RhD negatif olduğunu gösterir). RhD-pozitif bireyler RhD antijenini eksprese eder ve RhD'ye karşı antikor yapmazlar.

RhD-pozitif veya RhD-negatif eritrosit alabilirler. RhD-negatif bireyler RhD ifade etmezler ve transfüzyon veya RhD-pozitif fetüs ile gebelik yoluyla kolayca anti-RhD antikorları oluşturmaya yönlendirilirler.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, genellikle, anti-RhD antikor oluşumu ve fetüs ve yenidoğanın olası hemolitik hastalığı (HDFN) riskini azaltmak için transfüzyon için yalnızca RhD-negatif eritrosit almakla sınırlandırılır. RhD-negatif erkek ve çocuk doğurma yaşının üzerinde olan kadınlar, bir anti-RhD antikorusunun serolojik kanıtı olmadığı sürece, belirli klinik durumlarda (örneğin, yoğun transfüzyon) RhD pozitif eritrosit alabilirler. Bu, HDFN'nin önlenmesi gibi, alloimmünizasyonun klinik olarak sorunlu olabileceği hastalar için sınırlı RhD-negatif kan stoğunun korunmasına hizmet eder.

• Antiglobulin testi (Coombs testi)

– **Direkt Coombs testi:** Yatan hastalarda %10, donörlerde %0.1-%0.01 oranında immün hemoliz olmaksızın pozitiflik saptanabilir. Direkt Coombs testi pozitifliği otoantikorlar ve kompleman, yakın zamanda yapılmış transfüzyon, donör plazmasındaki antikorların alıcıya geçmesi, annedeki alloantikorların plasentadan geçişi, ilaçlar, yüksek doz gamaglobulin tedavisi ve hipergamaglobulinemi gibi sebeplerle olabilir.

– **İndirekt Coombs testi:** Serumda serbest dolaşan antikorları ortaya koymak amacıyla yapılır. Hastadan alınan serum/plazma ile O grup eritrositler 37 °C'de karşılaştırılır. İlk aşamada eğer antikor varsa eritrositler antikorla kaplanır. İkinci aşamada DAT testinde olduğu gibi polispesifik coombs serumu konularak bu antikorlar görünür hale getirilir. Antikor tarama ve çapraz karşılaştırma testleri, İAT'dir. İAT (antikor tarama) pozitif iken DAT negatif ise

alloantikör; DAT pozitif ise otoantikör, oto+alloantikör veya immün hemolitik transfüzyon reaksiyonu olabilir.

• Antikör tarama

ABO dışında kalan eritrosit antijenlerine karşı plazmada doğal antikörler bulunmamaktadır. Ancak gebelik ve tekrarlanan transfüzyonlar ile kendi eritrositlerinde bulunmayan antijenler ile karşılaşması alloantikör gelişmesine neden olabilir.

– **Bağışçıda antikör tarama:** İlk defa kan bağışçısında bulunan tüm kan donörlerine ve son kan bağışçısından sonra gebelik veya transfüzyon öyküsü olan donörlere kan grubu tayiniyle birlikte antikör taraması yapılması önerilir.

– **Alıcıda antikör tarama:** Hastanın her eritrosit transfüzyonundan önce serum/plazmasının alloantikör oluşumu açısından taraması gerekir.

Kan transfüzyonu desteği gerektirebilecek tüm hastalarda antikör taraması yapılır. Hasta plazmasında/serumunda, transfüze edilmiş eritrositlerdeki antijenlerle reaksiyona girebilecek ve hemolize neden olabilecek antikörleri saptamak için kullanılır. Klinik olarak anlamlı antikörlere sahip olduğu bulunan hastalar, sonraki rutin testlerde antikörler belirgin olmasa bile, gelecekteki tüm transfüzyonlar için antijen negatif eritrosit seçilmelidir.

Her zaman potansiyel olarak klinikte anlamlı olduğu düşünülen alloantikörler (akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları, gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları veya fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığı ile ilişkili) aşağıdaki kan grubu sistemlerine (parantez içindeki sistem içindeki antijenler) yönelik olanları içerir: ABO (A, B), Rh (D, C, c, E, e), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), Kell (K, k) ve SsU (S, s, U).

Nadiren veya klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmeyen antikörler arasında şunlara yönelik antikörler bulunur: Lewis (Lea, Leb), MN, P1, Xga, Cartwright (Yta), Bg, Knops (Kna, McCa, Yka), Chido/Rodgers (Ch1/Rgl), Sda antikörlerinin yanı sıra yüksek titre düşük aviditeli (HTLA) antikörler.

• Tarama yöntemleri

Bir antikörün varlığının tespit edilmesi için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bunların hepsi aglütinasyonun varlığını ve derecesini gösterir, ancak aglütinasyonun skorlanma yönteminde farklılıklar vardır. Çoğu laboratuvar, yöntemler birbirini tamamladığından ve karmaşık serolojik test sonuçlarının araştırılmasına yardımcı olduğundan, yöntemlerin bir kombinasyonunu (tüp, SPRC ve/veya kollum aglütinasyonu) kullanır.

• Tüp yöntemi

Tüp testi, belirli bir oranda reaktif eritrositin ve hastanın plazma/serumunun eklendiği bir test tüpünde gerçekleştirilir. Kurumun protokolüne göre, hastanın plazmasında/serumunda varsa eritrosit antikörlerinin reaktif eritrositler ile etkileşimini güçlendirmek için karışıma aditif çözeltiler eklenir. Karışım 37 °C'de 15 ila 30 dak. (kullanılan aditif çözeltilisine bağlı olarak) inkübe edilir ve aditif maddeyi uzaklaştırmak için selüler karışımı yıkanır. Bunu takiben, antikör kaplı eritrositlerin tespitini artırmak için anti insan globulin (AHG) reaktifi eklenir. Bu karışım santrifüje edilir ve antikör varlığını gösteren eritrosit aglütinasyonu için değerlendirilir. Antikör tespiti için çeşitli aditif çözeltileri kullanılabilir. Ancak klinik olarak anlamlı olmayan antikörlerin (patolojik olmayan soğuk otoantikörler) tespitini de artırabilirler.

- **Albümün:** Albüminin hücreler arasındaki itici güçleri (zeta potansiyeli) azalttığı ve böylece antikor-antijen etkileşimlerini arttırdığı düşünülmektedir.
- **PEG (polietilen glikol):** PEG'in eritrosit yüzeyindeki su moleküllerinin çıkarılmasını ve böylece antikor-antijen etkileşimlerini desteklediği düşünülmektedir.
- **LİSS (iyonik gerilimin düşürülmesi):** LİSS, inkübasyon karışımının tonisitesini düşürerek antikor-antijen etkileşimlerini artırır.
- **Enzimler:** En yaygın olarak kullanılan enzimler arasında fisin ve papain bulunur. Bu enzimler, eritrosit yüzeyindeki polisakkaritlerden siyalik asit moleküllerini parçalayarak eritrosit yüzey membran yükünde bir azalmaya neden olur ve bu da antikor-antijen etkileşimlerini destekler.

• **SPRC (solid phase red cell adherence assay)**

SPRC yöntemi, enzime bağlı immünosorbent (ELİSA) yöntemlerine benzer. Antikor saptaması için, bilinen antijenlere sahip eritrositler veya eritrosit zarları katı matrise yapıştırılır. Kuyulara eklenen hasta plazması veya serumu, antikorun antijenlerle etkileşime girmesine izin vererek inkübe edilir. İnkübasyon ve yıkama adımlarını takiben anti IgG kaplı indikatör eritrositler eklenir. Spesifik eritrosit antijenlerine karşı antikorlar mevcutsa, indikatör hücreler yapışacak ve kuyu içinde dağılmış bir desen üretecektir. Antikor yoksa indikatör hücreler yumak olarak kuyunun dibine çökecektir. SPRC yönteminin bir yararı, antikor tarama sürecini otomatikleştirme yeteneğidir.

• **Kolon aglütinasyon**

Kolon aglütinasyon teknikleri, reaktif eritrositlerle hasta plazmasının/serumunun inkübasyonunu takiben aglütine eritrositleri aglütine olmayan eritrositlerden ayırmak için cam boncuklar veya jel kullanır. Bu tekniğin tüp yöntemine göre avantajları arasında, numune boyutunun küçültülmesi, otomatik bir santrifüj platformunda aynı anda birden fazla numunenin oluşturulabilmesi, sonuçların yorumlanmasının daha objektif olması ve testten sonra 24 sa.'e kadar incelemeye izin vermesi sayılabilir.

• **Cross-match (çapraz karşılaştırma)**

Cross-match testi, kan transfüzyonu sırasında gelişebilecek bir antijen-antikor reaksiyonunun tüpte gerçekleştirilen bir ön denemesidir ve uygunluk testlerinin son basamağıdır. Antikor taramada gösterilemeyen, bağışçısı eritrositlerinin yüzeyinde olan bir antijene karşı bulunan antikorun saptanabilmesi amaçlanır. Alıcı ve verici ABO uygunluğu sağlandığında hiçbir test yapılmaksızın olguları yaklaşık %97'sinde transfüzyonun uygun sonlanacağı, RhD uygunluğunun da eklenmesiyle bu oranın %98'e çıkacağı bildirilmektedir. Ancak diğer eritrosit antijenleriyle ilgili %1-2 oranındaki risk göz ardı edilemez. ABO, Rh uygun donör ve antikor taraması negatif hastada çapraz karşılaştırma ile saptanabilen uyumsuzluk ise %1'den azdır. Her ne kadar antikor tarama ve tanımlama yapılmış dahi olsa hastada aranmamış antikorlar da bulunabileceğinden, vericide de tanımlanmamış otoantikor olabileceğinden ve bunların ciddi transfüzyon reaksiyonları oluşturabilecekleri göz önüne alındığında çapraz karşılaştırma testinin önemi anlaşılabilir. Ayrıca ülkemizde antikor taramanın sadece belirli merkezlerde yapıldığı unutulmamalıdır. Çapraz karşılaştırma 5 mL'den fazla eritrosit içeren ürünler için yapılmalıdır. Eritrosit ünitesi talep edilen tüm hastalar için çapraz eşleştirme olarak da bilinen

uyumluluk testi gereklidir. Transfüze edilen eritrositlerin alıcının eritrositleri ile antijenik olarak aynı olması gerekmez, ancak alıcı alloantikörleri ve/veya kompleman tarafından hemolizi tetikleyecek antijenlerden yoksun olmaları gerekir. Çapraz eşleştirme, alıcının kan grubuna ve antikör taramasına göre seçilmiş potansiyel olarak uyumlu eritrositlerle gerçekleştirilir. Mevcut ve geçmiş antikör sonuçlarına bağlı olarak bilgisayar eşleştirmesi veya serolojik test ile yapılabilir. Antikör taraması negatif olan ve klinik olarak anlamlı antikör öyküsü olmayan bir hasta için çapraz eşleştirme genellikle basittir. Eritrosit ünitesi genellikle elektronik veya ‘immediate spin cross-match’ ardından alıcıya verilebilir. Antikör taraması pozitif olan veya antikör öyküsü olan bir hasta için, seçilen üniteadaki eritrositlerin antijenleri eksprese etmemesini sağlamak için indirekt antiglobulin testini (indirekt Coombs testi) içeren ek testler kullanılır. Antikör tarama çapraz karşılaştırma sonuçlarıyla tutarsız görünen bir hasta için hangi ünitelerin transfüzyon için en güvenli olduğunu netleştirmek için ek testler gerekebilir. Potansiyel olarak uyumlu bir ünite bulma olasılığı, ilgili antijenlerin donör popülasyonunda bulunma sıklığına bağlıdır. Çoklu alloantikörlere sahip bireyler için uyumlu kan bulmak genellikle daha zordur.

Birkaç şekilde çapraz karşılaştırma yapılabilir. Bunlar:

– **Elektronik çapraz karşılaştırma**

Bazı kurumlarda, “İmmediate spin” çapraz eşleşmesi (IS XM), yerine elektronik (bilgisayar) cross-match (EXM) yapılır. Bu, yalnızca hasta iki ayrı durumda ABO tiplemesi yapılmışsa, mevcut antikör taramasında klinik olarak anlamlı antikörlere sahip değilse ve klinik olarak anlamlı bir antikör geçmişi yoksa ve doğru elektronik eşleştirmeyi desteklemek için kurumsal bilgi ve kalite kontrolleri mevcutsa gerçekleştirilebilir. EXM’de, bir bilgisayar algoritması, alıcının önceki ve mevcut transfüzyon testini karşılaştırır. Herhangi bir tutarsızlık bulunmazsa, bilgisayar sistemi ABO ve RhD uyumlu eritrosit ünitesinin çıkışına izin verir. Bu sadece birkaç dakika içinde tamamlanabilir.

Bilgisayar aracılı seçim algoritmasına dahil edilen kalite kontrolleri, ABO’nun kontrol edilmesini, en az iki hasta örneğinin RhD tiplendirilmesini, ABO tipi tutarsızlıkların uyarılarını ve antikör tarama sonuçlarını (hem güncel hem de geçmişe dönük) içermelidir. Elektronik çapraz eşleştirme algoritması ayrıca seçilen birimin özel niteliklerinin (örneğin; CMV negatif, lökoredüksiyon) belirlenmesine de izin vermelidir.

EXM’nin avantajları, maliyette tasarruf, daha hızlı geri dönüş süresi ve sisteme giriş oluşturulduktan sonra laboratuvar personeli için azaltılmış işgücüdür. Ancak bir EXM sistemi uygun şekilde doğrulanmadıysa veya laboratuvar personeli yeterince eğitilmediyse, uyumsuz eritrosit ünitesinin verilmesi riski artabilir.

– **İmmediate spin cross-match (hızlı çapraz karşılaştırma)**

IS XM, potansiyel olarak uyumlu bir eritrosit ünitesinden alınan eritrositler ve hasta plazması/serumu kullanılarak gerçekleştirilir. Bu test oda sıcaklığında yapılır ve sadece birkaç dakika sürer. Hasta plazması/serumu ve bağışçı eritrositleri bir tüpte karıştırılır, nazikçe santrifüjlenir, yeniden süspanse edilir ve hemoliz ve aglütinasyon için görsel olarak analiz edilir. IS XM sırasında hemoliz veya aglütinasyon, komplemanı sabitleyebilen veya çoklu eritrositleri bağlayabilen bir IgM antikörünün varlığını düşündürür, bu da ABO uyumsuzluğu ile ilgilidir. Negatif antikör taraması olan hastalar için IS XM, ABO uyumluluğunu doğrulamak için genellikle yeterlidir. IS XM negatifse, seçilen eritrosit ünitesi verilebilir. Pozitif antikör taraması olan hastalar için, donör eritrositlerinin alıcı antikörlerin yönlendirildiği antijenden

yoksun olduğundan emin olmak için IS XM'yi bir IgG cross-match takip eder. Uygun hastalarda daha fazla test yapmadan IS XM kullanmanın faydaları arasında geri dönüş süresi, maliyet ve işçilikten tasarruf sayılabilir. Potansiyel riskler, alıcının donör ünitesinde akut veya gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olabilecek nadir (düşük frekanslı) bir eritrosit antijenine karşı IgG antikorlarına sahip olma olasılığını içerir.

– **IgG çapraz karşılaştırma (tam çapraz karşılaştırma)**

Aşağıdaki durumlarda IgG çapraz eşleşmesi gerçekleştirilmelidir:

- Klinik olarak anlamlı antikor için pozitif antikor taraması
- Klinik olarak önemli bir antikor öyküsü
- Pozitif IS XM

IgG çapraz karşılaştırması, İAT'nin çeşitli varyasyonlarından birini kullanabilir (indirekt Coombs testi), burada hasta plazması/serumu donör eritrositlerine eklenir, vücut sıcaklığına (37 °C) ısıtılır, 15 ila 30 dak. inkübe edilir, yıkanır, insan IgG'sine karşı bir antikor ile muamele edilir ve hemoliz veya aglütinasyon açısından incelenir. Modifikasyonlar, LISS, PEG veya antikor saptama hassasiyetini artırmak için diğer yöntemlerin kullanımını içerebilir. IgG çapraz eşleşmesinin tamamlanması 2 sa. veya daha fazla sürebilir. Bu süre, hastanın serolojik test sonuçlarının karmaşıklığına bağlıdır.

● **Antikor tanımlama**

İAT pozitif çıkan hastalarda tanımlama çalışılır. Hastanın plazma/serum örneği antijenik yapısı tanımlanmış, ticari olarak satılan eritrositlerle karşılaştırılır. Her bir eritrositle hasta plazma/serumundaki aglütinasyon reaksiyonu ve reaksiyonun enzim ve ısıyla gösterdiği değişiklikler değerlendirilerek antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu bulunmaya çalışılır. Mutlaka otokontrol olması gerekir. Otokontrolde reaksiyon varsa kişide otoantikor var demektir. Bu antikorlar test eritrositlerine de bağlanıp tüm test tüplerinde pozitif reaksiyona (panreaktif) neden olacaktır. Otoantikor ve alloantikorun birlikte bulunduğu durumlarda otoantikor çeşitli yöntemlerle ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra alloantikor tanımlama çalışmaları tekrarlanır. Antikor tanımlama çalışmaları özel tecrübe ve bilgi birikimi gerektirir.

● **Eritrosit genotipleme**

Bağışlanan kanın uyumluluğunu belirlemeye yönelik alternatif bir yaklaşım, klinik olarak önemli eritrosit antijenlerinin belirleyicileri için bir genotip gerçekleştirmektir. Bu, özellikle yüksek oranda alloimmünizasyon ve/veya karmaşık serolojik sonuçlarla ilişkili durumlarda yararlı olabilir. Aşağıdaki durumlar bunlara örnek gösterilebilir.

– **Orak hücre hastalığı veya talasemi:** Bu bireylere sık transfüzyon gerekir ve bir dizi eritrosit antijenine karşı alloimmünize olma olasılıkları daha yüksektir.

– **Antikor aramasında karmaşık sonuçlar:** Bu bireyler, transfüzyon için en uygun kanın belirlenmesini zorlaştıran kendi ve bağışlanmış eritrositler ve/veya oto ve alloantikorların bir karışımına sahip olabilir.

– **Kadın doğum:** Genotiplendirme, sonuçsuz veya tutarsız RhD tiplemesinin çözülmesinde veya maternal dolaşımda hücresiz fetal DNA kullanılarak fetal eritrosit genotipinin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

TRANSFÜZYON ÖNCESİ TESTLERİN SONUÇLARININ YORUMLANMASI

Kan grubu, antikor taraması ve çapraz eşleştirmenin yorumlanması genelde basittir ve antikor-antijen etkileşimlerinin makroskopik olarak saptanmasına dayanır. Tüp yöntemi ve kolon aglütinasyonu durumunda, antikor-antijen etkileşimleri, tüp testinde dağılmayan bir çökelti ve kolon aglütinasyonunda jel/boncuklardan ışığın geçişinde empedans olarak görünen eritrosit aglütinasyonuna yol açar. SPRC testi için, bir mikro kuyu içinde eritrositlerin yayılması olarak pozitif sonuçlar görünür. Ancak testlerin sonuçlarının yorumlanmasının daha zor olabileceği durumlar vardır.

• ABO tipi uyumsuzluklar

ABO tipi uyumsuzluklar, eritrosit "front tip" plazma "back tip" ile farklı olduğunda meydana gelir. Bu, yoğun transfüzyonun (örneğin, travma resüsitasyonu sırasında 5 üniteden fazla O grubu eritrosit alan A grubu alıcı), antikor üretimini bozan altta yatan tıbbi bir durumda azalan antikor titrelerinin (örneğin, saptanamayan anti-A ve/veya anti-B titreleri olan hematolojik malignitesi olan O grubu hasta) veya ABO-uyumsuz hematopoietik hücre naklinin (örneğin, A grubu bir vericiden kök hücre ürünü alan O grubu hasta) bir sonucu olabilir. ABO tipi uyumsuzluk durumlarında, transfüzyon için O grubu eritrosit ve AB grubu plazma seçilmelidir.

• Antikor tarama

"Pozitif bir oto-kontrol", antikor taramasında, hastanın plazması/serumu, herhangi bir yabancı eritrosit veya plazma yokluğunda hastanın kendi salınle yıkanmış eritrositlerinin aglütine olmasına neden olduğunda ortaya çıkan, potansiyel olarak kafa karıştırıcı bir bulgudur. Bu, aşağıdaki durumlarda görülebilir:

- Hastada hemolitik transfüzyon reaksiyonu varsa
- Hastaya, hasta eritrositleri ile reaksiyona giren bir antikor içeren plazma veya trombositler transfüze edildi ise
- Hastada bir eritrosit otoantikoru varlığında (örneğin, otoimmün hemolitik anemi)
- Hastada reaksiyon tüpünde aglütinasyon ile karışabilecek rulo oluşumuna (örneğin, multipl myelom) neden olan bir durumu varsa.

• Uyumsuz çapraz eşleşme

Aşağıdaki durumlarda, seçili eritrositlerle uyumsuz bir çapraz eşleşmenin ardından bir negatif antikor taraması oluşabilir:

- Ünite ABO uyumludur, ancak belirli sınıf içi ABO antijenlerinde farklılık gösterir (örneğin, A2 bireyi anti-A1 üretir.).
- Ünite uyumlu, ancak alıcı veya donörde eritrosit otoantikoru var (örneğin, otoimmün hemolitik anemi).
- Ünite uyumsuz çünkü alıcıda donör eritrositlerinde antikor testi sırasında gözden kaçan bir antijene karşı bir alloantikoru vardır (örneğin, reaktif eritrositler antijen için heterozigot, ancak donör antijen için homozigot).
- Ünite uyumlu değil çünkü alıcı, antikor taraması için kullanılan reaktif eritrositlerinde bulunmayan son derece nadir (düşük prevalans) bir antijene karşı antikora sahiptir.

Bu durumlarda uyumluluk testinin değerlendirilmesi ve yorumlanması hastanın altta yatan durumuna bağlıdır.

POTANSİYEL OLARAK KARIŞIKLIĞA NEDEN OLABİLEN DURUMLAR

• Otoimmün hemolitik anemi

Otoimmün hemolitik anemisi olan hastalarda dolaşımda kendi eritrositlerine karşı otoantikolar bulunur. Birincil tedavi, otoantikoran azaltılmasını veya ortadan kaldırılmasını (örneğin, bir glukokortikoid ile immünsüpresyonun kullanılması) içerirken, hastalarda tedavi etkili olmadan önce transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli anemi olabilir. Eritrosit otoantikolarının varlığı, antikor tarama ve uyumluluk testi sonuçlarının yorumlanmasını daha zor hale getirebilir çünkü antikorlar genellikle test sisteminde tespit edilebilir ve bir alloantikoran varlığını maskeleyebilir. Bu kafa karıştırıcı antikorları engellemeye yönelik yaklaşımlar, otoantikoru ortadan kaldıran tekniklerin (otoadsorpsiyon veya heterolog adsorpsiyon) veya otoantikoru saptama olasılığı daha düşük olan alternatif aditif solüsyonlarının (örneğin; LISS veya salin) kullanımını içerir. Her iki durumda da, otoantikoları olan bir hastada klinik olarak anlamlı alloantikoların test edilmesi, rutin testlerden daha fazla zaman gerektirir. Bazı durumlarda, testi dışarıdan bir referans laboratuvarına yönlendirmek gerekebilir ve değerlendirme saatler ile birkaç gün arasında sürebilir.

• Masif transfüzyon

Masif transfüzyon, plazma ve trombosit transfüzyonları olsun ya da olmasın, çok sayıda eritrosit ünitesinin kısa bir süre içinde transfüzyonunu içerir. Masif transfüzyon, hastanın kan hacminin önemli bir bölümünü donör kanıyla değiştirir. Bu durumda, transfüzyonu başlatmadan önce alınan bir hasta numunesi, masif transfüzyonun başlangıcında hastanın kan grubunu doğru bir şekilde yansıtabilir, ancak sonraki numuneler, seçilen eritrositlerin ABO tipine ve plazmaya bağlı olarak kan grubunu veya alloantikoları doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Örneğin, bir travma protokolü, tip O eritrositler ve AB plazma ile transfüzyonu başlatırsa, A tipi bir hasta dolaşımdaki eritrositlerin transfüze edilmiş tip O kırmızı hücreler tarafından seyreltilmesi ve endojen anti-B'nin AB plazmasının transfüzyonu ile (anti-A ve anti-B'den yoksun) artık A tipi olarak saptanmayabilir. Bu durumdan kaçınmak için, birçok kurumsal travma resüsitasyon politikası, resüsitasyon için tipe özgü kanın verilebilmesi için ABO ve RhD tipleni için hasta numunesinin hemen alınmasını zorunlu kılar.

• Grup dışı trombosit transfüzyonu

Trombosit transfüzyonu gerektiren tip O olmayan hastalar sıklıkla ABO uyumsuz trombositler alırlar. Trombosit ürünleri 500 mL'ye kadar plazma içerebildiğinden, bu tür transfüzyonlar, özellikle birden fazla grup dışı transfüzyon durumunda, endojen eritrositlerin pasif olarak edinilmiş anti-A veya anti-B ile kaplanmasına yol açabilir. Bazı durumlarda, dolaşımdaki anti-A veya B'nin miktarı çapraz eşleşmeyi engelleyebilir.

• İlaçlar ve terapötik antikolar

Bazı ilaçlar veya terapötik antikolar, antikor taramasının, direkt antiglobulin testinin veya her ikisinin yorumunu karıştırabilir. Bazı durumlarda, bu bulgular klinik öneme sahiptir (yani hemoliz ile ilişkili). Bu sebeple kan istem formuna hastanın kullandığı ilaçların yazılması önem taşır.

• İlaç kaynaklı antikolar

Penisilin, ampisilin ve birçok sefalosporin dahil olmak üzere birçok antibiyotik ve ayrıca birkaç kemoterapötik ajan, haptan aracılı veya başka bir mekanizma yoluyla ilaca bağlı eritrosit antikor oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Eritrosite kovalent olmayan bir şekilde bağlanan ilaç-antikor immün kompleksleri ile ilişkili ilaç örnekleri arasında kinidin ve seftriakson bulunur. Tablo 3’de yer alan ilaçların bir listesi verilmiştir. Hastalar hemoliz bulgusu ve pozitif DAT (IgG, C3 veya her ikisi için pozitif) ile başvurabilirler. Serum antikolarının tespiti, ilaçla muamele edilen reaktif eritrositler ile test yapılmasını veya ilacın antikor tarama adımına dahil edilmesini gerektirir. Hemoliz genellikle söz konusu ilacın kesilmesiyle azalır. İlacın sonraki kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Tablo 3. Otoimmün hemolitik anemi ve/veya coombs pozitifliği yapan ilaçlar

İlaç Grubu	İlaçlar
Antibiyotikler	- Amoksisilin, amfoterisin B, ampisilin, sefazolin, sefotaksim, sefotetan, sefoksitin, seftazidim, seftizoksim, seftriakson, sefuroksim, sefalotin, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, izoniyazid, levofloksasin, mefloquin, nafsilin, p-aminosalisilik asit, penisilin, piperasilin, primetamin, kinidin, kinin, rifampin, stibofen, streptomisin, teikoplanin, temafloksasin, tetrasiklin, tikarsilin, trimetoprim/sülfametoksazol
Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, analjezik/antipiretikler	- Asetaminofen, aspirin, azapropazon, diklofenak, dipiron, ibuprofen, metadon (sadece pozitif dat), naproksen, fenasetin, sülfasalazin, sulindak, tolmetin
Kanser ilaçları	- Atezolizumab, bendamustin, karboplatin, sisplatin, kladribin, fluourasil, fludarabin, imatinib, ipilimumab, metotreksat, nivolumab, oksaliplatin, pembrolizumab, pemetreksed, pentostatin
Diğerleri	- Antazolin, butiazid, karbimazol, klorpromazin, klorpropamid, siklofenil, siklosporin, dietilstilbestrol, furasemid (sadece pozitif dat), hidroklorotiyazid, insülin, nomifensin, probenesid, puerarin (çin otu), radyokontrast madde, tolbutamid, triamteren, trimellitik anhidrid (boyalarda ve reçinelerde kullanılır)

• Anti-D immünglobulin

Anti-D immünglobulin (ayrıca Rho [D] immünglobulin olarak da adlandırılır), gebelik sırasında RhD negatif kadınlarda duyarlılığı önlemek için immünprofilaksi için kullanılır. RhD pozitif hastalarda immün trombositopenik purpura (ITP) tedavisinde terapötik olarak da kullanılabilir. Pasif bağışıklamanın bir sonucu olarak, dolaşımdaki anti-D’nin varlığı, anti-D immünglobulinin verilmesini takiben 12 haftaya kadar rutin antikor taramasında tespit edilebilir. Her iki hasta popülasyonu için de, serolojik test bulgularının doğru yorumlanması için son zamanlarda anti-D immünglobulin uygulaması hakkında bilgi almak önemlidir.

• İntrevenöz immünglobulin

İntrevenöz immünglobulin (İVİG) ürünleri, sırasıyla kan grubu A veya B bireylerde pozitif DAT'a yol açmak için ABO antijenlerine (anti-A ve anti-B) karşı yeterince yüksek titrelerde antikor içerebilir. Literatürde bu antikorlar tarafından pasif sensitizasyonun bir sonucu olarak klinik olarak anlamlı hemoliz bildiren çok sayıda vaka raporu vardır. Risk altındaki klinik durum, kan grubu A veya B hastalarına yüksek doz İVİG (örneğin, 2 ila 7 gün boyunca 1 ila 2 g/kg) uygulanmasını içerir.

• Anti-CD38 monoklonal antikorlarlar (mAb) (daratumumab ve isatuximab)

CD38, redoks reaksiyonlarında bir kofaktör (bir elektron donörü) olarak görev yapan ve kalsiyum sinyallemesinde yer alan nikotinamid adenin dinükleotidini (NAD) parçalayan zara bağlı bir enzimdir; aynı zamanda multipl miyelom hücrelerinin yüzeyinde de yüksek oranda eksprese edilir. Daratumumab ve isatuximab, multipl miyelomun tedavisi için uygulanabilen CD38'e karşı olan insan mAb'leridir.

Tüm eritrositler CD38'i eksprese ettiğinden, hasta plazmasında bu antikorların varlığı, klinik olarak anlamlı bir alloantikoru maskeleyebilen antikor taramasında kullanılan reaktif eritrositlere karşı pan-reaktivite ile sonuçlanabilir. Bir anti-CD38 mAb almış (veya alacak) ve transfüzyon gerektiren (veya muhtemelen gerektirebilecek) hastalara yönelik genel kabul görmüş yaklaşım aşağıdakileri içerir:

– Anti-CD38 tedavisinin uygulanmasından önce kan bankasının bir tip ve antikor taraması yapması için bir numune alınır ve kan bankasına anti-CD38 tedavisinin planlandığını bildirilir. Tedavi öncesi numune, herhangi bir alloantikor veya otoantikorum mevcut olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir ve gelecekte olabilecek transfüzyonlar için ABO, Rh ve Kell için eşleşmeyi kolaylaştıracaktır.

– Eritrosit transfüzyonu gerekiyorsa, kişinin bir anti-CD38 mAb aldığı kan bankasına bildirilir. Anti-CD38'in antikor taramasına müdahale edip etmediğini belirlemek için anti-CD38 öncesi numunenin ve mevcut transfüzyon öncesi numunenin sonuçları gözden geçirilir.

– Negatif bir antikor taraması, anti-CD38 mAb tarafından herhangi bir etkileşim olmadığını gösterir. Daha önce tanımlanmış, klinik olarak anlamlı alloantikora yukarıda belirtildiği gibi önem gösterilmelidir.

– Bir panaglutinin, anti-CD38 mAb'nin antikor taramasına etki ettiğini düşündürür.

Bir panaglutinin varsa, bu durum çeşitli yöntemlerle engellenebilir.

Anti-CD38 ile girişimi ortadan kaldırmak için ditiyotritol (DTT) veya LISS kullanılabilir. DTT, disülfid bağlarını kıran ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan CD38 antijenini yok eden bir indirgeyici ajandır. LISS, antikor tarama solüsyonunun tonisitesini azaltır ve bazı durumlarda anti-CD38'in etkisini ortadan kaldırır. Anti-CD38 tedavisi ile tedavi edilen bir kişide panaglutinin olasılığı yüksek olabilir. Anti-CD38 antikorlarının etkisi, iyi belirlenmiş bir aralık olmamasına rağmen, uygulamadan sonra potansiyel olarak altı ay kadar sürebilir.

ÖZEL DURUMLAR

• **Acil şartlar:** Acil durumlarda uygunluk testleri yapılmadan uyumlu kan grubu ile kan transfüzyonu kararı verilebilir. Kan grubunu saptamak için bile süre yoksa en uygunu O grubu eritrosit transfüzyonudur. Rh negatif seçilmelidir. Bu durumda kararı hastanın doktoru

yönlendirmeli. Mevcut örneklerle testler çalışılmalı ve uyumsuz sonuçlar doktora acilen iletilmelidir.

• **İnfalt (<4 ay):** Dört aylıktan küçük bebekler sınırlı antikor üretimine sahiptir ve bu nedenle eritrosit antijenlerine karşı alloantikör geliştirme olasılıkları daha düşüktür. Bununla birlikte, doğumdan önce fetal dolaşıma giren maternal antikorlar hala mevcut olabilir. Acil transfüzyon gerektiren durumlarda, O RhD-negatif eritrosit verilebilir. Acil olmayan durumlarda, bebeğin kanı ABO ve RhD tipi için test edilir ve bebek veya anneden alınan plazma veya serum kullanılarak beklenmedik eritrosit antikorları için bir tarama yapılır. Anti-D testi özellikle kritiktir çünkü bu antikor, annelerine RhD immünglobulin verilen bebeklerde bulunur.

• **Gebelik:** Gebelerin yönetimindeki zorluklar arasında plasental veya doğum sonu kanama nedeniyle şiddetli kanama riski, mevcut veya önceki hamilelik sırasında alloimmünizasyon olasılığı ve fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığını önlemek için alloimmünizasyondan kaçınma isteği bulunur.

• **Orak hücre hastalığı:** Orak hücre hastalığı olan bireyler sık transfüzyon gerektirebilir ve genel popülasyona göre alloantikör geliştirmeleri daha olasıdır.

• **Çoklu alloantikoru olan hastalar:** Birden fazla alloantikoru olan bir hastanın transfüzyon ihtiyaçlarını karşılamak zor olabilir. Örnek olarak anti-c, anti-E, anti-Jka, anti-Fya, anti-S ve anti-K olan bir hastada gastrointestinal kanama varsa, transfüzyon gereksinimlerini karşılamak için yeterli sayıda ünite bulmak mümkün olmayabilir (bu durumda, mevcut alloantikörler göz önüne alındığında, ABO uyumlu kırmızı hücrelerin sadece %2'si antijen uyumludur). Bu gibi durumlarda, her antikorun hemolitik potansiyelinin ve mevcut antikor titrelerinin dikkate alınması gerekir. Saptanabilir antikor durumunda antijen pozitif eritrositlerin seçimine ilişkin herhangi bir karar, hastayla ilgilenen tıbbi ekiple yapılan görüşmenin ardından kan bankası tıbbi direktörünün rehberliğinde alınmalıdır.

• **Antikor tanımlamasını engelleyen karmaşık serolojik testleri olan hasta:** Pozitif antikor taramalarına sahip olduğu tespit edilen bazı hastalar için antikor spesifikliklerini belirlemek zor olabilir. Bu gibi durumlarda, genotipleme, hasta eritrosit antijenlerini tanımlamak ve hangi antijenlerin mevcut olmadığını kesin olarak belirlemek için alternatif bir yöntem sağlayabilir.

• **Hematopoetik hücre nakli alıcısı:** Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HCT), alıcıdan farklı bir kan grubuna sahip donör hematopoetik hücreleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Uyumluluk şu şekilde sınıflandırılır:

- Majör ABO-uyumsuz transplant: Alıcıda donör eritrositlerine karşı antikor vardır.
- Minör ABO-uyumsuz transplant: Donör, alıcı eritrositlerine karşı antikora sahiptir.
- Çift yönlü uyumsuzluk: Majör ve minör uyumsuzluğun birleşimidir.

Bazı durumlarda, alıcı geçici eritrosit kimerizmi geliştirebilir, bu da ABO-tipleme ile karışık alan aglütinasyonuna neden olabilir (vericiden türetilen eritrositlerin ve rezidüel alıcı eritrositlerin ve ayrıca transfüze edilen O grubu eritrositlerin dolaşımını yansıtır.). Sonunda, alıcı kök hücre engraftmanının ardından donör eritrosit tipine dönüşecektir. Hemen nakil sonrası

dönem, uyumluluk testi ve eritrositlerin ve bazen diğer bileşenlerin seçimi için karmaşık sorunları gündeme getirir. Bu durumda bileşen seçiminin amacı, eritrosit hemoliz risklerini en aza indirmek ve donör hücrelerden hematopoezi optimize etmektir.

- **Solid organ nakli alıcısı:** Genel olarak solid organ nakli, ABO özdeş donör organları kullanılarak gerçekleştirilir. Ancak HCT'e benzer şekilde 'minör ABO uyumsuz' solid organ nakilleri yapılabilir (örneğin, O grubu donör organı O grubu olmayan alıcıya transplante edilir.). Bazı minör uyumsuz solid organ nakli vakalarında, geçici eritrosit hemolizi gözlemlenebilir. Bu, nakledilen organa eşlik eden donör lenfositlerin (passenger lenfositleri) anti-A veya anti-B üretmesinden kaynaklanır. Bunlara bağlı hemoliz hızlıysa, eritrosit transfüzyonu gerektiren durumda donör tipi eritrositler (örneğin O grubu eritrositler) kullanılabilir. Passenger lenfositlerine bağlı hemoliz geçicidir, genellikle donör lenfositlerin temizlenmesini takiben transplant sonrası bir ay içinde azalır.

- **Soğuk aglütininde uyumluluk testleri:** Hemoliz mevcut değilse klinik olarak önemli değildir. Ön ısıtılmalı tekniklerle çapraz karşılaştırma uyumlu eritrosit sağlanır. Hemoliz mevcutsa, otoantikör reaktivitesinin 37 °C'de devam ettiği düşünülür. Çoğunlukla erişkin 'I' antijenlerine yönelik otoantikörlerdir. Mikoplazma ve enfeksiyöz mononükleozda fetal 'i' antijenlerine karşı geçici otoantikör görülebilir. Hot-plate ile ısıtılarak transfüzyon yapılır. Oda ısısının 37 °C'de tutulması önemlidir.

ÖZET VE ÖNERİLER

- **Acil kan çıkışı (test için zaman yoksa):** Acil durumlarda (örneğin hayatı tehdit eden anemi, aktif hemoliz, hızlı kanama), tam uyumluluk testi yapmak için zaman yetersiz olabilir. Bu tür durumlarda transfüzyonla ilgili kararlar, tam uyumluluk testine karşı acil transfüzyonun risk ve yararlarının değerlendirilmesine bağlıdır. Daha da önemlisi, 'acil tahliye' kanı, acil hayat kurtaran transfüzyon için her zaman mevcuttur. Acil tahliye için belirlenen kan tipik olarak O grubudur.

- **Alıcı kan örnekleri:** Uyumluluk testi için alınan örneğin doğru hastadan alındığından ve hastanın kan grubunu ve transfüzyonun uygulanacağı sırada hasta plazmasında bulunan antikörleri yansıttığından emin olmak çok önemlidir. Üç gün içinde alınan hasta serumu/plazmasını içeren, uygun şekilde etiketlenmiş bir tüp çoğu hasta için uygundur. Yabancı eritrositlere maruz kalmayanlar kan bankası politikasına uygun olarak daha eski bir numune kullanabilirler. Önceki transfüzyonlar, transfüzyon reaksiyonları, allojenik hematopoietik hücre veya solid organ transplantasyonu, gerekli özel değişiklikler ve gebelik öyküsü ile ilgili ek bilgiler transfüzyon hizmeti için çok yardımcı olabilir ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önleyebilir.

- **Düşük riskli hastalar için tip ve tarama:** Transfüzyon gerektirme olasılığı daha düşük olan hastalarda, çapraz karşılaştırma yapılmadan kan grubu ve antikör taraması yapılabilir. Buna ABO ve RhD tiplerinin yanı sıra ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy, SsU ve Lutheran kan grubu sistemleri dahil hemolize neden olabilen antikörler için bir tarama dahildir. Eritrosit

genotipleme, bağışlanan kanın uyumluluğunu belirlemeye yönelik alternatif bir yaklaşımdır ve özellikle yüksek oranda alloimmünizasyon ve/veya karmaşık serolojik sonuçlarla ilişkili durumlarda faydalı olabilir.

- **Çapraz karşılaştırma:** Çapraz eşleştirme, bir eritrosit ünitesinin çapraz eşleşmesi veya verilmesi istendiğinde gerçekleştirilir. Negatif antikor taraması olan ve klinik olarak anlamlı antikor öyküsü olmayan bir hastada, bir eritrosit ünitesi genellikle negatif bir elektronik veya IS XM'in ardından alıcıya ayrılabilir. Antikor taraması pozitif olan ve klinik olarak anlamlı antikor öyküsü olan bir hastada, seçilen üniteye eritrositlerin antijenleri eksprese etmemesini sağlamak için indirekt antiglobulin testini (indirekt Coombs testi) içeren ek testler kullanılır.

- **Yorumlama:** Bazı hastalar için antikor taraması ve/veya çapraz eşleştirme sonuçlarının yorumlanması daha zor olabilir ve ek testler gerekebilir. Potansiyel kafa karıştırıcı durumlar arasında otoimmün veya ilaca bağlı hemolitik anemi, hemolitik transfüzyon reaksiyonu, yakın zamanda ABO uyumsuz plazma veya trombosit transfüzyonu veya masif transfüzyon yer alır.

- **Ek test ne zaman gereklidir?**

Dört aylıktan küçük bebekler, gebeler, orak hücre hastalığı olanlar, belirli ilaç ve terapötik antikorlar ile tedavi edilenler ve hematopoyetik hücre transplantasyonu yapılanlar dahil olmak üzere belirli hastalar için transfüzyon öncesi test ve çapraz eşleştirmenin ek özellikleri uygulanabilir.

TRANSFÜZYON PRATIĞİ

Transfüzyon pratiğinde temel amaç, alıcı ve vericinin sağlığının korunması olmalıdır. Bu süreç transfüzyon kararı, hastadan onam alınması, uygun kanın doğru hastaya uygun sürede takılması, transfüzyon reaksiyonları açısından gözlenmesi ve işlem bittikten sonra rapor aşamalarını içerir. Transfüzyon işlemi hastaya birçok yarar sağlayabileceği gibi zararları da olabilecek bir girişimdir. Komplikasyonlarının çoğu numune alımı ya da kimlik tespiti sırasındaki hatalardan kaynaklanır. Bunların en aza indirilmesinde hasta kimliğinin doğru tespiti büyük önem taşır. Bu sebeple gereksiz ve uygunsuz kan transfüzyonundan kaçınılmalı ve mutlaka hastada eksik olan komponent yerine konmalıdır. Sadece hastanın hemoglobün değerine bakılarak transfüzyon kararı alınmamalıdır. Bu karar alınırken hastanın kliniği de değerlendirilmelidir. Transfüzyon kararı verildiğinde istem formu tam ve eksiksiz doldurulmalı, transfüzyonla ilgili tüm süreçler çok iyi tanımlanmalı, bu süreç tüm personel tarafından çok iyi anlaşılmalı ve kalifiye personeller tarafından uygulanmalıdır.

- **Hasta kimliği tespiti**

Hasta kimlik tespitinde bileklik kullanılır. Bileklikte hastaya ait olan hastane protokol numarası, hasta ad-soyad ve/veya T.C. kimlik numarası bulunur. Hasta kimliğinin tespitinde, şuuru açıkta kimlik bilgileri hastanın direkt kendisine sorulur. Şuuru kapalı veya anestezi etkisindeyse, bileklik bilgileri esas alınır. Hasta kimlik tespiti en az iki kişi tarafından yapılır.

• Numunenin etiketlenmesi

Numune etiketinde hastanın protokol numarası, ad-soyad ve/veya T.C. kimlik numarası yer alır. İstem formundaki bilgiler, hastanın kendinden alınan ve/veya bileklikteki bilgilerle etiket bilgileri karşılaştırılır ve doğrulanır. Tüpler önceden etiketlenmemelidir. Etiketleme, numuneyi alan tarafından kimlik doğrulaması yapıldıktan hemen sonra hasta başında yapılır. Tüplerde örneği alan kişinin kimlik belirleyicisi (paraf veya ad-soyad) bulunur.

• Kan bileşeni istem formu

Formda mutlaka bulunması gereken hasta kimlik bilgileri; hastanın ad-soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti ve protokol numarasıdır. Formda ayrıca istem tarihi, hastanın bulunduğu bölüm ve oda numarası, ürünün tipi ve sayısı, ne zaman kullanılacağı, kan grubu, hastanın teşhisi, transfüzyon gerekçesi, transfüzyon ve transfüzyon reaksiyonu öyküsü, gebelik durumu, ışınlama, filtrasyon, yıkama gibi ek işlem isteği bulunmalıdır. Kan istemini yapan doktorun imzası ve kaşesi ve tercihen telefon numarası yer almalıdır.

• Numune kabulü

Transfüzyon merkezi numune etiketinin uygunluğunu kontrol eder. Etiketini uygunsuz olanlar imha edilir ve nedeni açıklanarak yeni bir numune istenir. Pıhtılaşmış, hemolizli, lipemik, uygun olmayan tüpe alınmış ya da miktarı yeterli olmayan örnekler reddedilir. Zorunlu hallerde test çalışılır ancak örneğin uygunsuzluğu ve nedeni rapora yazılır.

• Hasta onamı

Transfüzyon öncesinde hastaya bilgi verilmeli (transfüzyon gerekliliği, olası yan etkileri, alternatif tedavi yöntemleri vb.), hastanın bilgilendirildiğinden emin olunmalıdır. Varsa soruları cevaplanmalıdır. Hasta onam veremiyorsa kanuni olarak vekilinin onamı alınmalıdır.

• Grup seçimi

Hastayla aynı ABO/RhD grubu eritrosit süspansiyonu seçilir. Aynı grup eritrosit süspansiyonu temin edilemediğinde, plazması uzaklaştırılmış O grubu eritrosit seçilir. AB grubu olanlarda, AB grubu eritrosit süspansiyonu kullanılır. Fakat bu mümkün olmadığında, A veya B grubu (öncelikli olarak B grubu) eritrosit süspansiyonu kullanılabilir. RhD-pozitiflerin RhD-negatif kan ürünü almasında sakınca yokken RhD-negatiflerde, özellikle de doğurganlık yaşındaki kadınlarda, RhD-negatif ürün kullanılmalıdır. RhD-negatif kız çocuklara veya doğurganlık yaşındaki kadınlara RhD-pozitif trombosit süspansiyonu verildiği zorunlu durumlarda 250 IU anti-D Ig uygulanmalıdır. Tam kan ve eritrosit süspansiyonu için; ABO/RhD uygunluğuyla birlikte hastayla donör arasında cross-match uyumu aranır. TDP’de ABO uyumu yeterlidir, RhD uyumu aranmaz. Trombosit süspansiyonunun rutin transfüzyonlarında ABO/RhD uyumu gereklidir. Ama acil transfüzyonlarında grup uyumuna bakılmaz. Gözle görülebilecek kadar eritrosit bulunduran trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu öncesinde, donörle hasta arasındaki cross-match mutlaka test edilmelidir. Kriyopresipitatta grup uyumuna bakılmaz.

• Kan ve kan ürünleri transferi

Kan ve kan ürünleri, transfer sırasında fiziksel travmadan korunmalı, uzak mesafelere taşıma yapılacaksa uygun taşıma sistemleri oluşturulmalıdır. Hastane içi taşıma, eğitimli personel

tarafından yapılmalıdır. Eritrosit süspansiyonları 2 ila 10 °C'de saklanmalıdır. Eritrosit süspansiyonları için sıcaklık 1 °C'den az ve 10 °C'den fazla olmamalıdır. Bu sebeple kullanılmayan kan ürünü transfüzyon merkezinin dolabından çıktıktan sonra 30 dak. içinde geri gelmiş olmalıdır. Trombosit süspansiyonları, 20 ila 24 °C'de ve çalkalayıcıda korunur. TDP, 37 °C'lik su banyosunda poşet içerisinde eritilip kullanılır. Eritilmiş plazma buzdolabında (2 ila 6 °C'de) 24 sa. tutulabilir. Plazma eritildikten sonra kesinlikle yeniden dondurulmamalıdır. Transfüzyon öncesi, hastanın vücut ısısı, kan basıncı, nabız ve solunum sayısı kayıt edilir. Transfüzyonun yapıldığı gün, saat, verilen kan ürünü, ürünün hacmi ve torba numarası da kaydedilir. Hastayla kan ürünü uygunluk etiketindeki kimlik bilgileri ve ayrıca bileklik bilgileri de kan ürünü uygunluk etiketindeki bilgilerle karşılaştırılır. Hastanın kan grubu kayıtlarıyla kan ürünü ve transfüzyon öncesi uygunluk etiketindeki kan grubu kayıtları karşılaştırılır. Kan ürünü uygunluk etiketi üzerindeki kan ürün numarasıyla kan ürünü üzerindeki numara karşılaştırılır. Kan ürünü üzerindeki transfüzyon öncesi uygunluk etiketinde "cross-match uygundur" yazısına bakılmalıdır. Kan ürünü üzerindeki son kullanım tarihi ve üründe herhangi bir sızıntı, renk değişikliği, pıhtı var mı kontrol edilmelidir.

Kan ürünleri intravenöz yolla uygulanmaktadır. Eritrosit ve trombosit konsantreleri, tam kan, TDP ve kriyopresipitat partikül ve fibrin parçaları içermelerinden dolayı çapı 170-200 µm olan filtreli setler ile uygulanır. Oda ısısındaki kan bakterilerin üremesi için uygun bir ortam oluşturur. Bu nedenle transfüzyon seti ve iğnesi 4 sa.'ten daha fazla kullanılmamalıdır. Transfüzyonu planlanan hastanın damar yolu açılmış olmalıdır. Eritrosit transfüzyonu için kullanılacak iğne olabildiğince geniş çaplı olmalıdır. Çünkü eritrositlerin küçük lümende infüzyonu hemolize neden olabilir. Trombosit, kriyopresipitat, TDP ve diğer kan ürünleri daha ince iğneler ile verilebilir. Santral kateteri olan hastalarda transfüzyon sırasında santral venöz basınç (CVP) ölçülmemelidir. CVP ölçümünden önce transfüzyon bitmiş ve kateter %0.9'luk NaCl ile yıkanmış olmalıdır. Eritrosit, trombosit ve tam kan transfüzyonunda, setin doldurulması veya yıkanması için %0.9'luk NaCl'den başka sıvı kullanılmamalıdır. Eritrosit süspansiyonlarında akımı rahatlatmak için kan ürününe eklemek gerekebilir. Bu durumda izotonik salin dışında %5 albümin veya ABO uyumlu plazma uygun olabilir. Kan ürünü içine direkt olarak herhangi bir ilaç uygulanmamalıdır. İlaç verilecekse transfüzyon durdurulmalı, izotonik salin ile set yıkanıp sonrasında ilaç verilmelidir.

Transfüzyon süresi hastanın klinik durumuna ve verilecek olan ürünün özelliğine göre değişir. Kalp yetmezliği olmayan veya hacim yüklenmesi tehlikesi olmayan hastalarda eritrosit süspansiyonu 1-2 sa.'te verilebilir. Transfüzyon reaksiyonlarının gözlenebilmesi için ilk 25-50 mL çok yavaş uygulanmalıdır. Eğer bu sürede reaksiyon gözlenmezse hız artırılabilir. Kan ürünleri, etkinlik ve güvenlik açısından, önerilen süre içinde verilir. Eritrosit süspansiyonunda bu süre 4 sa.'i geçmemelidir. Trombosit süspansiyonunda kritik bir süre olmamakla beraber, normalde 30 dak.'da verilir. TDP, 37 °C su banyosunda 15-20 dak.'da çözündürülür ve çözüldükten sonra 4 sa. içinde transfüzyon bitmiş olmalıdır. Transfüzyon süresi 30 dak.'dır. Transfüzyon süresince 30 dak.'da bir ve tamamlanmasını izleyen 1. sa.'te vital bulgular kayıt edilmelidir.

Kan ürünlerinin transfüzyonu esnasında hastanın dikkatle izlenmesi gereklidir. Özellikle ciddi transfüzyon reaksiyonlarının görülme ihtimalinin daha fazla olduğu transfüzyonun başlangıç dakikaları önemlidir. Transfüzyon sürecinde, transfüzyon izlem formu kullanılır. Transfüzyon öncesi hastanın vital bulguları kayıt edilir. Transfüzyonun ilk 15 dak.'sında hastaya refakat

edilmesi zorunludur. Hastaya transfüzyonla ilişkili olabilecek yan etkilerin bulguları hakkında bilgi verilir. Herhangi bir bulgunun ortaya çıkması halinde bilgi vermesi hususunda uyarılır. Transfüzyonun ilk dakikalarında infüzyon hızı yavaş olmalıdır. Transfüzyonun 15. dak.'sında, vital fonksiyonlar tekrar değerlendirilir. Eğer sorun yoksa transfüzyon hızı arttırılarak, infüzyon istenildiği sürede tamamlanır. Transfüzyonun bitiş saati kayıt edilir. Her türlü transfüzyon reaksiyonu şüphesinde;

- Transfüzyon durdurulmalı, set çıkarılmalı
- Yeni set ile izotonik sıvı infüzyonuna geçilmeli
- Hasta bilekliğindeki bilgiler ile uygulanan ürünün uygunluk formu kontrol edilmeli
- Hekim bilgilendirilmeli
- Kan (transfüzyon yapılmayan koldan EDTA'lı ve kuru tüpe) ve idrar örnekleri alınmalı
- Acil yapılacak işlemler hastanın bulgu ve semptomlarına göre düzenlenmelidir.

Transfüzyon reaksiyonu tanımlanmalı, kan ve idrar numuneleriyle birlikte, verilen kan ürünü, iğnesi çıkarılmış olarak kan seti, aynı damar yoluyla verilen diğer sıvılar, bu transfüzyonla ilgili tüm form ve etiketler kan merkezine gönderilmelidir.

Soğuk ve çok miktarda kanın hızlı verilmesi kalbin durmasına sebep olabilir. Dolayısıyla masif transfüzyonda, soğuk aglütinin bulunanlarda, yeni doğan exchange transfüzyonunda kanın ısıtılması önerilir. Bu durumların dışında kanın ısıtılması gerekli değildir. Kan ürünü hiçbir zaman radyatör üzerinde, fırında, mikrodalga fırında ve ısıtıcılarda ısıtılmamalıdır. Özel tasarlanmış kan ısıtma cihazları kullanılmalıdır.

Kendi ABO grubundan farklı kan grubuyla transfüzyon yapılan hastanın transfüzyon ihtiyacı sürerse kendi kan grubuyla transfüzyonu düşünülebilir. Ancak bu dönüşümün güvenliği, alıcının o anda alınan plazmasındaki anti-A ve anti-B'ye bağlıdır. Hastanın kendi kan grubundan eritrositlerle hasta plazması uyumlu ise (çapraz karşılaştırma) hastanın kendi kan grubuyla transfüzyonu sürdürülebilir. Ancak çapraz karşılaştırma uyumsuz bulunursa, alternatif kanla transfüzyona devam edilmelidir. Eğer RhD-pozitif birine, negatif eritrosit süspansiyonu verildiyse, tip spesifik ürüne dönmek daha kolaydır. Çünkü böyle bir durumda anti-D oluşturması beklenmemektedir. Fakat transfüzyondan önce hastadan kan örneği alınamamış ve RhD gruplamada çift eritrosit popülasyonu gözleniyorsa RhD-negatif kan ile transfüzyona devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunoematology*. 2014;30:44.
2. Brierley CK, Staves J, Roberts C, et al. The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia. *Transfusion*. 2019;59:2248.
3. Bub CB. Dithiothreitol treatment of red blood cells. *Immunoematology*. 2017;33:170.
4. Butch SH, Judd WJ, Steiner EA, et al. Electronic verification of donor-recipient compatibility: the computer crossmatch. *Transfusion*. 1994;34:105.
5. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015;55:1545.

6. Chini EN, Chini CCS, Espindola Netto JM, et al. The Pharmacology of CD38/NADase: An Emerging Target in Cancer and Diseases of Aging. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39:424.
7. Chou ST, Jackson T, Vege S, et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood.* 2013;122:1062.
8. Elkins MB, Davenport RD, Bluth MH. Molecular Pathology in Transfusion Medicine: New Concepts and Applications. *Clin Lab Med.* 2018;38:277.
9. Finning K, Bhandari R, Sellers F, et al. Evaluation of red blood cell and platelet antigen genotyping platforms (ID CORE XT/ID HPA XT) in routine clinical practice. *Blood Transfus.* 2016;14:160.
10. Goldman M, Nria N, Castilho LM. An overview of the Progenika ID CORE XT: an automated genotyping platform based on a fluidic microarray system. *Immunohematology.* 2015;31:62.
11. Goodell PP, Uhl L, Mohammed M, Powers AA. Risk of hemolytic transfusion reactions following emergency-release RBC transfusion. *Am J Clin Pathol.* 2010;134:202.
12. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Tips-for-Hospitals-Extending-the-Blood-Supply.pdf> (Accessed on March 19, 2020).
13. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/Pre-marketApprovalsPMAs/ucm399034.htm>.
14. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm252829.htm> (Accessed on November 17, 2014).
15. <https://www.fda.gov/downloads/BloodBloodProducts/UCM399053.pdf>.
16. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM623195.htm?utm_campaign=10112018_PR_FDA%20approves%20new%20DNA-based%20test%20to%20determine%20blood%20compatibility&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (Accessed on October 12, 2018).
17. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm. *Transfusion.* 2007;47:697.
18. Josephson CD, Castillejo MI, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci.* 2010;42:83.
19. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, et al. Blood Transfusion Management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. *Front Immunol.* 2018;9:2616.
20. Leger RM, Arndt PA, Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30:85.
21. Kacker S, Vassallo R, Keller MA, et al. Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype. *Transfusion.* 2015;55:2095.
22. Kaufman RM, Dinh A, Cohn CS, et al. Electronic patient identification for sample labeling reduces wrong blood in tube errors. *Transfusion.* 2019;59:972.
23. Lane WJ, Vege S, Mah HH, et al. Automated typing of red blood cell and platelet antigens from whole exome sequences. *Transfusion.* 2019;59:3253.

24. Lane WJ, Aguad M, Smeland-Wagman R, et al. A whole genome approach for discovering the genetic basis of blood group antigens: independent confirmation for P1 and Xga. *Transfusion*. 2019;59:908.
25. López M, Apraiz I, Rubia M, et al. Performance evaluation study of ID CORE XT, a high throughput blood group genotyping platform. *Blood Transfus*. 2018;16:193.
26. Lumadue JA, Boyd JS, Ness PM. Adherence to a strict specimen-labeling policy decreases the incidence of erroneous blood grouping of blood bank specimens. *Transfusion*. 1997;37:1169.
27. Meyer E, Uhl L. A case for stocking O D+ red blood cells in emergency room trauma bays. *Transfusion*. 2015;55:791.
28. Mielke O, Fontana S, Goranova-Marinova V, et al. Hemolysis related to intravenous immunoglobulins is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and individual susceptibility. *Transfusion*. 2017;57:2629.
29. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. *Transfusion*. 2015;55 Suppl 2:S59.
30. Ramsey G, Mintz PD. Transfusion practice in solid organ transplantation. In: Mintz PD, ed. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. 3rd ed. Bethesda: AABB Press; 2011.
31. Quach H, Benson S, Haysom H, et al. Considerations for pre-transfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Intern Med J*. 2018;48:210.
32. Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, et al. It's time to phase in RHD genotyping for patients with a serologic weak D phenotype. College of American Pathologists Transfusion Medicine Resource Committee Work Group. *Transfusion*. 2015;55:680.
33. Selleng K, Gebicka PD, Thiele T. F(ab')₂ fragments to overcome daratumumab interference in transfusion tests. *N Engl J Med*. 2018;379:90.
34. Shulman IA. The risk of an overt hemolytic transfusion reaction following the use of an immediate spin crossmatch. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:412.
35. Shulman IA, Petz LD. Red cell compatibility testing: Clinical significance and laboratory methods. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al eds. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. San Francisco: Churchill and Livingstone; 1996.
36. *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 31st ed. Bethesda: AABB Press; 2018.
37. *Technical Manual*. In: Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westoff CM, eds. 19th ed. Bethesda: AABB Press; 2017.
38. *Transfüzyon uygulamaları T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi*. Çesa Basımevi; 2011:291-301.
39. *Ulusal kan ve kan bileşenleri hazırlama, kullanım ve kalite güvencesi rehberi*, 2016.
40. Velliquette RW, Aeschlimann J, Kirkegaard J, et al. Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion*. 2019;59:730.

128. BÖLÜM

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Dr. Fahir Özkalemkaş

GİRİŞ

Transfüzyon reaksiyonları (komplikasyonlar, yan etkiler, “advers” olaylar), ortaya çıkış zamanına göre “erken” ve “geç” reaksiyonlar, oluşma mekanizmalarına göre “immün” ve “nonimmün” reaksiyonlar olarak sınıflanır. Burada önce erken reaksiyonlardan, daha sonra da kısaca geç reaksiyonlardan ve transfüzyonla geçen hastalıklardan bahsedilecektir. Genellikle transfüzyondan sonra ilk 24 sa. içinde gelişen reaksiyonlar erken reaksiyon olarak sınıflanmaktadır. Konu bütünlüğü açısından “kan komponentleri ve endikasyonları” konusunu gözden geçirmemiz önerilir.

AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Hatalı olarak majör ABO uyumsuz (örneğin, A kan grubu kişiye B kan grubu eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilmesi) transfüzyon yapılması ile ortaya çıkar (örnekteki durumda A kan grubu alıcının plazmasında bulunan doğal aglütinin tabiatındaki anti-B antikolar verilen kandaki A grubu eritrositlerle reaksiyona girer). Sonuçta, komplemanın da aracılık ettiği, akut intravasküler hemoliz oluşur. Sıklığı yabancı kaynaklarda yaklaşık 1/12.000 oranında bildirilmektedir; %10 oranında ölümcüldür. En önemli nedeni basit hatalardır. Birden fazla acil transfüzyon yapılması, telaş, transfüzyon pratiğindeki temel kurallara uymama (örneğin hasta başı kimlik doğrulama -“identifikasyon”- yapılmaması) nedeniyle ortaya çıkabilir. Bunun dışında yanlış örnekleme, yanlış etiketleme ve nadiren laboratuvar hatası nedeniyle de gelişebilir.

Alıcıda ilk dakikalardan itibaren titreme, ateş başlar; daha sonra çarpıntı, nefes darlığı, sırt-bel ağrısı, göğüste baskı hissi, huzursuzluk ortaya çıkar. Yüzde ani kızarıklık (flushing) ve hipotansiyon ağır tabloyu işaret eder.

Transfüzyon hemen durdurulup, kimlik bilgileri kontrol edilir. Bir yandan da emin bir damar yolu açılıp serum fizyolojik infüzyonuna başlanmalıdır. Hastanın vital bulguları kaydedilir ve izlem altına alınır (ateş, nabız, solunum, arteriyel tansiyon). Hastadan kan ve idrar örnekleri alınır (kan torbası atılmaz, transfüzyon öncesi testlerin tekrarlanması gerekir). Hasta diürez izlemine alınır. Bu hastaları bekleyen iki temel tehlike, yoğun intravasküler hemolize bağlı akut renal yetmezlik ve hücre içi prokoagülanların dolaşıma karışması nedeniyle tetiklenen yaygın damar içi koagülopatidir. Bu nedenle idrar ve serumda hemoglobinin varlığı kontrol edilmeli, uygunluk testleri tekrarlanmalı (ABO, Rh, çapraz karşılaştırma), Coombs testi, pıhtılaşma testleri (PT, aPTT, fibrinojen, trombosit sayısı, fibrin yıkım ürünleri) ve hemoliz testleri (LDH, bilirubinler, haptoglobulin, plazmada serbest hemoglobin) yapılmalıdır. Transfüzyonun erken döneminde ortaya çıkan üşüme, titreme, ateş, septik reaksiyonlarda da görüldüğünden başlangıçta bu iki tablo karışabilir; sepsis şüphelenilenlerde hastadan ve verilen kandan kültür

de alınmalıdır. Hafif olgularda 6-12 sa. sonra hemoliz testleri ve 5-10 gün sonra Coombs testi tekrarlanmalıdır.

• Nonimmün hemoliz

Transfüzyonla verilen eritrositlerin hemolizi immün olmayan yollarla da ortaya çıkabilir. Hemolizli kanın transfüzyonu da ciddi semptomlara yol açar.

Başlıca nonimmün hemoliz nedenleri şunlardır:

- **Eritrositlerin serum fizyolojik dışındaki sıvılarla teması (osmatik hemoliz):** Kan kaide olarak hiçbir ilaç veya sıvı ile karıştırılmaz; mecbur kalırsa sadece serum fizyolojik ile karıştırılabilir; %5 dekstroz hipotoniktir ve ozmotik yolla eritrosit hemolizine neden olur; kan giden hattan (hatta kan giden damara yakın bir alandan) verilmemelidir.
- **Transfüzyondan önce kanın kontrolsüz bir şekilde ısıtılması (termal hemoliz):** Masif transfüzyon dışında, kanın 37 °C'ye getirilerek verilmesine gerek yoktur. Kan bankasından alınıp oda ısısında bir süre bekletilen kan rahatlıkla transfüze edilebilir. Kanın koltuk altında ısıtılması (asepsi antisepsi için de uygun değildir), mikrodalga fırına konması yanlış uygulamalardır.
- **Kanın ev tipi buzdolabında bekletilmesi (mekanik hemoliz):** Kan komponentleri kısmında belirtildiği gibi, kanın ev tipi buzdolabında bekletilmesi, eritrositlerin uzun süre vibrasyona maruz kalarak mekanik yolla parçalanmalarına neden olabilir (kanın ev tipi buzdolabında saklanması asepsi ve antisepsi açısından da uygun değildir).

Transfüzyon yapılmadan önce, asılı tutularak bekletilen eritrosit süspansiyonu veya tam kanın gözle kontrolü basit ancak önemli bir önlemdir. Normalde üstte kalan plazma saman sarısı renge ve berrak (arkasına konan yazı okunabilir) olmalıdır. Plazmanın pembe renkte olması serbest hemoglobin varlığını gösterir. Plazması uygun renkte olmayan, bulanık olan (bakteriyel aşırı çoğalma sonucu da olabilir) kan ürünleri kesinlikle transfüze edilmemelidir.

• Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu

Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu, alerjik reaksiyonlarla birlikte, en sık rastlanan transfüzyon reaksiyonudur (100 transfüzyon başına 1-4). Reaksiyondan, sıklıkla lökositlere ve nadiren trombositlere karşı oluşan antikorlar sorumlu tutulmaktadır. Semptomlar transfüzyon başlangıcından 5-10 dak. sonra başlar; ateş transfüzyon öncesine göre en az 1 °C yükselir, bazen üşüme, titreme eşlik eder. Laboratuvar tanısı (antikorların gösterilmesi) pratik değildir, klinik olarak tanımlanması yeterlidir. Semptomların transfüzyon başladıktan bir süre sonra gelişmesi, ciddi hemodinamik, septik, bulguların olmaması ve hemoliz saptanmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Ayırım için hemoliz ile ilgili testlerin yapılması gerekebilir.

Semptomlar ortaya çıkar çıkmaz transfüzyon durdurulmalı ve hasta ayırıcı tanı açısından değerlendirilmelidir. Hemoliz ile ilgili testler negatiftir (değerlendirme ve ayırıcı tanı genelde vakit aldığından, transfüzyon süresinin sınırı aşılacağı için, aynı ünitenin transfüzyonuna devam edilmez). Tedavide çoğu zaman antipiretiklerin kullanımı yeterli olmaktadır.

Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu çok sayıda transfüzyon yapılanlarda ve multiparlarda sıktır. İlk reaksiyon şiddetli ise veya tekrarlayan reaksiyon öyküsü olanlarda transfüzyondan 30-40 dak. önce antipiretiklerle premedikasyon yapılmalıdır. Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonundan korunmada lökosit azaltılmış ürünler kullanılır.

ALERJİK REAKSİYON

Transfüzyona bağlı alerjik reaksiyon, febril nonhemolitik reaksiyon gibi sıktır. Oluşumunda verici plazmasındaki antijenler sorumlu tutulmaktadır. Ateş olmaz. Hafif olgularda ciltte kaşıntı ve ürtikeriyal plaklar, daha ağır olanlarda dudak ve dilde şişme, göz etrafında ödem oluşabilir. Semptomlar ortaya çıkar çıkmaz transfüzyon durdurulur ve antihistaminikler verilir. Tipik olgularda hemoliz testleri gerekli değildir. Hafif olgularda semptomlar gerilediyse, kontrollü bir şekilde ve yakın izlemek kaydıyla, aynı ünitenin transfüzyonuna izin verilebilir. Önceden alerjik reaksiyon tanımlayanlarda ve alerjik bünyelilerde antihistaminiklerle premedikasyon yapılır. Tekrarlayan ciddi reaksiyonu olanlarda plazması uzaklaştırılmış ve yıkanmış ürünler önerilir.

ANAFİLAKTİK REAKSİYON

Anafilaksi, alerjik reaksiyon spektrumunun en ucunda yer alan dramatik bir tablodur. Sıklığı 150.000 transfüzyonda bir olarak bildirilmektedir. Nadir ancak ölümcül olabildiği için önemli bir komplikasyondur. Mekanizmalarından biri, alıcıda konjenital IgA eksikliği olmasıdır (IgA eksikliği normal popülasyonda yaklaşık 1/1000 oranında bildirilmektedir).

Anafilaktik reaksiyon gelişenlerde, henüz ilk birkaç mililitre transfüzyondan sonra, yüzde kızarma, larinks ve bronş spazmı gelişir. Önlem alınmaz ise dakikalar içinde hipotansiyon, şuur kaybı, solunum durması gelişebilir.

Derhal transfüzyonu durdurup solunum ve dolaşım açık tutulmalı, subkutan adrenalin ve kortizon yapılmalıdır. Etkisi ancak uzun sürede ortaya çıktığı için, tek başına kortizon yeterli değildir; bu bakımdan adrenalin uygulaması yaşamsal önemdedir; bazen tekrarlayan uygulamalar gerekebilir. Tablo düzeldikten sonra hasta IgA eksikliği yönünden incelenmelidir. Korunmada, plazması uzaklaştırılmış ürünler önerilebilir, ancak anafilaksi çok düşük miktarda antijen ile de tetiklendiğinden, daha emniyetli olan, IgA içermeyen ürünlerin kullanılmasıdır.

TRANSFÜZYONA BAĞLI AKUT AKCİĞER HASARI (TRALI)

Nadir ancak ölümcül olabildiği için önemli komplikasyonlardan biridir. Sıklığı yaklaşık 5.000 transfüzyonda bir bildirilmektedir. Mekanizmasında, vericinin plazmasında bulunan antikorların pasif olarak alıcıya geçtikten sonra alıcının lökosit antijenleri ile reaksiyona girmesi sorumlu tutulmaktadır. Semptomlar plazma içeren kan ürünü transfüzyonundan 1-4 sa. sonra ortaya çıkar. Hastalarda öksürük, dispne, siyanoz, göğüs ağrısı, ateş, bazen kan içeren balgam görülür. Akciğer grafisinde iki taraflı difüz yama tarzı infiltratlar ve buzlu cam görünümü vardır, ancak kalp normal genişliktedir (nonkardiyak pulmoner ödem). Belirgin hipoksemi nedeniyle solunum desteği ve mekanik ventilasyon gerekir. Mekanik ventilasyon ve steroid ile genellikle 48 saat içinde geriler ve sekelsiz iyileşebilir.

Meydana geliş zamanı ve semptomları itibarıyla bu tablonun transfüzyona bağlı volüm yüklenmesinden (TACO) ayrılması önem taşır: Ateş TRALI lehinedir (TACO'da vücut ısısı değişmez); TRALI'de genellikle hipotansiyon varken TACO'da hipertansiyon saptanır. Oskültasyonda TACO'da kalp yetmezliğine bağlı S3 duyulabilir, ejeksiyon fraksiyonu düşer (TRALI'de normal veya azalmıştır); TRALI'de geçici lökopeni olurken TACO'da lökosit sayısı değişmez. TACO'da kanda BNP belirgin artar. Sol atriyal ve pulmoner "wedge" basınç

TRALI'de düşük veya normal sınırlardadır, TACO'da artmıştır. TRALI'de diüretiğe yanıt minimal iken TACO'da belirgin yanıt alınır. Tanıda donör lökosit antikorlarının mevcudiyeti her zaman kesin ayırım sağlamaz (bazen TACO'da da pozitif bulunabilir).

BAKTERİYEL SEPSİS

Kan ürünlerinin hazırlanmasında asepsi ve antisepsiye dikkat edilmesi ve uygun saklama koşullarına uyulması nedeniyle, günümüzde bakteriyel sepsis komplikasyonu nadirdir (eritrosit süspansiyonları için *Yersinia enterocolita* bir sorun olabilir; ayrıca oda sıcaklığında bekletildiğinden trombosit konsantrlerinde risk artar); 50-70 mL transfüzyondan sonra tipik septik tablo (üşüme, titreme ile aniden yükselen ateş, hipotansiyon, ağır olgularda şok) ortaya çıkar.

Transfüzyon hemen durdurulup transfüze edilen üründen ve hastadan gram boya ve kültür için örnekler alınır (ayırıcı tanı için hemoliz testleri ve pıhtılaşma testleri de gerekebilir). Geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Sepsisin tüm tedavi ilkeleri uygulanır (sıvı elektrolit, gerekirse vazopressör, ağır olgularda renal replasman ve solunum desteği).

VOLÜM YÜKLENMESİ (TACO)

Kardiyak sorunu olan hastalarda ve yaşlılarda ortaya çıkma olasılığı fazladır. Bu olgularda hızlı ve yüksek volümlü transfüzyon kalp yetmezliğine neden olabilir. Tipik sol kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar (dispne, ortopne, taşikardi, S3 gollop).

Tedavide, transfüzyon durdurulur, hasta oturur duruma getirilir, diüretik ve gerekirse dijital kullanılır.

Volüm yüklenmesinden korunmak için, tam kandan kaçınılmalı, eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır; transfüzyon yavaş yapılmalıdır (yavaş transfüzyon bir ünite transfüzyonun 4 saatten uzun sürmesine neden olabilir; bu durumda bir ünite daha önceden 2 porsiyona bölünür, ikinci porsiyon buzdolabında bekletilir). Yetmezliğe yatkınlığı olan hastalarda sık sık akciğer ve kalp sesleri dinlenerek ilk bulgular ortaya çıkar çıkmaz diüretik yapılmalı ve transfüzyon hızı azaltılmalıdır. TACO ile TRALI ayırıcı tanısına TRALI başlığında değinilmiştir.

MASİF TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

Masif transfüzyon 24 sa. içerisinde 1 tam kan volümü (ortalama bir erişkinde yaklaşık 10 ünite kadar) ve üzerinde transfüzyon olarak tanımlanır. Masif transfüzyon yapılan olgular genellikle hipotansiyon veya şokta olan kritik hastalardır.

Bu tür durumlarda yanlış transfüzyon riski de artar. Bu hastalarda ortaya çıkabilen bazı komplikasyonlar şunlardır:

- **Soğuk kana bağlı aritmi:** Bu hastalarda soğuk kan ile birlikte hipotermi (elektrolit bozuklukları ile birlikte) aritmiyi tetikleyebilir; bunu engellemek için transfüzyon özel bir cihazla ("in line") olarak ısıtılıp verilmelidir.

- **Kanamaya yatkınlık:** Sürekli beklemiş banka kanı verilmesi dilüsyonel trombositopeni ve koagülasyon faktör eksikliğine bağlı olarak kanama riskini artırır. Trombosit sayısının 50

000/mm³ ve hemostaz tarama testlerinin normale yakın tutulmasını sağlayacak şekilde düzenli aralıklarla trombosit konsantrisi ve taze donmuş plazma verilmesi gerekir.

- **pH değişiklikleri:** Hastalarda genellikle hipoperfüzyon ve hipoksemiye bağlı asidoz söz konusudur. Masif transfüzyonla bu durum düzelebilir; metabolize edilen bol miktardaki sitrat bikarbonat yükünü arttırarak asidozdan çok alkalozu neden olabilir.
- **İyon anomalileri:** Aşırı miktardaki sitratın metabolize edilmesi hipokalsemiye neden olur. Transfüze edilen hücrelerin plazmadan potasyumu absorbe etmelerine ve sitrat toksisitesine bağlı hipokalemi veya uzun süreli depolanmış eritrosit kullanımına bağlı hiperkalemi meydana gelebilir.

GEÇ HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Transfüzyon öncesi saptanmayan alloantikörlerin amnestik yanıt olarak artıp hemoliz oluşturmasıdır. Genellikle 6-8 gün sonra ortaya çıkar. Hastalarda sarılık, ateş ve aneminin derinleşmesi söz konusu olur. Daha önceden negatifken Coombs testi ve çapraz karşılaştırma pozitifleşir: Rh veya Kell, Kidd, Duffy antijenlerinden biri veya birkaçına karşı antikor taraması pozitifleşir. Laboratuvar bulguları çok daha sık saptanmasına rağmen, klinik bulgular 1.500-8.000 transfüzyonda bir ortaya çıkar. Genellikle destek tedavisi yeterli olur.

POSTTRANSFÜZYON PURPURA

Transfüzyondan yaklaşık 5-9 gün sonra derin bir trombositopeni gelişmesiyle kendini gösteren nadir bir komplikasyondur. Diğer trombositopeni nedenleri ekarte edilmelidir. Pl^{A1} antijenleri ilgili immün bir reaksiyon olarak düşünülmektedir. Tedavisi güçtür (IVIg, tıropetik plazma değişimi denenebilir).

TRANSFÜZYONA BAĞLI AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHD)

Verilen kan ürünündeki immün yetenekli lenfositlerin aracılık ettiği, kök hücre nakli olgularındakine benzer, immün reaksiyondur. Kök hücre naklindeki GVHD'den daha erken ortaya çıkar (transfüzyondan 4-30 gün sonra) ve cilt bulguları, ishal, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ek olarak kemik iliği baskılanmasına bağlı pansitopeni ile kendini gösterir. Hemen daima mortal seyredir. Bu nedenle korunma, yani riskin arttığı durumlarda (immün yetersizliği olguları ve yakın akrabadan transfüzyon) ürünlerinin ışınlanarak verilmesi, yaşamsal önemdedir.

TRANSFÜZYONEL HEMOSİDEROZ

Bir ünite eritrosit transfüzyonu ile yaklaşık 200 mg demir vücuda alınır. Fizyolojik olarak demirin kaybedilme yolu son derece sınırlı olduğu için, uzun süreli düzenli transfüzyon yapılanlarda demir birikimi kaçınılmazdır. Demir birikimi özellikle kardiyak, endokrin ve karaciğer fonksiyonlarını bozar. Depo demiri ferritin ile izlenir. Düzenli transfüzyon

yapılanlarda 20-40 üniteden sonra veya ferritin düzeyi 1.500-2.000 mcg/dL'yi (kılavuzlarda farklı eşikler olabilir) geçenlerde demir şelasyon tedavisi başlanmalıdır.

TRANSFÜZYONLA GEÇEN HASTALIKLAR

Hepatit etkenleri (özellikle hepatit C ve B, çok nadir A), HIV, HTLV transfüzyonla geçtiği bilinen viral etkenlerdir. Günümüzde serolojik panelin genişletilmesi ve testlerin hassasiyetinin artması ile bu risk büyük ölçüde giderilmiştir. Ancak hastalık geçişi olasılığı tümüyle sıfırlanamaz (pencere dönemi, yeni etkenler vb.). Vericilerin riski grupta olup olmadıklarının sorgulanması bu açıdan önemlidir.

CMV de transfüzyonla geçebilir. Sağlıklı kişilerde CMV klinik olarak ciddi bir sorun oluşturmaz ve toplumumuzdaki seropozitiflik oranı çok yüksektir. Ancak kök hücre transplantasyonunda, seronegatif alıcılarda transfüzyonla CMV kazanılması durumunda yaşamı tehdit edici enfeksiyon oluşturabilir. Bu nedenle CMV negatif transplant alıcılarında CMV negatif ürünler kullanılmalıdır.

Viral etkenler dışında bakteri veya parazit geçişi (sifiliz, Lyme hastalığı, sıtma, Chagas hastalığı, babesiosis, toksoplazmoz gibi) söz konusu olabilir. Ancak bunlar son derecede sıra dışı durumlardır.

SONUÇ

Transfüzyon gereğinde hayat kurtarıcı bir girişim olmakla birlikte potansiyel olarak ölümle sonuçlanabilecek riskler de barındırır. Bu nedenle her transfüzyon endikasyonunda risk/yarar oranı yeniden gözden geçirilmelidir. Mümkün olduğunca, ne gerekiyorsa sadece o ve gerektiği dozda verilmelidir; böylece yan etki olasılığı azaltılabilir. Transfüzyonun ilk yarım saati yakın gözetim altında yapılmalıdır. Böylece ölümle sonuçlanabilecek bazı komplikasyonların erkenden fark edilmesi mümkün olur (Resim 1).



Resim 1. Transfüzyon uygulaması.

Transfüzyon uygulamalarında belirlenmiş uluslararası ve ulusal standartlara uyum, komplikasyon olasılığını azaltır; yan etkiler belirlenen standartlar doğrultusunda kayıt altına alınmalıdır (hemovijilans). Transfüzyon sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyonların erkenden

tanınması ve gerekli girişimlerin yapılabilmesi için transfüzyonların sadece tüm destek olanakları olan kurumlarda yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Bunn HF, Kaufman R. Kan Transfüzyonu. İç: Bunn HF, Aster JC eds. (çeviri editörleri; Soysal T, Ören H, Demir M, Haznedaroğlu İC, Özkalemkaş F, Bolaman Z, Sönmez M). Kan Hastalıkları Patofizyolojisi. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:302-13.
2. Gottschall JL, Menitove JE. Transfusion: Blood and blood komponents. In: Mazza JJ, ed. Manuel of Clinical Hematology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:369-88.
3. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993:392-415.
4. Karadoğan İ. Transfüzyon Komplikasyonları. İç: Soysal Ed. Kan bankacılığı, transfüzyon tıbbı ve aferez. Hematolog. 2015:128-40.
5. Lotterma S, Sharma S. Blood transfusion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Islands (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 May 7. (Bookshelf ID: NBK499834).
6. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood product transfusion in adults: Indications, adverse reactions, and modifications. Am Fam Physician. 2020;102(1):30-8.
7. Storch EK, Custer BS, Jacop MR, et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. Blood Rev. 2019;38:100593. doi: 10.1016/j.blre.2019.100593.

129. BÖLÜM

HEREDİTER TROMBOFİLİ

Dr. Vildan Özkocaman

GİRİŞ

Tromboz her yönü ile ciddi ve önemli bir konu olup tıbbın birçok branşını ilgilendirmektedir. Venöz tromboembolizm önlenilebilir ve ölüme yol açan bir hastalıktır. Dersin amacı: Venöz tromboz için risk faktörlerini incelemek, klinik özellikleri belirlemek, laboratuvar incelemelerini gözden geçirmektir.

Tromboz, multifaktöriyel bir sürecin sonucu oluşmaktadır. Damar duvarı hasarı arteriyel trombozda venöz staz ise venöz trombozda etkili bulunmaktadır.

Tromboz gelişmesinde rolü olan faktörler Virchow triadı olarak bilinen;

1. Damar duvarı hasarı
2. Kan akımında staz
3. Kan bileşenlerinde hiperkoagülabilité'den oluşmaktadır.

VENÖZ TROMBOZ

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli kliniği ile kendini gösterebilmektedir. Sebep olguların %80'inde ortaya konmakta, bazen birden fazla neden belirlenebilmekte, klinik olarak DVT tanısı konan olguların çok az kısmında gerçek hastalık varlığı sözkonusudur. Yüksek riskli olgularda lokal bulgu ve semptomlar olmadan DVT gelişimi görülebilir. Bazı hastalarda ani başlangıçlı ve sıklıkla ölümcül seyirli pulmoner emboli gelişimi ilk bulgu olabilmektedir.

• Edinsel trombofili nedenleri

– Kanıt derecesi yüksek olanlar

Aktif kanser, kemoterapi (L-asparaginaz, talidomid, antianjiyojeniz tedavisi), myeloproliferatif hastalıklar, heparinle ilişkili trombositopeni, nefrotik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, TTP (trombotik trombositopenik purpura), orak hücre hastalığı, oral kontraseptifler, östrojen tedavisi, gebelik-lohusalık dönemi, seçici östrojen reseptörü modülasyon tedavisi (tamoksifen ve raloksifen), antifosfolipid antikorlar, PNH (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Wegener granülomatozu).

– Tromboza eğilimin arttığı durumlar

Geçici risk faktörleri arasında büyük cerrahi girişim, travma ve yanık, immobilizasyon, yaşlılık, şişmanlık, gebelik, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi ve tamoksifen yer almaktadır.

Genetik risk taşıyan kişilerin çevresel risk faktörlerinden korunması ya da bu sırada antikoagüle edilmeleri gereklidir. Toplumdaki prevalansı oldukça yüksek olan faktör V Leiden heterozigotluğu, tromboz insidansını 7 kat arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımında risk

yaklaşık 4 kat artmıştır. Bu iki risk faktörü yan yana geldiğinde, venöz tromboz riski logaritmik olarak artmakta ve 35 kat olmaktadır.

Kalıtımsal trombofili testleri, antikoagülan tedavi süreleri, sekonder profilaksi gerekip gerekmediği konularının rehberlere göre önerilmediği durumlar:

1. Akut venöz trombozlu olgularda başlanan antikoagülan tedavi kalıtımsal trombofili olup olmamasına göre değişmez.
2. Venöz trombozun ilk epizotunda kalıtımsal trombofiliyi araştırmak için seçim yapmaya gerek yoktur.
3. Üst ekstremitede venöz trombozlu hastaları kalıtımsal trombofili için incelemek tavsiye edilmez.
4. Santral venöz kateter ilişkili hastalarda testler önerilmez.
5. Retinal ven trombozu olanlarda testler gerekli değildir.
6. Purpura fulminanslı çocuklarda protein C ve S eksikliği için test yapılmalıdır.
7. Akriba taraması, yüksek riskli trombofilili olgularda (antitrombin, protein C, protein S eksikliği olanlar) uygundur.
8. VTE için cerrahi ya da majör travma gibi provake edici risk faktörü olan kadınlarda testler ya da profilaksiye ihtiyaç yoktur.
9. VTE için minör provake edici faktör (seyahat gibi) gibi öyküsü olan kadınlarda testlerde trombofili saptanırse profilaksi düşünülmelidir.
10. Arteriyel trombozlu hastalarda kalıtımsal trombofili nedenlerini aramak gerekli değildir.

Trombozun akut döneminde tanısal testlerin yapılması doğal antikoagülanlar olan protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri akut faz cevabı olarak da düşeceğinden en az 6 hafta beklenmesi önerilmekte hatta 3-6 ay sonraya bırakılması daha emniyetli bulunmaktadır.

Tromboembolizmin klinik bulguları arasında alt ekstremitede şişlik, hassasiyet, ağrı ve kızarıklık DVT'nin en önemli semptomları arasındadır. Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve takipne pulmoner embolide en sık görülen bulgulardır. Bazı kanserli hastaların rutin akciğer tomografilerinde asemptomatik pulmoner embolilere de rastlanmaktadır. Abdominal ağrı, assit ve hiperbilirubinemi intraabdominal organların trombozlarında D-dimer testi, doppler ultrasonografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı akciğer, abdomen ve pelvik tomografiler yapılmalıdır. D-dimer testi oldukça sensitif olup, normal düzeylerde saptanması tromboz olasılığını %95-98 oranında ekarte ettirir. Kanser hastalarında yapılacak bir risk sınıflandırması, klinisyenlerin VTE açısından en yüksek risk altında olan ve tromboprofilaksiden fayda görebilecek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Trombofili; Tromboza yatkınlık, DVT/pulmoner emboli 1/1.000-1/100 oranında toplumlarda rastlanmaktadır. Tromboz, multifaktöriyel bir sürecin sonucu oluşmaktadır. Damar duvarı hasarı arteriyel trombozda, venöz staz ise venöz trombozda etkilidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

- **Kalıtımsal risk faktörleri:** faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, nadir hastalıklar (heparin kofaktör II eksikliği, plazminojen eksikliği, disfibrinojenemiler, faktör XII eksikliği ve faktör VIII

koagulan aktivitesinde artış), konjenital venöz anomaliler, diğer sistemler (diabetes mellitus, orak hücreli anemi, konjenital, kalp hastalıkları, artmış lipoprotein (a), hipertrigliseridemi).

• **Edinsel risk faktörleri:** maligniteler, büyük cerrahi girişim, travma ve yanık, immobilizasyon, yaşlılık, şişmanlık, gebelik, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, tamoksifen, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, myeloproliferatif hastalıklar, nefrotik sendrom, hiperviskozite, hiperlökositoz, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, inflamatuvar barsak hastalığı ve vaskülitler.

Tablo 1. Kalıtsal risk faktörlerinin genel popülasyon ve trombozlu hastalarda görülme oranları

Kalıtsal risk faktörleri	Genel popülasyon	İlk trombozlu hastalar
Antitrombin eksikliği	%0.1-0.3	%1
Protein C eksikliği	%0.2-0.4	%3
Protein S eksikliği	%0.2-0.5	%2
Aktive Protein C direnci	%-15(5)	%20
Protrombin 20210A	%2	%6
Hiperhomosisteinemi	%2-12	%10-20
Faktör VIII yüksekliği	%6-11	%10-25

VENÖZ TROMBOEMBOLİZMDE ETİYOLOJİ

Venöz tromboz, DVT ve pulmoner embolide sebep olguların %80'inde ortaya konmaktadır. Birden fazla neden belirlenebilmektedir. Klinik olarak DVT tanısı konan olguların çok az kısmında gerçek hastalık mevcuttur. Bazı yüksek riskli olgularda lokal bulgu ve semptomlar olmadan DVT gelişimi olabilir. Bazı hastalarda ani başlangıçlı ve sıklıkla ölümcül seyirli pulmoner emboli izlenebilmektedir. Alternatif tanılar olarak; postflebitik sendrom, varisler, konjestif kalp yetmezliği, travma, Baker kisti, sellülit, lenfanjit, inguinal apseler, obstrüksiyona yol açan maligniteler, romatoid artrit, kontakt dermatit, gut, eritema nodozum, hamilelik, paralizi ve yüzeyel flebit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

TANISAL YAKLAŞIM

Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır. Seçilmiş hasta alt grubunda herediter trombofili sebepleri taranmalıdır. Bu anlamda hasta seçimi, test seçimi ve test zamanlaması yapılması önerilmektedir.

• Öykü

Anamnez alırken dikkat edilmesi gerekenler aşağıda sıralanmıştır.

- Başlangıç zamanı
- Önceki trombozların lokalizasyonu
- Önceki ataklarda yapılan tanısal çalışmalar
- Potansiyel presipite edici durumlar(geçirilmiş cerrahi girişimler, travma, hamilelik, kalp yetmezliği, immobilizasyon)
- Kadınlar (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, obstetrik öykü, tekrarlayan düşükler)
- Sistemik hastalıklar

- İlaçlar (hidralazin, prokainamid, fenotiazinler)
- Pozitif aile öyküsü (bir veya daha fazla birinci derecede akrabada iyi dökümante edilmiş VT öyküsü)
- Geçmişte kanser öyküsü)
- Maligniteyi destekleyen yakınmalar (iştah kaybı, kilo kaybı, halsizlik, ağrı, hemotokezya, hemoptizi, hematüri) olup olmadığı sorgulanmalıdır.

● Fizik muayene

- Vasküler sistem, ekstremiteler, göğüs, kalp, abdomen, cilt daha dikkatli muayene edilmeli
- Büyük venlerin trasesi boyunca uylukta ağrı ve hassasiyet
- Baldır kaslarında derin palpasyonla hassasiyet
- Homan's bulgusu: bacağın dorsifleksiyona artmış direnci
- Ödem, ağrı, sıcak artışı
- Rektal muayene, kadınlarda pelvik muayene
- Kardiyovasküler hastalıklar, fiziksel immobilitate
- Assit, hepatomegali: hepatik ven trombozu
- Nefrotik sendroma bağlı ödem: renal ven trombozunu işaret eder.

● Rutin laboratuvar testleri

- Tam kan sayımı
- Koagülasyon çalışmaları
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (biyokimyasal analiz)
- Gaitada gizli kan
- 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde PSA ölçümü
- Hematokrit veya trombosit sayısında yükseklikler: polisitemia vera, esansiyel trombositemi, malignite
- Anemi, lökopeni, trombositopeni: PNH
- Heparin tedavisi esnasında tromboz ve trombositopeni: heparine bağlı trombositopeni
- aPTT'de açıklanamayan uzama: antifosfolipid antikor sendromu
- Periferik yayma (fragmente eritrositler, şistositler: DIC, trombotik mikroanjyopatiler; lökoeritroblastik tablo: kemik iliğinin tümör ile tutulumu) yapılması planlanmalıdır.

● Test yapılacak hasta seçimi

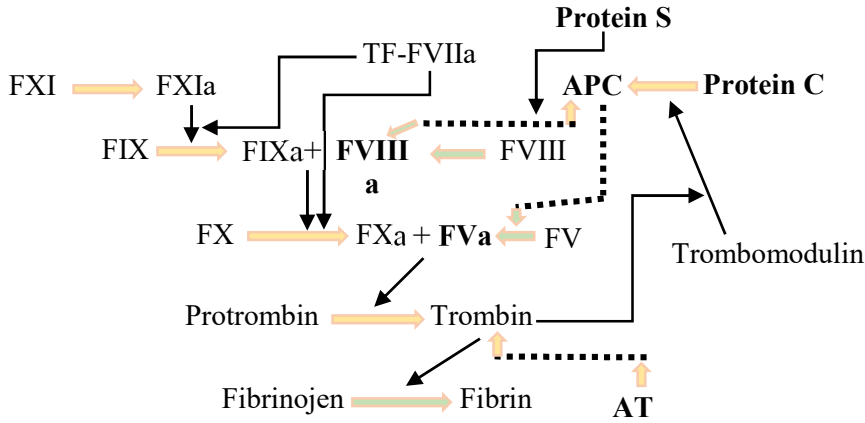
- Tekrarlayan venöz tromboz öyküsü
- Ailenin diğer bireylerinde tromboz öyküsü
- Açıklanamayan etiyolojili tromboz
- Açıklanamayan lokalizasyonda tromboz (serebral sinüsler, mezenter ven, hepatik ven, portal ven)
- Açıklanamayan ciddiyette tromboz (masif tromboz)
- Daha genç hasta popülasyonu (<50 yaş)
- Daha uzun antikoagülan tedavi için aday olanlar ile aileleri
- Spontan neonatal tromboz (purpura fulminans)
- Oral antikoagülan tedavi sırasında ortaya çıkan deri nekrozu dikkate alınmalıdır.

Öneriler olgunun olasılık olarak “kuvvetle” veya “zayıf” trombofilik olmasına göre uygulanır. Kuvvetle trombofilik; ilk VT atağının 50 yaşından önce görülmesi, tekrarlayan trombotik atak öyküsü ve 50 yaşından önce tromboz saptanmış birinci derece akraba mevcudiyeti olmasıdır. Zayıf trombofilik; ilk idiyopatik VT atağının 50 yaş ve üzerinde görülmesi ve tromboz yönünden negatif aile öyküsü olmasıdır. Önerilen trombofili taraması şekli aşağıdaki gibidir (Tablo 2).

Tablo 2. Trombofili taraması için önerilerin kuvvetli ya da zayıf olduğu durumlar

Test önerilen durum	Kuvvetle trombofilik	Zayıf trombofilik
Aktive Protein C direnci	Evet	Evet
Protrombin mutasyonu	Evet	Evet
Antifosfolipit antikor	Evet	Evet
Plazma homosisteini	Evet	Evet
Antitrombin eksikliği	Evet	Evet
Protein C eksikliği	Evet	Evet
Protein S eksikliği	Evet	Evet

Fibrin pıhtısı oluşumunda protein C, protein S ve anti trombin doğal antikoagülan olarak etki göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Koagülasyon sistemi ve doğal inhibitörler.

• **Protein C, protein S ve antitrombin eksikliği:**

İlk VT atağındaki hastaların %8-13'ünde; 50 yaşın altında ilk tromboz, VT yönünden aile öyküsü, rekürren tromboz, oral kontraseptif kullanımına veya hamileliğe eşlik eden tromboz, portal, hepatik, mezenterik veya serebral gibi alışılmadık lokalizasyonlarda tromboz ve warfarine bağlı cilt nekrozu öyküsü yer almaktadır.

• **Faktör V Leiden, protrombin gen, APA ve hiperhomosisteinemi:** ilk VT atağını geçiren tüm beyaz hastalar, hormon replasman tedavisine eşlik eden trombotik olayı olan kadınlar ve beyaz olmayan popülasyonda sadece hiperhomosisteinemi için test uygulanmalıdır.

• **Üst ekstremite trombozu:** İV kateter kullanımı en yaygın risk faktörünü oluşturmaktadır. Herediter defektlerin mevcudiyeti tartışmalıdır. Spontan üst ekstremite trombozu gelişen olgular taranmalıdır.

• **Arteriyel trombozlar:** Herediter trombofili esasen VT için risk faktörüdür. Antifosfolipid antikolar ve hiperhomosisteinemi yönünden test edilmelidir.

• **Aktive Protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu):** 506. pozisyonda glutaminle arjininin yer değişimine bağlı protein C inaktivasyonuna karşı faktör V’de direnç oluşur. En yaygın görülen kalıtsal trombofilik defektir. Avrupa toplumlarında prevalans %5’tir. Heterozigot ise 7 kat, homozigot ise 80 kat VT riski vardır. Tromboz riski yaşla artar. Diğer trombofilik mutasyonlarla risk daha yüksektir.

• **Protrombin gen mutasyonu:** Otozomal dominant-20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişimine bağlı protrombin düzeylerinde yükselme olur. Faktör V Leiden mutasyonundan biraz daha az yaygındır. Yaklaşık üç kat trombotik risk vardır. Moleküler genetik analizle tayin edilmektedir.

• **Antitrombin eksikliği:** Otozomal dominant geçişlidir. İlk atak 10-50 yaşta görülür. Homozigot AT eksikliği çok nadirdir. Heterozigot AT eksikliğinde %17-100 tromboz riski vardır. Antitrombin heparin kofaktör aktivitesini ölçmeye uygun fonksiyonel ölçümlerle belirlenmektedir. Akkiz antitrombin eksikliği şu durumlarda gözönüne alınmalıdır: karaciğer hastalığı, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom, hamilelik, DIC, heparin kullanımı ve yeni geçirilmiş tromboz.

• **Protein C ve S eksikliği:** Otozomal dominant geçiş gösterir. İlk atak 10-50 yaşta görülür. Homozigot protein C ve S eksikliğinde purpura fulminans görülebilir. Heterozigot protein C ve S eksikliğinde warfarin tedavisine bağlı cilt nekrozu geliştirir.

Kantitatif ve kalitatif defektleri ortaya koymaya yönelik fonksiyonel ölçümler yapılmaktadır. İmmunolojik (antijenik) ölçümler: FVL mevcudiyeti fonksiyonel ölçümlerde hatalı düşük değerlere yol açar. Protein S aktivitesi C4-bağlayıcı proteinle ilişkilidir. Serbest protein S ölçümü yapılmalıdır.

Akkiz protein C ve S eksikliği şu durumlarda dikkate alınmalıdır: karaciğer hastalığı, DIC, warfarin tedavisi, aktif tromboz, cerrahi, K vitamini eksikliği ve L-asparaginaz tedavisi.

Protein S de azalma da sonradan şu sebeplerle olabilmektedir: hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, nefrotik sendrom, proteinüri ve akut faz yanıtı.

• **Hiperhomosisteinemi:** gerek arteriyel, gerek venöz tromboz oluşturabilir. Açlık plazma düzeyi 15 mikromol/L’nin üzerindedir. Gece boyu açlığı takiben ölçülür. Açlık ve oral methionin yüklemesi sonrası testler ile belirlenir. Kalıtsal enzim eksiklikleri ve akkiz hastalıklara (folat, vitamin B12 ve B6 eksikliği, kronik renal yetmezlik, hipotiroidi, yeni geçirilmiş tromboz, metotreksat, fenitoin, teofilin, maligniteler, hamilelik ve menapoz) bağlı görülebilir.

- **Antifosfolipid antikorlar:** Negatif yüklü fosfolipitlerle kompleks oluşturan çeşitli proteinlere karşı oluşmaktadır. Klinik özellikler; arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayan fetal kayıp, trombositopeni, livedo retikularis ve nörolojik semptomlardır. Primer veya sekonder (otoimmün hastalıklar: SLE, RA vb., ilaçlar: antibiyotikler, prokainamid, hidralazin vb., viral enfeksiyonlar: HIV, HCV vb. ve lenfomalar) görülebilir. aPTT’de açıklanamayan uzama olduğunda, antikardiyolipin antikorların varlığı saptanabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak; venöz tromboemboli etiyojisi hakkında bilgilerimiz artmasına rağmen, kalıtsal trombofili için testler sıklıkla klinik kullanımda yol gösterici değildir ve rutin kullanımda yapılmamalıdır. Gebelikte herediter trombofilili bir kadın olup olmadığını anlamak ve gebelik komplikasyonlarını giderebilmek için, başarılı bir gebelik sürdürmek amacı ile seçilmiş gebelerde antikoagülan kullanım şansı elde edilmesi için testler düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.
2. De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, et al. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost.* 1998; 80(2):239-41.
3. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia; a study of 150 families. *Blood.* 1998; 92(7):2353-8.
4. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):1-9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1.
5. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.

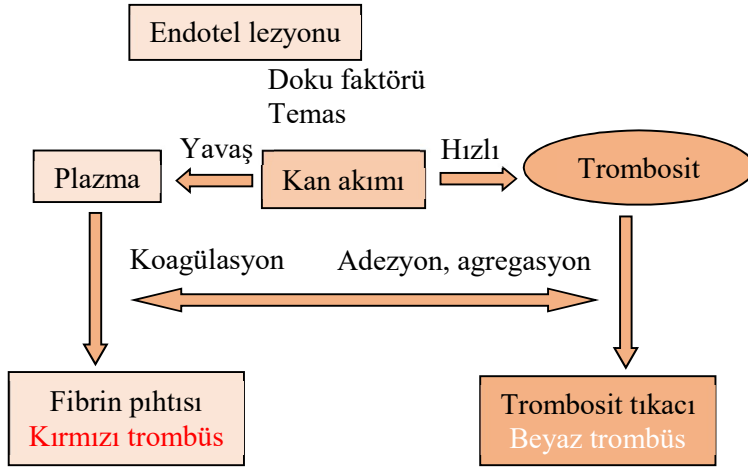
130. BÖLÜM

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ İLKELERİ

Dr. Vildan Özkocaman

GİRİŞ

Tedavinin amacı; trombozu önlemek, oluşan trombozun büyümesini engellemek ve tekrarları önlemektir. Trombolitik tedavi ise oluşmuş bir trombusun erken evrede eritilmesini sağlar. Endotel hasarı ile başlayan mekanizmalar ile tetiklenen doku faktörü yolağı sonrası kan akımında meydana gelen staz daha çok venöz trombozda rol oynamaktadır. Trombosit tıkaçı ise arteriyel trombozların özelliğidir (Şekil 1).



Şekil 1. Arteriyel ve venöz trombüs oluşumu.

Bu grupta yer alan ilaçlar 3 kategoride incelenmektedir.

1. Antiagregan ilaçlar
2. Fibrinolitik ilaçlar
3. Antikoagülan ilaçlar

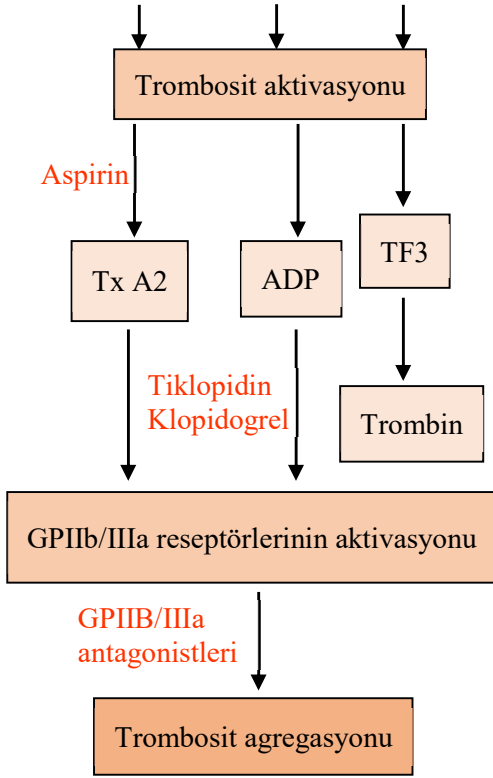
ANTIAGREGAN İLAÇLAR

Arteriyel tromboembolizmin profilaksi ve tedavisinde kullanılırlar.

Kullanılan ilaçlar:

1. Aspirin
2. Tienopiridin türevleri: tiklopidin ve klopidogrel (plavix 75 mg tablet)
3. Trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokajı yapanlar

Bu 3 ilaç grubunun da etki mekanizması Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Trombosit agregasyonu ve arteriyel trombozda kullanılan ilaçların etki mekanizmaları.

• Aspirin

Aspirin trombosit prostaglandin metabolizmasında siklooksijenaz enzimini (irreversibl) bloke ederek tromboksan A2 yapımını engeller. Tromboksan A2 trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon yapan bir maddedir. İnhibitör etkisi trombositin yaklaşık 10 günlük süresi boyunca devam eder. Önerilen aspirin dozu 75-160 mg/gün'dür (30 mg/gün'lük dozların da terapötik antitrombotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozların (160-325 mg/gün) ek bir yarar sağlamadığı anlaşılmıştır. Aspirin endotel hücreesindeki siklooksijenaz enzimini de bloke ederek prostasiklin sentezini inhibe eder. Prostasiklin, antiagregan ve vazodilatatör etkiye yani tromboksana karşıt bir etkiye sahiptir. Yüksek olmayan dozlarda aspirinin endotel prostaglandin metabolizmasında yarattığı inhibisyon tedavi açısından bir sakınca yaratmaz.

Yan etkileri; gastrointestinal şikayetler, gastrointestinal kanama (erozif gastrit) gibi yan etkilere karşı proton pompa inhibitörleri ya da barsakta açılan aspirin tabletleri kullanılabilir.

Kontrendikasyonları; aktif peptik ülser, hemorajik diyatez, aspirine bağlı astım, ameliyat olacak hastalarda aspirin ameliyattan en az 5 gün önce kesilmeli, acil ameliyat durumlarında kanama açısından yakın izlenmelidir. Profilaktik amaçla trombosit transfüzyonu yapılması gereksizdir. Güçlü bir antiagregan değildir. Bu nedenle yeni antiagregan arayışları sürmüştür.

• Tiklopidin ve klopidogrel

Tienopiridin türevleri adenosin difosfat (ADP) ile trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Antiagregan etkiyi ilaç karaciğerde metabolize olduktan sonra ortaya çıkan ara metabolitler gösterir. Etkileri alındıktan 1-2 gün sonra başlar, 4-6 günde maksimum düzeye çıkar ve ilaç kesildikten sonra daha birkaç gün devam eder. Aspirinden daha güçlü bir etkiye sahiptirler.

Koroner (yeni miyokard enfarktüsü, unstabl angina), serebrovasküler (geçici iskemik nöbet, tamamlanmamış inme), periferik arter hastalıklarında kullanılırlar. Bazı yan etkileri tehlikeli olabilir. Ayrıca pahalıdırlar.

Tiklopidin=Ticlid, tablet 250 mg, 2x1/gün, önemli yan etkileri; nötropeni ve agranülositozdur. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), deri döküntüleri, ishal olmaktadır.

Klopidogrel=Plavix, tablet 75 mg, 1x1/gün. Tiklopidine göre yan etkileri daha azdır. Nötropeniye yol açmaz. TTP yapıcı etkisi tartışmalıdır.

• Trombosit GPIIb/IIIa antagonistleri

Agregasyon için trombositlerde aktivasyon sonucu yapısal değişikliğe uğrayan glikoprotein IIB/IIIa reseptörlerine fibrinojenin bağlanarak köprüler kurması gerekir. Herediter bir kalitatif trombosit hastalığı olan Glanzman hastalığında bu reseptörler bulunmadığından ya da işlev görmediğinden trombositler kümeleşemez. İşte bu gruptaki yeni ilaçlar bu reseptörleri bağlayarak fibrinojenin köprü yapmasını engellemekte, hastalarda geçici olarak Glanzmann hastalığı fenotipi yaratmaktadır.

• Abcixmab

Reopro (monoklonal antikör), kullanım alanları olarak akut koroner sendromlar (unstabl angina, Q dalgasız miyokard enfarktüsü), invazif kardiyoloji girişimleri (anjyoplasti, stent koyma), intravenöz bolus ve infüzyon şeklinde uygulanır. Yan etkileri, kanama ve geçici trombositopenidir.

• Diğer yeni ilaçlar

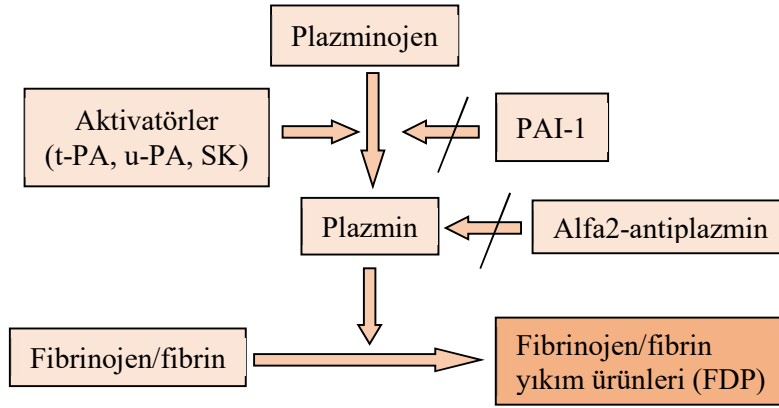
Sentetik peptidlerden eptifibatid (integrilin), sentetik küçük moleküllerden tirofiban (aggrastat) oral yolla kullanılmak üzere geliştirilen küçük moleküller uygulanmaktadır.

FİBRİNOLİTİKLER

Fibrinolitik sistem patolojik pıhtılaşmayı engelleyen doğal sınırlama mekanizmalarından biridir. Fibrinolitik sistem ilaçları aşağıda Şekil 3'de gösterilmiştir. Fibrin pıhtısının eritilmesinde etkilidirler. Mutlaka akut atak sonrası ilk 24 sa. içinde kullanılmaları uygundur. Ayrıca hastaların hastane ortamında, monitörize edilerek ve ilaçların da kardiyologlar tarafından kullanılmaları gerektiği unutulmamalıdır.

Bu sistemdeki ilaçlar dışarıdan verilerek pıhtı eritmeye çalışılır.

1. Streptokinaz (SK)
2. Ürokinaz (UK)
3. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)
4. Tek zincir ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (scu-PA)
5. Açillenmiş plazminojen streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC)



Şekil 3. Fibrinolitik sistem şematik görüntüsü.

t-PA: doku plazminojen aktivatörü, u-PA: idrar plazminojen aktivatörü, SK: streptokinaz, PAI-1: plazminojen aktivatörü inhibitörü-1.

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

1. Heparin
 - I. Standart (fraksiyonlanmamış) heparin
 - II. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)
2. Oral antikoagülanlar
3. Yeni antikoagülan ilaçlar
 - I. Trombin inhibitörleri
 - a. Parenteral olanlar (hirudin, bivaluridin, argatroban)
 - b. Oral ajanlar (dabigatran, sofigatran)
 - II. Faktör Xa inhibitörleri
 - a. Parenteral olanlar (fondaparinux ve idraparinux)
 - b. Oral ajanlar (rivaroxaban, apixaban)

• Heparin

Heparin mukopolisakkarid yapısında (glikozaminoglikan) bir maddedir. Endirekt bir trombin inhibitörüdür. Antikoagülan etkisini gösterebilmesi için plazmada bulunan doğal inhibitörlerden antitrombin (AT) ile birleşmesi gerekir. AT yalnız trombini değil, faktör Xa'yı ve faktör XIIa, faktör XIa ve faktör IXa'yı da inaktive eder. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde ise antitrombin etkiden çok anti-Xa etkilidirler. Heparin ideal bir antitrombin değildir. Ven trombozlarında heparin tedavisini oral antikoagülan tedavi izlemelidir. Standart heparin bazı plazma proteinlerine de bağlanır. Bu nonspesifik bağlanmalar sonucu çizgisel olmayan doz-yanıt ilişkisi çıkar. Hastalarda sabit dozlar kullanılamaz. Standart heparin tedavisi altındaki her hastanın laboratuvar testiyle aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) izlenmesi şarttır. Etkin bir antikoagülasyon için aPTTnormalin 1.5-2.5 katında tutulmalıdır. Heparin plesantadan geçmez. Gebelikte güvenle kullanılacak tek antikoagülandır.

– Heparinin klinik uygulama alanları

Venöz tromboembolizm (VTE): derin ven trombozu, pulmoner emboli, iskemik kalp hastalığı, unstabl angina, akut miyokard enfarktüsü ve posttrombolitik tedavidir. Diğerleri ise inme (embolik), ekstrakorporal dolaşım ve hemodiyaliz uygulamalarıdır.

– Heparinin kontrendikasyonları

Hemorajik diyatez (konjenital ve akkiz), malign hipertansiyon, serebral kanama, peptik ülser ve gastrointestinal sistemin diğer anatomik lezyonları ile nöroşirurji, göz cerrahisi ve epidural anestezi.

– Venöz tromboemboli tedavisinde standart heparin

Standart heparin, intravenöz devamlı infüzyon ya da SC aralıklı enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. İV devamlı infüzyon 5.000 ünite İV bolustan sonra saatte 1.200-1.300 ünite olmak üzere İV infüzyon başlanır ve 6 sa. sonra aPTT'ye bakılır. aPTT normalin veya başlangıçtaki değerinin 1.5-2.5 katı olacak şekilde heparin dozu ayarlanır. Başlangıç dozu: 80 Ü/kg yapılır, 18 Ü/kg/sa. infüzyona geçilir, 6 saatte bir aPTT ölçülür ve doz ayarlaması, aşağıdaki şemaya göre yapılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Heparin dozunun aPTT'ye göre ayarlanması

aPTT değeri (oran)	Heparin dozu
<35 sn (<1.2)	80 Ü/kg bolus, infüzyon hızı 4 Ü/kg/sa arttırılmalı
35-45 sn (1.2-1.5)	40 Ü/kg bolus, infüzyon hızı 2 Ü/kg/sa arttırılmalı
46-70 sn (1.5-2.3)	Değişiklik yapılmamalı
71-90 sn (2.3-3)	İnfüzyon hızını 2 Ü/kg/sa azaltılmalı
>90 sn (>3)	İnfüzyonu 1 sa. durdur, sonra 3 Ü/kg/sa

– Subkütan heparin uygulaması

Ülkemizde yaygınlaşmamıştır. Heparin 5.000 ünite İV bolustan sonra, 17.500 ünite SC yolla uygulanır. Doz 12 saatte bir tekrarlanır, 6 sa. sonra aPTT kontrol edilerek gerektiğinde doz ayarına gidilir. aPTT yine normalin 1.5-2.5 katında olmalıdır. VTE akut döneminde heparin tedavisine en az 5-7 gün devam edilir. Her gün trombosit sayımı yapılmalıdır. Heparin tedavisinin birinci günü oral antikoagülana da başlanır. Günde 5 mg ile başlanmalı, daha yüksek yükleme dozları kullanılmamalıdır. Başlangıçta hergün protrombin zamanına bakılır. İki gün üstüste hedeflenen INR değeri 2-3 elde edildiğinde heparin kesilir ve tedaviye tek başına Kumadin ile devam edilir.

○ Heparin tedavisinin komplikasyonları

1. Kanama: (% 5) Hastaya ait risk faktörleri varlığında (kısa süre önce geçirilmiş ameliyat ya da travma, peptik ülser, malignite, karaciğer hastalığı, hemostaz bozuklukları, ileri yaş gibi)
2. Heparine bağlı trombositopeni
3. Osteoporoz
4. Diğerleri (nadir): Aşırı duyarlılık, deri nekrozu, alopesi, hafif transaminaz yüksekliği, hipoadosteronizm olarak karşılaşılabilmektedir.

● Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)

Standart heparinin kimyasal yöntemler ya da enzimlerle depolarizasyonu sonucu elde edilir. Standart heparinin molekül ağırlığı 3.000-30.000 (ortalama 15.000), DMAH 4.000-6.500 (ortalama 5.000). Anti-Xa aktiviteleri antitrombin aktivitelerinden çok daha güçlüdür. Biyolojik yarı ömürleri 2-4 kat daha uzundur (SC enjeksiyondan sonra 3-6 sa.). Sabit dozlarda günde 1 ya da 2 kez SC uygulanırlar.

– DMAH'lerin üstünlükleri

1. Daha uygun biyoyararlılık ve farmakokinetik

2. Daha uzun yarı ömür: derialtından günde bir ya da iki kez uygulama kolaylığı
3. Laboratuvar testi (aPTT) ile izleme ve doz ayarlama gereğinin olmaması
4. Heparine bağlı trombositopeni çok daha seyrek
5. Osteoporoz yapıcı etki çok daha az
6. Tedavinin ayaktan uygulanabilmesi

Batı ülkelerinde çoğu olguda hospitalizasyonu gereksiz kıldığından pahalı olmalarına karşın maliyet açısından daha etkin bulunmaktadır.

• Cerrahi girişimlerde risk grupları

- **Düşük risk grubu:** Hasta 40 yaşın altındadır. Hiçbir risk faktörü yoktur. Genel anestezi süresi 30 dak.'yı aşmaz. Minör elektif batın cerrahisi bu gruba girer. Antikoagülanlarla profilaksi gerekmez. Hasta erken ayağa kaldırılmalıdır. Bazı dış ülkelerde kompresyon çorabı kullanılır.
- **Orta risk grubu:** Hasta 40 yaşın üzerindedir. Genel anestezi süresi 30 dak.'yı aşar. Bir ya da daha fazla sayıda klinik risk faktörü vardır. Genel batın, toraks ve jinekoloji cerrahisi bu gruptur.

○ **Profilaksi**

Düşük doz 12 saatte bir 5.000 Ü SC verilir. Standart heparin ya da günde bir kez DMAH SC uygulanır (dalteparin 2.500 Ü, enoksaparin 2.000 Ü, nadroparin 3.100 Ü). İlk heparin dozu ameliyattan 2 sa. önce verilir. En az 7 gün tedaviye devam edilir. Son çalışmalarda bu süre 28 gün olarak belirtilmektedir. Birlikte çorapla mekanik profilaksi de yapılır. Beyin ve omurilik ameliyatlarında kanama riskine karşı mekanik önlemler tercih edilir. Spinal ve epidural anestezi ile yapılan ameliyatlarda DMAH profilaksisine bağlı olarak paraplejiye yol açabilen hematomlar bildirilmiştir.

- **Yüksek risk grubu:** Hasta 40 yaşın üzerindedir. Majör cerrahi (alt ekstremitenin ortopedik ameliyatları, kansere yönelik girişimler) bu gruba girer. Herediter inhibitör eksikliği ya da diğer klinik risk faktörleri vardır (proksimal VT tehlikesi %10-20, fatal PE tehlikesi %1-5). DMAH'in ilk dozu ameliyattan 12 sa. önce uygulanır. Ameliyattan sonra günde 1 kez tekrarlanır.

Tedaviye en az 10 gün devam edilir. Son çalışmalarda bu süre 28 gün olarak önerilmektedir. Dalteparin 5.000 Ü, enoksaparin 4.000 Ü, nadroparin 40 Ü/kg (ilk 3 gün ve 4. günden itibaren 60 Ü/kg'a çıkarılır).

• **Oral antikoagülanlar**

K vitamini antagonisti etki göstererek karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) yapımını bozarlar. Pıhtılaşma sisteminin doğal inhibitörlerinden protein C ve protein S sentezi de yine K vitaminine bağımlı olarak karaciğer parankim hücresinde yapılır. Ülkemizde bulunan oral antikoagülan kumarin grubundan Warfarin'dir. Preperat adı-Coumadin 5 mg /gün başlangıç dozunu oluşturur. Eskiden kullanılan daha yüksek başlangıç dozları protein C'nin aşırı depresyonuna yol açabileceğinden hiperkögülabilitate (deri nekrozu) açısından sakıncalıdır. Oral antikoagülan tedavide hastanın izlenmesinde laboratuvar testi olarak protrombin zamanı kullanılır.

INR (international normalized ratio) değerleri; VTE ve atriyal fibrilasyonda 2-3, protez kalp kapağında biyolojikte 2-3, mekanikte ise 2.5-3.5 ve antifosfolipid sendromunda 3-4 arasında tutulmalıdır.

– Oral antikoagülanlar için kontrendikasyonlar

Hemorajik diyatez (trombositopeni, koagülopati), serebrovasküler hastalık (hemorajik infarkt), ağır hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve hematüri, karaciğer hastalığı, gastrointestinal anatomik lezyonlar (ülser, özofagus varisi, ülseröz kolit), gebelik, psikoz, demans, alkolizm ve ilaç bağımlılığı, hastanın yaşam tarzı dikkate alınmalıdır.

– Warfarinin (Coumadin) ilaç etkileşimleri

○ Warfarinin etkisini artıranlar

Asetaminofen, asetohexamid, allopürinol, androjenik ve anabolik steroidler, alfa-metildopa, barsak florasını bozan antibiyotikler, sefaloridin, kloramfenikol, klorpromazin, klorpropamid, simetidin, klofibrat, diazoksit, disulfiram, etakrinik asit, glukagon, indometasin, izoniazid, mefenamik asit, metimazol, nalidiksik asit, nortriptilin, oksifenbutazon, fenilbutazon, fenitoin, feniramidol, propiltioürasil, kinidin, salisilat, sulfipirazon, sulfonamidler, tiroid hormonu, tolbutamid.

○ Warfarinin etkisini azaltanlar

Antipirin, barbitüratlar-Fenobarbital, karbamazepin, klortalidon, kolestiramin, dijital, alkol.

● Yeni antikoagülanlar

– **Trombin inhibitörleri:** parenteral olanlar (hirudin, bivaluridin, argatroban) ve oral ajanlar (dabigatran, sofigatran)

– **Faktör Xa inhibitörleri:** parenteral olanlar (fondaparinux ve idraparinux) ve oral ajanlar (rivaroxaban, apixaban).

● İdeal bir antikoagülanın özellikleri

Hızlı etkili, potent, güvenli, kolay uygulanabilir, besin-ilaç etkileşimsiz ve uygun maliyette olması, öngörülebilir bir doz yanıt ilişkisine sahip olup, laboratuvar izlemi gerektirmemesi beklenir.

Fondaparinux ve idraparinux (parenteral faktör Xa inhibitörleri), hirudin, bivaluridin, argatroban gibi (parenteral trombin inhibitörleri) yeni ajanlardır ve son yıllarda bu ajanlara yenileri de eklenmiştir. VTE profilaksisinde DMAH'ler ve fondaparinux, tedavide ise DMAH'ler standart heparin, warfarin ve fondaparinux başlıca antikoagülan tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Arteriyel tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisinde birincil önemdeki antiagregan ilaçlarla birlikte, belirtilen antikoagülan ilaçların da rolleri vardır. Günümüzde VTE tedavisinde antikoagülasyon ile ilgili başlıca sorunlar; DMAH'lerin ciltaltı enjeksiyonla verilmesi, oral vitamin K antagonistlerinin antikoagülan etkilerinin tahmin edilememesi ve birçok ilaçla etkileşimleri, kanama riski, bazı durumlarda ideal antikoagülasyon süresinin belli olmamasıdır. İdeal bir antikoagülan ilacın ise; hızlı etkili, potent, güvenli, kolay uygulanabilir, besin-ilaç etkileşimsiz ve uygun maliyette olması ve öngörülebilir bir doz yanıt ilişkisine sahip olup, laboratuvar izlemi gerektirmemesi beklenir. Olası bir kanama sorununda da bir antidotunun bulunması istenir. Spesifik olmayan antikoagülan ajanlar olan warfarin ve standart heparinden sonra geliştirilen bütün antikoagülan ajanlar aktif faktör X'u ve/veya trombin'i inhibe etmek suretiyle bu sürecin son iki basamağını inhibe etmeye yönelik ilaçlardır. Warfarin ve heparinden sonraki yeni ajanların hepsi parenteral veya oral spesifik faktör Xa ya da trombin inhibitörleridir. Bu spesifik inhibisyon ile daha belirlenebilir ve güvenli bir antikoagülasyon sağlanması hedeflenmiştir. Tahmin edilebilir antikoagülan etkileri nedeniyle

tedavi monitorizasyonu gerekli değildir. Daha potent bir antikoagülasyon için halen daha fazla kanamayı göze almak gerekmektedir.

Yeni antikoagülan ilaçlarla ilgili diğer sıkıntılar maliyet, uygun antidotlarının bulunmaması, terapötik aralıklarının henüz belli olmaması, hasta uyumunun izlemindeki zorluklardır.

Son yıllarda sentetik bir oral trombin inhibitörü olan ximelogatranın monitörizasyon gerektirmemesi, sabit dozda verilebilme avantajı vardır. Bu ajan yüksek riskli ortopedik cerrahilerde VTE profilaksisi için bazı Avrupa ülkelerinde ruhsatlanmış iken, hepatik toksisite önemli bir problem olarak ortaya çıkmıştır.

Yeni oral antikoagülanlardan ise rivaroxaban ile apixaban (oral faktör Xa inhibitörleri), dabigatran ile sofigatran (oral trombin inhibitörleri) yer almaktadır.

• Rivaroxaban

Direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Yarı ömrü 5-9 sa. düzeyindedir. Oral, günde 1-2 kez alınabilmektedir. Faz II çalışmalarda kalça ve diz cerrahisi geçirenlerde rivaroxaban en az enoksoparin kadar etkili bulunmuş ancak yüksek dozlarda daha fazla majör kanamalar izlenmiştir. Atriyal fibrilasyona bağlı tromboembolizmin önlenmesinde rivaroxaban kullanımı ile ilgili Faz III çalışmalar devam etmektedir. Xarelto 20 mg, 15 mg 1x1. Temmuz 2011'de FDA onayı mevcuttur.

• Apixaban

Direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Ortopedik cerrahide VTE'nin engellenmesinde sonuçlar olumlu bulunmuştur. Eliquis 5 mg 2x1.

• Dabigatran

Direkt oral trombin inhibitörüdür. Diz ve kalça protezi cerrahilerinde VTE'nin engellenmesi ile ilgili RE-MODEL ve RE-NOVATE çalışmalarında dabigatran enoksoparin kadar etkili ve kanama açısından güvenli bulunmuştur. Atılımı %80 oranında renal yolla olmaktadır. Plazma pik düzeyine 2-3 saatte ulaşmakta, yarılanma ömrü 12-17 saattir. Oral günde 1-2 doz alınabilmektedir. Avrupada Nisan 2008'de total kalça ve diz artroplastisini takiben profilakside kullanım onayı almıştır. Cerrahiden 1-4 sa. sonra yarı doz, 12 sa. sonra 2x1.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sistemik emboli veya stroke'dan korunmada warfarine alternatif pradaxa 150 mg 2x1, 110 mg 2x1, 75 mg 2x1 uygulanmaktadır.

• Ultra-DMAH: bemiparin (hibor)

• Fondaparinux (Arixtra): 5 mg/7.5 mg/10 mg formları bulunmaktadır.

Venöz tromboembolide antikoagülan tedavinin süresi, DVT ve pulmoner emboliyi takiben tartışmalı kalmaktadır. VTE'de tekrarlama riski ve tedavi ilişkili kanama riskleri mevcuttur. VTE rekürrensi için bu risk; ilk 2 yıl süresince yılda yaklaşık %10, sonraki her yıl için %3'tür. Tedavinin kesilmesinden sonra ilk 2 yıl boyunca D-dimer yüksek olduğunda normal olanlarla karşılaştırıldığında bu oran 2.3 kat artmıştır. Yıllık kanama riski ise (oral antikoagülan tedavi altında) %2-29'dur. Rekürrensler tedavi başladıktan sonra 3 hafta içinde olabilir. Antikoagülan tedavi ile kanama riski; heparine bağlı majör kanama oranı %0.8, oral

antikoagülan ile %0.4 bulunmuştur. İdiopatik DVT'li hastalarda oral antikoagülanı 3 ay alan hastalarda yıllık rekürrens oranı %27.4, major kanama oranı ise %3.8'dir. D-dimer düzeyleri rekürrens riskini belirlemede önemlidir. İdiopatik DVT'yi takiben oral antikoagülan kesildikten 1 ay sonra D-dimer düzeyine bakılması rekürrens riski yüksek/düşük hastaları belirlemede önemlidir. D-dimer düzeyi cut-off 500 mcg/L'nin üzerinde ise risk artmıştır.

Antikoagülan tedavinin süresine; en az 3 ay-6 ay veya 1 yıl, ömür boyu gerekliliği, gebelikteki profilaksiye ihtiyaç gösteren durumlar, risk faktörlerinin geçici olması, kalıtsal bozukluğun heterozigot, homozigot oluşu, kombine bozukluklar olması, alttaki malignitenin varlığı, hastanın bireysel özelliklerine göre karar verilmelidir.

Preperatlar arasında hastanın bireysel özelliklerine göre ideal seçim için aşağıdaki şema kullanılabilir (Tablo 2).

Tablo 2. İdeal antikoagülan seçimi için öneriler

Durum	Tercih
Mekanik kapak/valvüler atriyal fibrilasyon	Warfarin seçilmeli, yeni ajanların çalışması yok
Kreatinin klirensi <30 mL/dak/1.73 m ²	Warfarin
Kreatinin klirensi 30-50 mL/dak/1.73 m ²	Rivaroxaban ve apixaban/dabigatrandan daha etkili
Dispepsi/üst gastrointestinal sistem semptomları	Rivaroxaban ve apixaban tercih edilmeli (dabigatran ile %10 üzeri dispepsi)
Gastrointestinal sistem kanaması	Apixaban seçilmeli (dabigatran ve rivoraxaban ile daha çok gastrointestinal sistem kanaması)
Warfarinle iskemik inme	Dabigatran (warfarinden daha az iskemik stroke riski)
Akut koroner sendromu	Rivaroxaban ve apixaban (dabigatran ile az miyokard enfarktüsü işaretleri)
Günde 1 kez alım	Rivaroxaban (günde 1 kez verilen tek ajan)

KAYNAKLAR

1. Augoustides JGT. Update in Hematology: Heparin-induced thrombocytopenia and Bivalirudin. Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia. 2011;1-5.
2. Ay C, Pabinger I. Kanserli hastalarda venöz tromboembolizmin tanısında biyolojik göstergelerin kullanımı. 35. Ulusal Hematoloji kongresi, Konuşma metinleri kitabı. 2009:60-1.
3. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. American Society of Hematology Education Program Book. 2008:252-8.
4. Büyükaşık Y. Yeni oral antikoagülan ilaçlar. 35. Ulusal Hematoloji kongresi, Konuşma Metinleri Kitabı. 2009:84-7.
5. Campello E, Spiezia L, Simion C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: A prospective cohort study. J Am Heart Assoc. 2020;9(23):e018917.
6. Dilek İ. Antikoagülan tedavi ilkeleri. XXX. Ulusal Hematoloji kongresi, III. Hematoloji ilk basamak kursu. 2003:67-75.
7. Francis CW. New issues in oral anticoagulants. American Society of Hematology Education Program Book. 2008:259-65.
8. Gezer S. Kanser ve Tromboz. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, VIII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2004:75-80.

9. Ozkocaman V. Antikoagülan kullanım ilkeleri. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2011;4(2):100-5.
10. Paliwal R, Paliwal SR, Agrawal GP, Vyas SP. Recent advances in search of oral heparin therapeutics. Medicinal Research Reviews. 2011;1-22.
11. Saynak M, Yürüt-Çaloğlu V, Bayır Gülden, Çaloğlu M, Uzal C. Kanser hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin'in sağkalım üzerine etkisi. Türk Onkoloji Dergisi. 2006;21(1):42-6.
12. Tangün Y. Antikoagülan ve antiagregan tedavi ilkeleri. Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. 2000:69-90.
13. Trujillo-Santos J, Monreal M. Anticoagulant use in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(3):351-62.

131. BÖLÜM

AKUT LÖSEMİLER

Dr. Fahir Özkalemkaş

GENEL KAVRAMLAR

İlk kez 19. yüzyılda Avrupa’da lökosit sayısının çok yükseldiği bir hastalık fark edilmiş ve “beyaz kan” (weisses blut) terimi kullanılmıştır. Lösemi kelimesi *greek* kökenli olup “leukos” (beyaz) ve “haima” (kan) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır.

Lösemiler farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır: Temel olarak klinik seyirlerine göre “akut” ve “kronik”, köken aldıkları hücre tipine göre “myeloid” ve “lenfoid” lösemiler. Bu iki parametreye göre 4 ana tip lösemiden bahsedilebilir: Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoid lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML), kronik lenfoid lösemi (KLL) (Şekil 1). Her ikisi de “kronik” olmasına rağmen klinik muayene ve basit laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, çevre kanı özellikleri) ile KML ve KLL birbirinden çok kolaylıkla ayırt edilebilir; ancak AML ve ALL’yi birbirinden sadece bu özelliklere bakarak ayırmak o kadar kolay değildir. Bu nedenle lösemiler açısından temel ayırıcı tanı yapılırken öncelikle KML, KLL ve akut lösemi ayrımı yapılmalı, akut lösemi tanısı konduktan sonra AML ve ALL ayırımına gidilmelidir. Tedavisi belirgin farklılık içerdiğinden, AML olguları da öncelikle akut promyelositik lösemi (APL) ve APL dışı AML (nonAPL AML) sınıflanır. Sadece klinik özellikler (anamnez ve muayene) ve çevre kanı özellikleri (tam kan sayımı ve çevre kanı yaymalarının incelenmesi) ile olguların büyük kısmında “akut lösemi” tanısı konması zor değildir. Kesin tanı, alt tip tayini, prognostik parametrelerin belirlenmesi için ise kemik iliği incelemesi ve daha ileri tetkiklerin yapılması gerekir.

AML ve ALL değişik şekillerde isimlendirilmektedir. AML (akut myeloid lösemi) için eş anlamlı sözcükler şunlardır: Akut myeloblastik lösemi, akut nonlenfositik lösemi, akut nonlenfoblastik lösemi, akut myelositik lösemi, akut granülositik lösemi. ALL (akut lenfoid lösemi) için eş anlamlı sözcükler ise akut lenfoblastik lösemi ve akut lenfositik lösemidir.

	AKUT	KRONİK	
MYELOİD	AML	KML	MYELOİD
LENFOİD	ALL	KLL	LENFOİD
	AKUT	KRONİK	

Şekil 1. Hücre tipi ve seyir özelliklerine göre ana lösemi tipleri.

SIKLIK

Ülkemizde akut lösemiler ve alt tiplerinin sıklığını net bir şekilde bilmiyoruz. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 7.000 kişinin AML'ye 3.500 kişinin de ALL'ye yakalandığı bildirilmektedir.

AML insidansı dünya üzerinde coğrafi bölgeler arasında çok belirgin değişiklik göstermemektedir. AML genel insidansı 100.000'de 3-5 civarındadır (bir milyon nüfusa sahip bir şehirde her yıl 30-50 yeni olgu). Yaş ilerledikçe AML gelişme riski giderek artar: İnsidans 30 yaş grubunda 1 yılda 100.000'de 1'den, 70 yaş grubunda 1 yılda 100.000'de 10'a çıkmaktadır.

ALL sıklığı ise dünya üzerinde coğrafi alanlara ve ekonomik gelişmişlik düzeylerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Epidemiyolojik açıdan ALL'nin AML'den diğer önemli bir farkı "bimodal" (iki tepeli) sıklık eğrisine sahip olmasıdır. ALL ilk 10 yaşta siktir, sonra sıklığı azalıp ileri yaşlarda tekrar artar. Erişkinlerde ALL insidansı 1 yılda 100.000'de 1-2 civarındadır. ALL 15 yaş altı grupta en sık rastlanan neoplazidir. Özetle, çocuklarda ALL, erişkinde ise AML daha siktir; erişkin yaş grubunda AML ALL'ye göre yaklaşık olarak 3-4 kat daha sık görülür.

ETİYOLOJİ

Günlük pratikte yeni tanı konan akut lösemi olgularının büyük bir kısmında anamnezde etiyojik bir faktör saptanamaz. Hastaların çoğunun öyküsünde olmasa da, akut lösemi gelişme riskini belirgin olarak arttırdığı iyi belgelenmiş faktörler mevcuttur. Bunun dışında akut lösemi sıklığını arttırdığı ileri sürülen ancak tüm çalışmalarda sabit bir bulgu olarak kanıtlanamamış çok sayıda faktör söz konusudur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Akut lösemi riskini belirgin olarak arttıran faktörler şunlardır:

- **Radyasyona maruz kalma:** En klasik örneklerinden biri atom bombası atıldıktan sonra sağ kalanlarda akut lösemi sıklığının belirgin artmış olmasıdır. Atom bombası atılan yörede patlamadan hemen sonra sağ kalanlarda, yakın halkadakilerde, ölümcül kemik iliği yetersizliği (aplastik anemi) gelişmiş, uzaklaşıldıkça myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişme riski artmıştır. Diğer bir klasik örnek, X ışınlarının keşfi ile tıpta ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda radyasyon ile ilgili sağlık çalışanlarında, henüz modern önlemlerin alınmadığı dönemlerde, çok sayıda akut lösemi görülmüş olmasıdır.

- **Benzen ve diğer petrol türevleri:** Petrolün rafine edilmesi sırasında ortaya çıkan ürünlerin çoğu kemik iliğine toksiktir. Bunlardan en iyi bilineni benzendir. Benzene maruz kalma aplastik anemi, myelodisplastik sendrom ve AML sıklığını artırır. Bu bağlantıyı ilk belgeleyen bir Türk hematoloğudur. Prof. Dr. Muzaffer Aksoy, İstanbul'da ayakkabı yapım atölyelerinde yapıştırıcı olarak kullanılan benzen ile bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi yaptığı çalışmalarla göstermiş ve klasik kitaplarda referans olarak yer alan çalışmaları yayımlamıştır. Günümüzde bu tür ortamlarda izin verilen benzen konsantrasyonları belirlenmiş ve yüksek miktarları yasal olarak yasaklanmıştır.

- **Kemoterapi görme:** Antineoplastik ajanlardan özellikle alkilleyiciler (melfelan klorambusil, siklofosamid gibi), ve topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, teniposid gibi) akut lösemi gelişme riskini arttırmaktadır. Bu ilaçlarla tedavi edilen meme kanseri, over kanseri, lenfoma olgularında yıllar sonra AML gelişebilmektedir. Toplam dozun artması veya radyoterapi ile kombinasyon çoğu zaman bu riskte artış ile birliktedir.

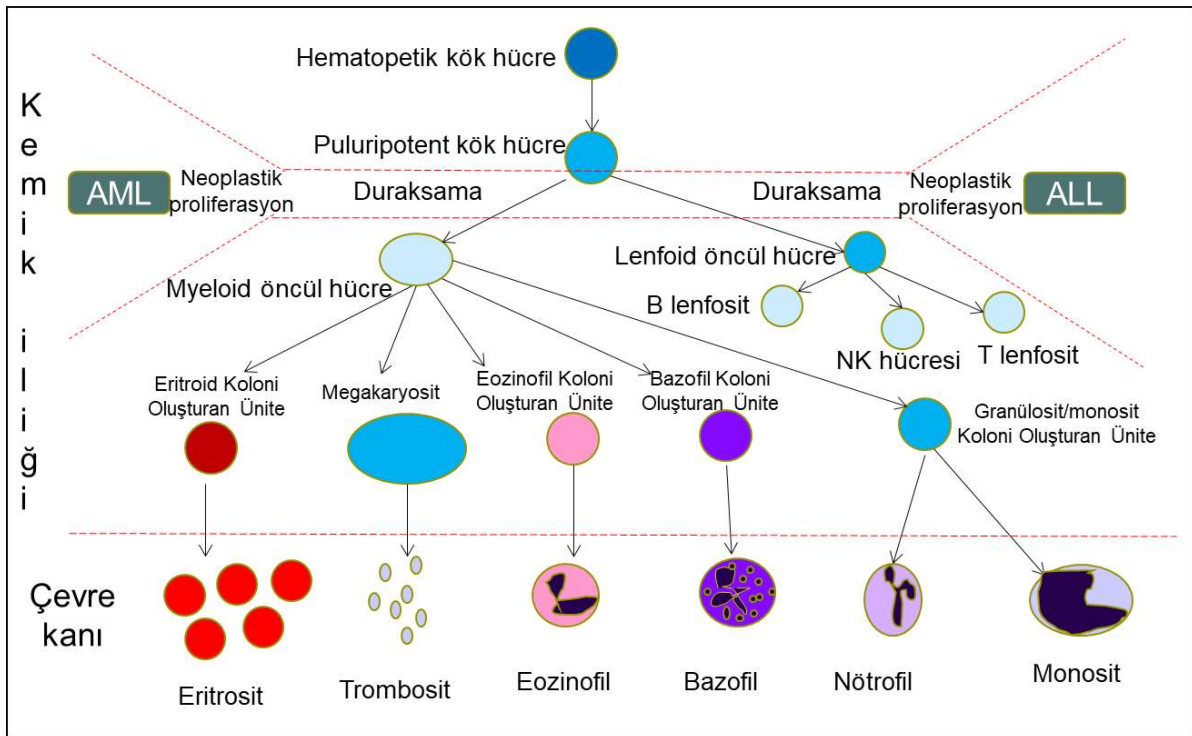
- **Konjenital genetik bozukluklar:** Fankoni anemisi, Down senromu gibi bazı doğmalık hastalıklarda akut lösemi gelişme olasılığı normal popülasyona göre artmıştır.

- **Diğer enfeksiyöz ve toksik nedenler:** ALL gelişiminde, özellikle ana rahminde veya erken çocukluk dönemindeki bazı viral enfeksiyonlar veya toksik nedenler üzerinde durulmaktadır.

PATOJENEZ

Son yıllarda akut lösemi gelişiminde rol oynayan patogenetik mekanizmalar ile ilgili bilgilerde belirgin bir artış olmuştur. Patogenetik mekanizmaların aydınlatılması doğrudan bu mekanizmalara/sitogenetik süreçlere etkili tedavileri (hedefe yönelik tedaviler) gündeme getirmiştir. Akut lösemi olgularında saptanan çok sayıda genetik anomali söz konusudur. Bunların tipi, harekete geçirdikleri mekanizmalara bağlı olarak, doğrudan patogeneze ve prognozla ilişkilidir. Burada ayrıntıya girmeden genel patogeneze vurgulanacaktır.

Bilindiği gibi hematopoetik kök hücre bir yandan bölünüp çoğalarak (proliferasyon) diğer yanda da farklılaşarak (diferansiyasyon) sonuçta çevre kanında gördüğümüz hücreleri oluşturmaktadır. Şekil 2’de bu hematopoetik “pedigri”nin (soyağacı) sadeleştirilmiş hali (ve akut lösemilerde duraksamanın bulunduğu seviye) görülmektedir.

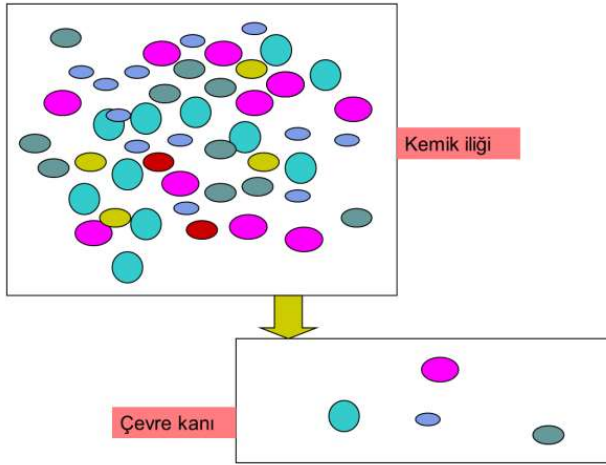


Şekil 2. Normal hematopoez ve akut lösemide akkiz mutasyonun olduğu düzey.

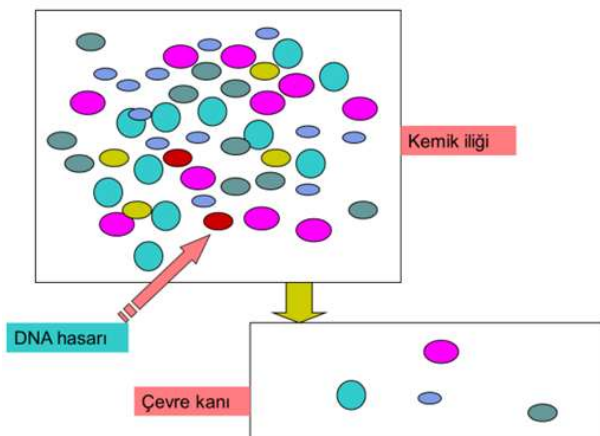
Akut lösemilerde bu soy ağacının oldukça erken bir bölümünde bir hücrede lösemi başlatan bir mutasyon oluşmakta ve bu mutasyon sonucunda bu hücre bölünmeye devam etmekte ama farklılaşmamaktadır. Normal hematopoetik hücelere göre bir tür sağkalım avantajı elde eden bu klon giderek genişler ve sonuçta normal hematopoetik elemanların yerini alarak kemik iliğini işgal eder. DNA'sı değişmiş bu mutant klonda genişleme sırasında sıklıkla ek anomaliler içeren subklonlar oluşur. Sonuçta kemik iliğinde fizyolojik koşullardaki çok çeşitli hücreler yerine tek tip lösemi hücreleri hakim olur ve bunlar giderek çevre kanına geçer.

Nadiren ilk tümoral gelişim kemik iliği dışında başlayabilir (myeloid/granülositik sarkom). Bu olgular da akut lösemi olarak kabul edilir.

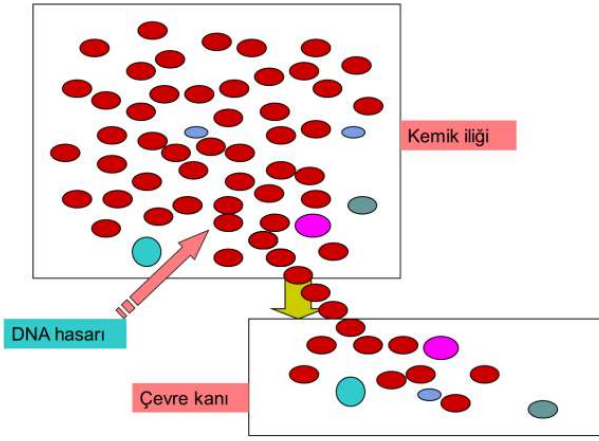
Temsili olarak, Şekil 3a'da normal kemik iliği ve çevre kanı; Şekil 3b'de bir kök hücrede DNA'nın hasarlanması ve sonuçta Şekil 3c'de lösemik blastik hücrelerin kemik iliğini işgal etmeleri ve çevre kanına geçişleri görülmektedir. Şekil 4a ve 4b'de ise aynı sürecin mikroskopik görüntüleri yer almaktadır.



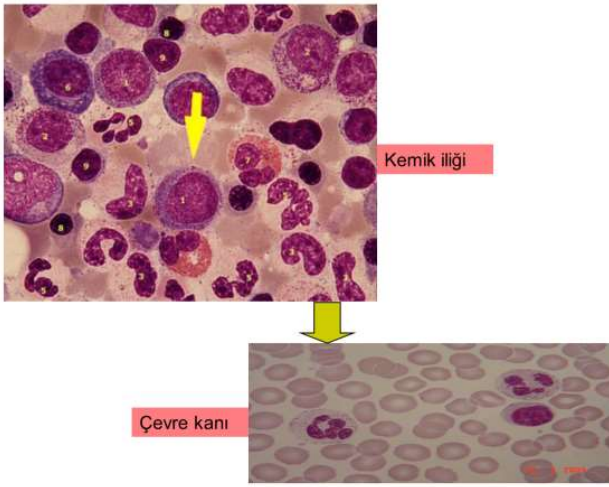
Şekil 3a. Normal kemik iliği ve çevre kanının şematik görünümü.



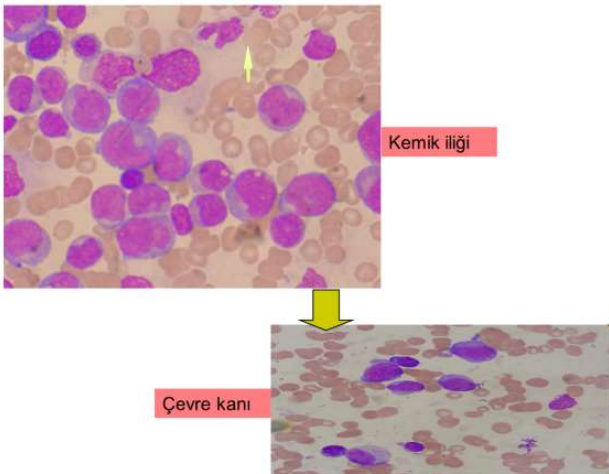
Şekil 3b. Öncül hücrelerden birinde lösemi oluşturan DNA hasarı.



Şekil 3c. Lösemik kemik iliği infiltrasyonu ve lösemik blastların çevre kanına geçişi.



Şekil 4a. Normal kemik iliği ve öncül hücrelerden birinde lösemi başlatan bir DNA hasarı.

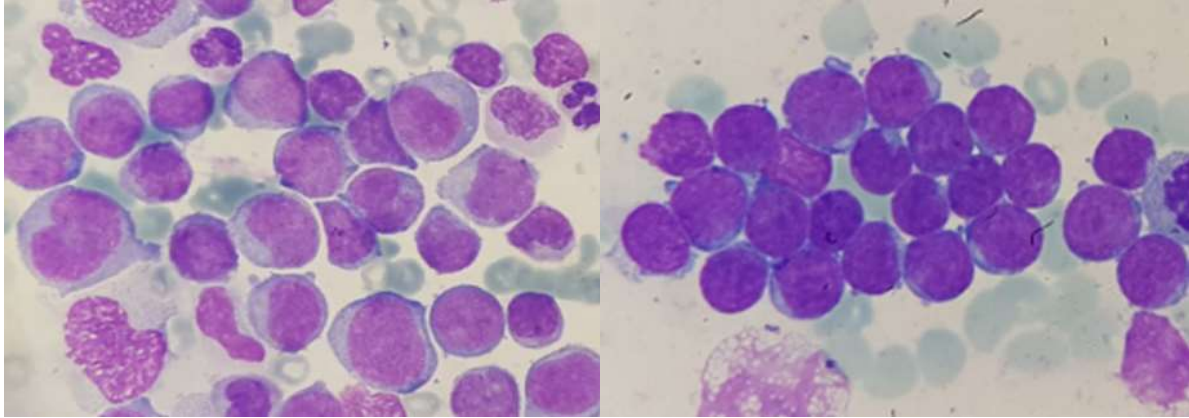


Şekil 4b. Kemik iliğinde lösemik infiltrasyon ve çevre kanına lösemik blastların çıkışı.

NORMAL BLASTİK HÜCRELER, TİPİK MYELOBLAST VE LENFOBLASTLAR

Kemik iliğinde normalde myeloblast oranı tüm çekirdekli hücrelerin %4'ünü aşmaz; bunlar fizyolojik/normal blastik hücrelerdir. Kemik iliğinde %5 ve üzerinde blast bulunması patolojiktir. Myelodisplastik sendrom olgularında kemik iliğindeki blast oranı %5-19 arasındadır. Kemik iliğinde %20 ve üzerinde blast saptanırsa akut lösemi tanısı konur. Kemik iliğinde normalde lenfoblast bulunmaz. Normalde çevre kanı yaymalarında blastik hücre bulunmaz; çevre kanında %1 bile olsa blastik hücre gözlenmesi patolojiktir.

Myeloblastlar ve lenfoblastlar arasındaki temel morfolojik farklılıklar şunlardır: Myeloblastlar lenfoblastlardan daha büyük hücrelerdir, sitoplazmaları daha geniştir, nüve kromatin yapısı daha incedir (tül gibi), nüveleri genellikle iyi seçilen çoklu sayıda nükleol barındırır. Normal myeloblastların sitoplazmasında granül bulunmaz. Lenfoblastlar ise genelde dar sitoplazmalı daha küçük yuvarlak hücrelerdir, kromatin yapısı daha kabadır; genelde nüveleri zor seçilen az sayıda nükleol içerir. Resim 1'de tipik myeloblastlar ve lenfoblastlar gözükmektedir.



Resim 1. Sırasıyla tipik myeloblast ve lenfoblastların görünüşü.

Yukarıda söz edilen morfolojik özellikler genel hatları vurgulamaktadır. AML ve ALL alt tiplerinde özgül morfolojik özellikler bulunabilir. Bunlar daha sonra vurgulanacaktır.

AML VE ALL ARASINDAKİ TEMEL FARKLAR

AML ve ALL arasındaki temel fark, köken aldıkları hücre tipidir. Bunun dışındaki bazı klinik farklılıklar şöyle özetlenebilir: Erişkinlerde AML ALL'ye göre daha siktir; ALL her yaşta görülmekle birlikte çocuklarda daha siktir. Lenfadenomegali ve splenomegaliye ALL'de daha sık rastlanır. Meninks tutulumuyla gelme veya hastalığın meninkslerde nüksetmesi, ALL'de daha siktir. Erişkindeki sekonder akut lösemi olguları temelde AML şeklindedir (KML'den ALL'ye transformasyon olabilir). Bu klinik farklılıklar, bir ön tanıyı telkin etse de, kesin ayırım için yeterli olmaz. Kesin ayırım ve kesin tanı için morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler testler gerekir.

AML VE ALL AYIRIMI

Hücre tipi belirlenirken önceki yıllarda rutin boyalı yaymalardaki morfolojinin yanı sıra sitokimyasal boyalar (myeloperoksidaz, sudan black B, asit fosfataz, “periodic acide schiff”, spesifik ve nonspesifik esterazlar gibi) kullanılırdı. Günümüzde bu boyaların yerini akım sitometri ile immünfenotiplendirme almıştır; bu yolla AML ALL’den ayrılabilir, ALL’nin B veya T hücre kökenli olduğu da belirlenebilir. Normal hücre “ontogenez”ine (var olma/gelişme) göre B ve T ALL’nin alt grupları belirlenebilir. Akım sitometri yolu ile immünfenotiplendirme, bazı AML alt tiplerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (AML M0, M6, M7). Ayrıca bazı nadir akut lösemi tiplerinde akım sitometri tanıya çok yardımcıdır (kök hücre lösemisi, bifenotipik lösemiler). Tablo 1-4’de akut lösemilerde immünfenotipik özellikler özetlenmiştir. Konvansiyonel karyotip analizi (sitogenetik), FISH ve PCR başta olmak üzere moleküler yöntemler de alt tip belirleme ve prognoz tayininde büyük önem taşır.

Tablo 1. AML ve ALL’nin monoklonal antikorlarla ayrımı

Hücre tipi	Panel
Miyeloid	Anti-MPO; CD13; CD33; CDw65; CD117
B lenfoid	CD19; sitoplazmik CD22; CD79a; CD10
T lenfoid	Sitoplazmik CD3; CD2; CD7

Tablo 2. AML alt tiplerinde immünfenotipik özellikler

AML alt tipi	İmmünfenotipi
İndiferansiye (M0)	Anti-MPO; CD13; CD33; CD343; CDw65; CD117; sitokimya negatif, lenfoid markerlar negatif
Miyelomonositik (M1-M5)	Anti-MPO; CD13; CD33; CD343; CDw65; CD117
Monositik (M4-M5)	CD11b ve CD14’ün kuvvetli ekspresyonu
Eritroid (M6)	Antiglikoforin A
Megakaryositik	CD41; CD61

Tablo 3. B “lineage” ALL’de immünfenotipik özellikler

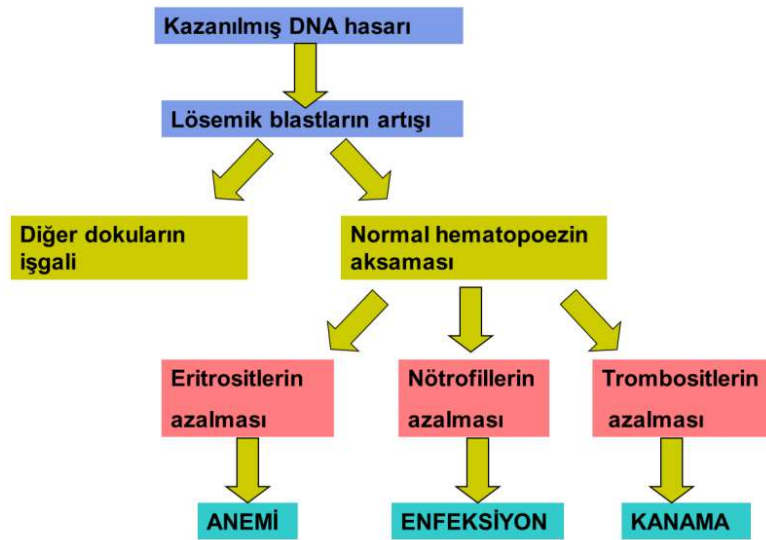
B lineage ALL alt tipi	İmmünfenotipi
Pro B-ALL	HLA DR+; TdT+; CD19+
Common ALL	HLA DR+; TdT+; CD19+; CD10+
preB-ALL	HLA DR+; TdT+; CD19+; CD10±; sitoplazmik IgM+
B hücreli-ALL	HLA DR+; CD19+; CD10±; sitoplazmik IgM+

Tablo 4. T “lineage” ALL’de immünofenotipik özellikler

T lineage ALL alt tipi	İmmünofenotipi
Pre-T ALL	TdT+; sitoplazmik CD3+; CD7+
T hücreli ALL	TdT+; sitoplazmik CD3+; CD1a/2/3+; CD5+

KLİNİK BULGULAR

Hastalık çoğu zaman sağlıklı bir kişide aniden başlar. nonspesifik olarak kendini kötü hissetme halsizlik yakınmaları sıktır. Hastalık belirtilerinin çoğu kemik iliğindeki lösemik infiltrasyona bağlı kemik iliği yetersizliği ile ilgilidir (Şekil 5). Daha az olarak, diğer dokuların işgaline veya çok yüksek lökosit sayısına bağlı semptomlar olabilir.



Şekil 5. Akut lösemide patogenez ve klinik belirtiler.

Eritopoezin aksamasına bağlı anemi ve anemiye bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkar: Solukluk, fizik aktivite sırasında nefes darlığı, çabuk yorulma. Megakaryopoezin bozulmasına bağlı trombositopeni ve sonuçta primer hemostaz bozukluğu formunda kanama diyatezi bulguları görülür: Deride peteşiyel döküntü, kolay çürük oluşumu, diş eti kanaması, burun kanaması (yaygın damar içi koagülapati gelişen olgularda daha ağır kanama diyatezi bulguları görülebilir). Granülopoezin aksaması nötropeniye neden olur; böylece enfeksiyonlara yatkınlık ve enfeksiyona ait belirti ve bulgular ortaya çıkabilir: Ateş, üst ve alt solunum yolları enfeksiyonları, cilt enfeksiyonu. Yaygın kemik ağrısı görülebilir. Bazı AML olgularında (özellikle monoblastik lösemide) diş etlerinde şişme ve anal sorunlar olabilir. Bazı ALL olgularında, çok büyük olmayan jeneralize lenfadenomegaliler ve hafif splenomegali bulunabilir. Çocuk ALL olgularında büyük lenf düğümleri görülebilir. Bazı ALL olguları meninks tutulumu ile gelebilir; bu durumda tablo menenjitte benzer (baş ağrısı, bulantı, kusma, meninks iritasyon bulguları). Meninks tutulumu en sık eksramedüller tutulum tipidir. Testis tutulumuna bağlı şişlik olabilir. Diğer eksramedüller tutulumlar (kemik iliği dışında blastik hücrelerin oluşturduğu lokalize tutulum alanları veya tümörler) son derecede nadirdir (cilt ve

cilt alt dokuda, diğer yumuşak dokularda, gözde vb). Bunlara granülositik sarkom, myeloid sarkom veya klorama denmektedir. Çok yüksek lökosit sayısı olan olgular lokostazise bağlı belirtilerle gelebilirler. Resim 2-6'da akut lösemi olgularındaki bazı klinik bulgular görülmektedir.



Resim 2. Ciltte peteşitel döküntü.



Resim 3. Ekimotik lezyonlar.



Resim 4. Monoblastik lösemide diş eti hipertrofisi rnekleri.



Resim 5. AML'de cilt tutulumu örnekleri.



Resim 6. Aynı hastada sırasıyla cilt altı ve göz tutulumu.

LABORATUVAR BULGULARI

Tipik bir akut lösemi olgusu lökositoz, anemi ve trombositopeni ile gelir. Tam kan sayımında lökositozun mononükleer hücrelerin (monosit, lenfosit) artışından kaynaklandığı görülür (bazı otomatik kan sayım cihazları bunların şüpheli blastlar olduğunu rapor edebilir). Nötrofil sayısı genellikle düşüktür. Böyle olgularda çevre kanı yaymalarında çok sayıda blastik hücre görülür ve tanı kolaylıkla konur. Bazı olgularda lökosit sayısı normal hatta düşük olabilir; bu olgularda çevre kanında ya çok az sayıda blast vardır veya hiç blast izlenmez (“sublösemik” ve “alösemik” formlar). Akut bir tablo ile gelen, pansitopenik ve çevre kanında hiç blast izlenmeyen bir alösemik lösemi olgusunu başlangıçta ağır aplastik anemiden ayırmak kolay değildir; ayırım için kemik iliği incelemesi gerekir. Nadiren hastalarda belirgin bir anemi veya trombositopeni olmayabilir.

Biyokimyasal incelemede çoğu zaman belirgin bir sapma olmaz. Özellikle hiperlökositoz ve tümör lisiz sendromu ile gelenlerde hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperkalemi, kreatinin yüksekliği saptanabilir. Akut lösemide çok nadiren hipokalemi ve laktik asidoz bildirilmiştir. Ayrıca çok yüksek lökosit sayısı ile gelenlerde, biyokimyasal parametrelerde bazı “yalancı” değişiklikler (potasyum artışı, glukoz düşüşü, normal arteriyel oksijen saturasyon düzeylerinde arteriyel kan gazında hipoksemi) saptanabilir.

TANI

Yüksek lökosit sayısı ve bisitopeni ile gelen, öyküsü kısa, tipik bir olguda akut lösemi tanısı düşünülmelidir. Çevre kanında çok sayıda blastik hücrelerin gözlenmesi ile akut lösemi tanısı

kesinleştirilir. Sublösemik veya alösemik olanlarda veya sitopenileri belirgin olmayanlarda akut lösemi tanısı için kemik iliği incelemesi gerekir. Kemik iliği incelemesi kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi şeklinde yapılır. Örnek almak için en sık kullanılan alan iliyak kemiğin arka üst çıkıntılarıdır. Sadece aspirasyon yapılacaksa, daha az emniyetli olduğundan tercih edilmemekle birlikte, sternum kullanılabilir. Erişkinlerde çoğu olguda işlem lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Aspirasyon materyalinin yayması ve biyopsi materyalinin imprintsitolojik inceleme için kullanılır. Biyopsi materyali de histopatolojik incele için patolojiye gönderilir. Örnek alınırken karyotip analizi (konvansiyonel sitogenetik), akım sitometrisi ve moleküler çalışmalar (PCR, FISH) için de materyal alınıp ilgili laboratuvarlara gönderilir. Resim 7'de kemik iliği alınmasına ile ilgili görseller yer almaktadır.



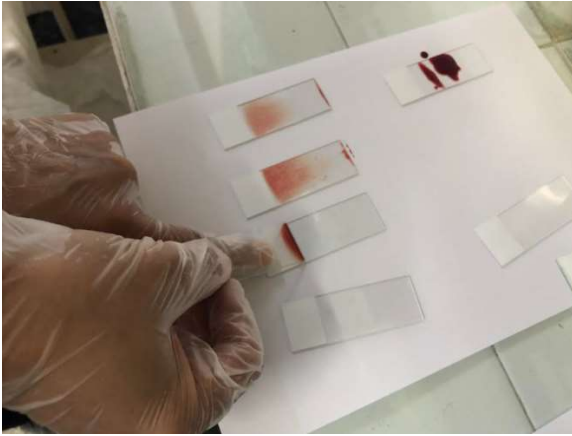
Resim 7a. Arka üst iliyak çıkıntısından kemik iliği alınması işlemi.



Resim 7b. Kemik iliği aspirasyonu.



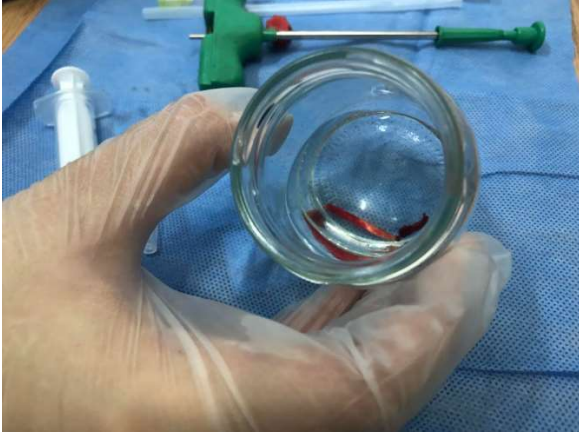
Resim 7c. Kemik iliği biyopsi materyali.



Resim 7d. Kemik iliği aspirasyon materyalinden yayma preparatı hazırlanması.

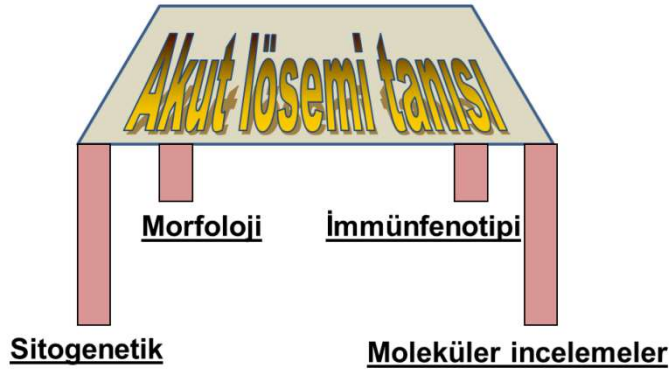


Resim 7e. Kemik iliği biyopsi materyalinden "imprint" preparatı hazırlanması.



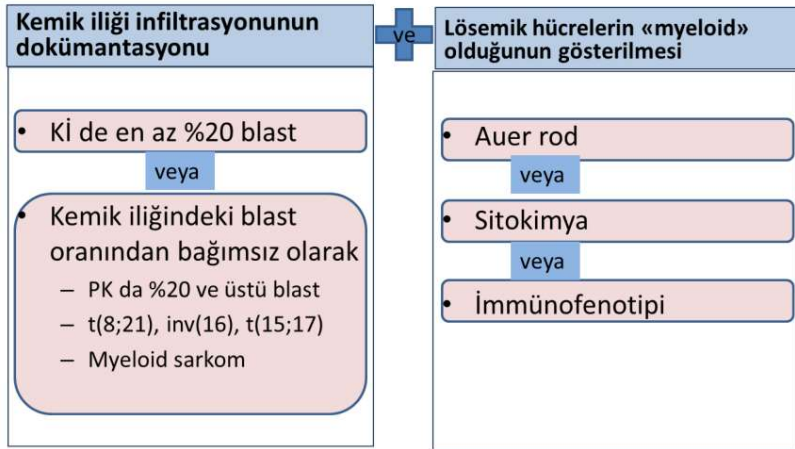
Resim 7f. Kemik iliği biyopsi materyalinin fiksatif solüsyon içinde patolojiye gönderilmesi.

Kesin (ve prognostik parametreleri de içeren) bir akut lösemi tanısı, morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler analiz ayaklarına dayanır (Şekil 6).



Şekil 6. Kesin akut lösemi tanısının temel dayanakları.

Erişkinlerdeki daha sık görülen akut lösemi tipi olan AML'nin kesin tanısı Şekil 7'deki gibi formülize edilebilir.



Şekil 7. Kesin AML tanısı için kriterler.
Kİ: kemik iliği, PK: periferik kan.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda, sınırdaki bir blast artışı varsa, myelodisplastik sendrom, kemoterapi sonrası veya kemik iliğini baskılayan diğer olaylardan sonra kemik iliği rejenerasyonu, G-CSF kullanımı akılda tutulmalıdır. Bazen nonhematopoetik tümörler (özellikle yuvarlak hücreli tümörler) kemik iliğini tutabilir; bunlar ilk morfolojik değerlendirmede akut lösemi ile karışabilir. Alösemik lösemi olguları aplastik anemiden ayrılmalıdır. Vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri bazen eritrolösemiye taklit edebilir.

SINIFLAMA

Uzun süre yaygın olarak kullanılan akut lösemi sınıflaması FAB (Fransız, Amerikan, İngiliz) sınıflaması olmuştur. FAB sınıflaması temelde morfolojik bulgulara dayanmaktadır. Günümüzdeki geçerli sınıflama ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) sınıflamasıdır. WHO sınıflaması daha kapsamlıdır, hem FAB alt gruplarını, hem de o sınıflamada olmayan akut lösemi türlerini içerir, morfolojik özelliklerin ötesinde sitogenetik ve moleküler özellikleri dikkate alır, daha önemlisi sonuçta, prognozu öngörmede FAB'a üstündür.

FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri şunlardır:

1. M0: İndiferansiye AML
2. M1: Matürasyonsuz AML
3. M2: Matürasyonlu AML
4. M3: Akut promyelositik lösemi
5. M4: Akut myelomonositik/myelomonoblastik lösemi
6. M5: Akut monositik/monoblastik lösemi
7. M6: Eritrolösemi
8. M7: Megakaryositik lösemi

Bu sınıflamada M0 ile M7 tanısında rutin sitokimyasal boyalar yeterli olmayabilir; immünofenotipik destek gereklidir.

FAB sınıflamasına göre ALL alt tipleri ise şunlardır:

1. L1
2. L2
3. L3

ALL için FAB sınıflaması günümüzde değerini yitirmiştir. AML için WHO sınıflaması Tablo 5'de verilmiştir.

ALL'de WHO sınıflaması, biyolojik olarak eş değer oldukları için, lenfoma antitelerini de kapsar ve şu şekildedir:

1. Prekürsör B-Lenfoblastik lösemi/lenfoma
2. Prekürsör T-Lenfoblastik lösemi/lenfoma
3. Burkitt lenfoma/lösemi

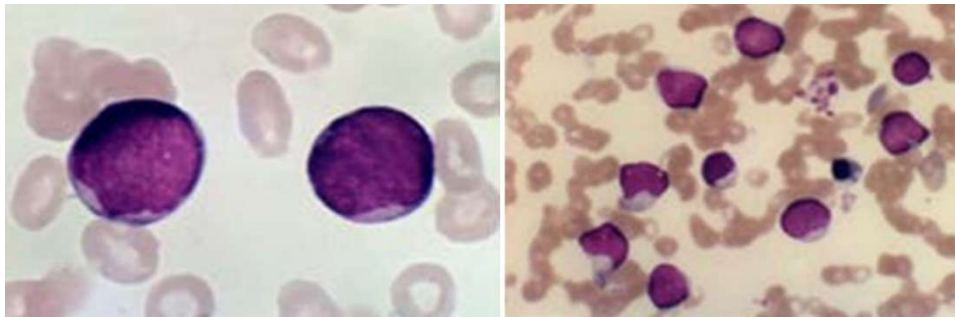
Tablo 5. AML’de WHO sınıflaması

WHO’ya göre AML ilişkili antiteler
Rekürren genetik anormallik ile birlikte AML - t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ile birlikte AML - inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ile birlikte AML - <i>PML-RARA</i> ile birlikte APL - t(9-11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ile birlikte AML - t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> ile birlikte AML - inv(3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> ile birlikte AML - t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> ile birlikte AML (megakaryoblastik) - <i>NPM1</i> mutasyonlu AML - Biallelik <i>CEPPA</i> mutasyonlu AML
Myelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte AML
Tedavi ilişkili myeloid neoplaziler
Başka şekilde sınıflandırılmayan AML - Minimal diferensiasyonlu AML - Matürasyonsuz AML - Matürasyonlu AML - Akut myelomonositik lösemi - Akut monoblastik/monositik lösemi - Saf eritroid lösemi - Akut megakaryoblastik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Myelofibrozis ile birlikte akut panmyeloz
Myeloid sarkom
Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar - Geçici anormal myelopoez - Down sendromu ile birlikte olan myeloid lösemi

Serisi belirsiz akut lösemiler içinde, nadir lösemi tipleri olan, miks fenotipik akut lösemi ve farklılaşmamış akut lösemiler yer alır.

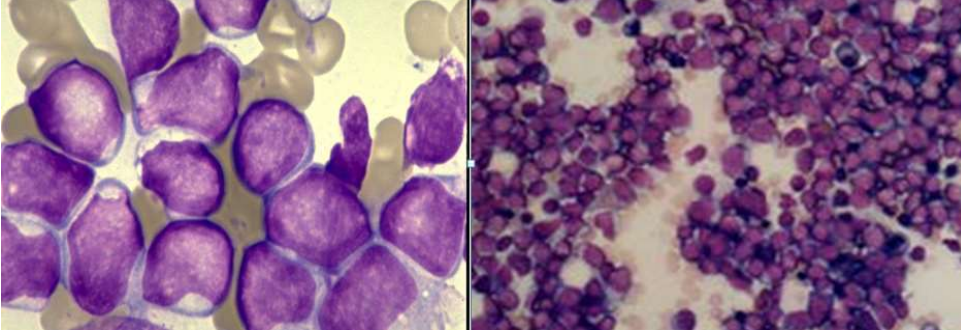
MORFOLOJİ VE İLGİLİ OLABİLECEK KLİNİK ÖZELLİKLER

- **AML-M0:** Blastların sadece morfoloji ile myeloid olduğu belirlenemez; immünofenotiplendirme gerekir; daha yaşlı hastalarda olma eğilimindedir; Tam (komplet) remisyon oranı ve yaşam süresi (sürvi) diğer subtiplere göre daha azdır (Resim 8).

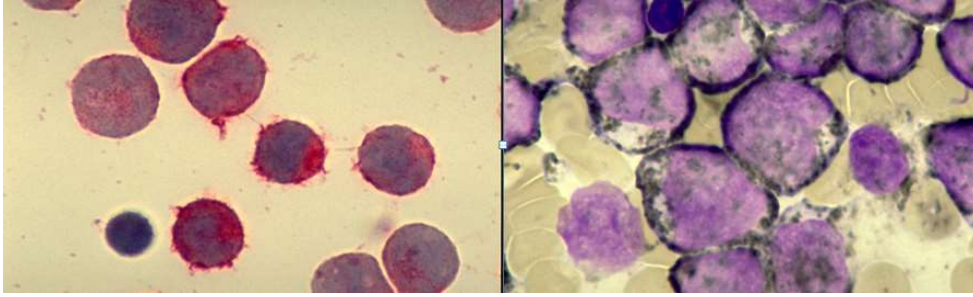


Resim 8. Sırasıyla büyük ve küçük büyütme ile AML-M0

- **AML-M1:** Hücrelerin %90'ından fazlası blast olup matürasyon yoktur; AML'lerin %10-20'sini oluşturur; konstitüsyonel semptomlar sıktır; spesifik sitogenetik işaretleyici yoktur (Resim 9 ve 10).

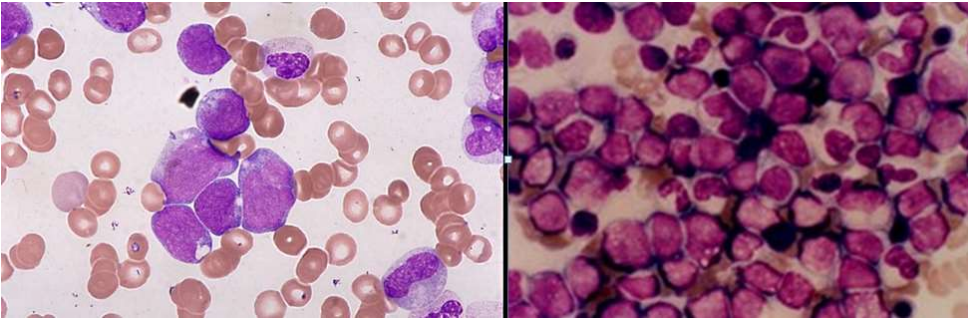


Resim 9. Sırasıyla büyük ve küçük büyütme ile, AML-M1.



Resim 10. AML-M1, sırasıyla myeloperoksidaz ve sudan black B pozitifliği.

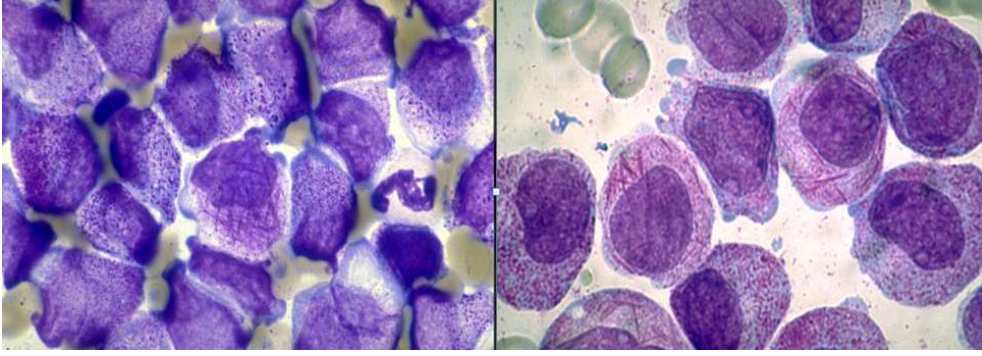
- **AML-M2:** Blastlar matür myeloid elemanlar ile birlikte; AML'lerin %30-45'ini oluşturur; olguların %29-40'ında t(8;21) vardır, myeloid sarkom, splenomegali olabilir; kemoterapiye iyi cevap ile birlikte (Resim 11)



Resim 11. Sırasıyla büyük ve küçük büyütme ile AML-M2.

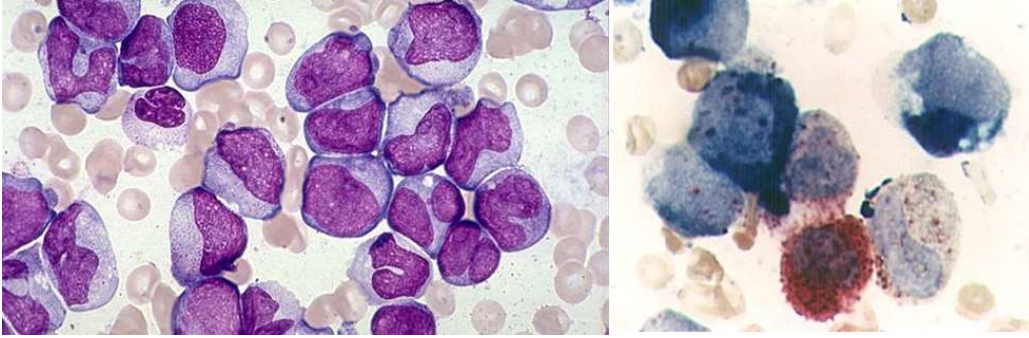
- **AML-M3 (akut promyelositik lösemi):** AML olgularının %5-15'ini oluşturur; genellikle genç hastalardır; hipergranüler tipte lökopeni, hipogranüler tipte lökositoz olabilir; CD13, 33(+), HLA DR(-)'tir; kromozom 15 ve 17'in reziprokal translokasyonu ile birlikte (RAR- α →17q12, PML→15q22); %90'a kadar olgu yaygın damar içi koagülopatiyeye bağlı kanama diyatezi ile başvurur. Tedavide kullanılan ATRA hedefe yönelik bir ajandır, blastların farklılaşmasını sağlar, yaygın damar içi pıhtılaşmayı 48 saat içinde düzeltir. Oral olarak 45mg/m² dozunda verilir, aplaziye yol açmadan 1-3 ayda hematolojik remisyona sağlar, fakat

tek başına moleküler remisyona sağlamaz, bu sebeple kemoterapi ile birlikte kullanılır. Bu hastalarda postremisyon tedavide idame tedavisi de kullanılır (Resim 12).



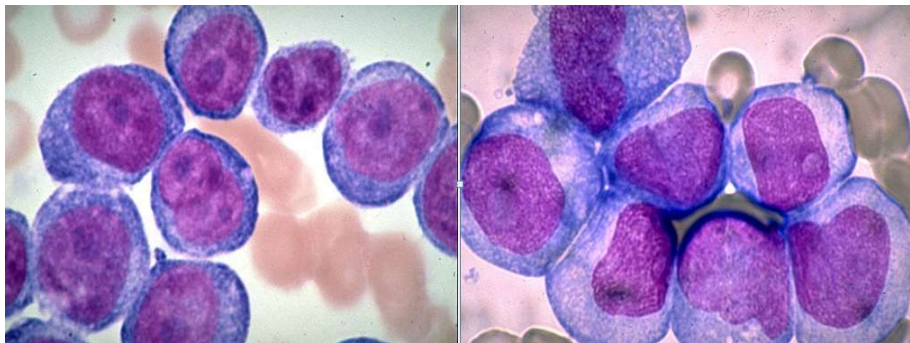
Resim 12. AML-M3 örnekleri (akut promyelositik lösemi) (bol azurofil granül ve “auer rod”lar görünüyor).

- **AML-M4:** AML'lerin %5-10'unu oluşturur; çoğu olguda lökositoz vardır; santral sinir sistemi hastalığı ve cilt tutulumu sıktır; inv(16) ile birlikte olan tiplerde prognoz iyidir (Resim 13).



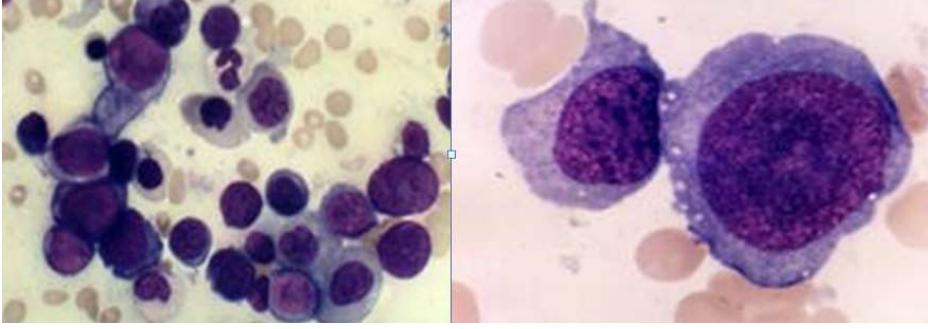
Resim 13. Sırasıyla, AML-M4 ve aynı preparatta spesifik ve nonspesifik esteraz pozitifliği.

- **AML-M5:** AML'lerin %2-10'unu oluşturur. M5a: blastların %80'inden fazlası monoblast M5b: %80 monositik (fakat promonosit/monosit şeklinde). Ekstramedüller tutulum diğer AML subtiplerine göre daha fazladır: cilt, dişeti, santral sinir tutulumu şeklindedir. Lökositoz sıktır. Artmış lizozim düzeyleri renal yetmezliğe katkıda bulunabilir. Diğer subtiplere göre prognoz daha kötüdür (Resim 14).



Resim 14. Sırasıyla, AML-M5a ve AML-M5b.

- **AML-M6:** AML'lerin %5'inden azını oluşturur; 50 yaş üzeri ve erkeklerde sıktır; 2/3 olguda kemik ağrısı major semptom olabilir; hipergammaglobulinemi, RF, ANA pozitifliği olabilir. Prognoz diğer tiplere göre iyi değildir (Resim 15).



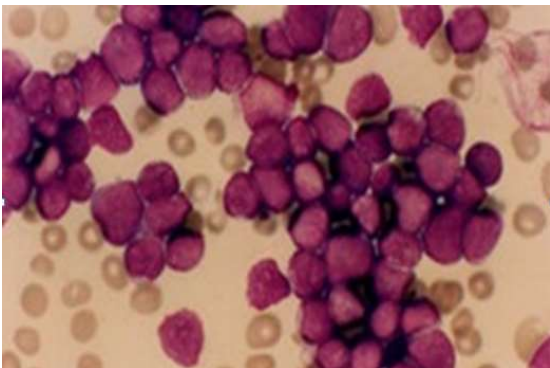
Resim 15. Sırasıyla küçük ve büyük büyütme ile AML-M6.

- **AML-M7:** AML olgularının %5-10'unu oluşturur; morfolojik olarak L2, M1 ile karışabilir; kemik iliğinde belirgin fibrozis vardır ve aspirasyon güçtür; CD41, CD42b, CD61 gibi trombosit antijenlerinin gösterilmesi ile tanı konulur; sitopeniler genellikle vardır, fakat %30 kadar olguda trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün üzerindedir. Prognozu kötüdür (Resim 16).



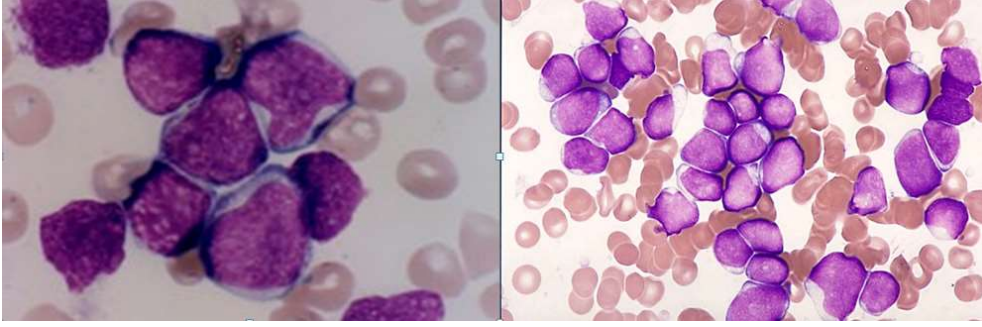
Resim 16. AML-M7.

- **ALL-L1:** Homojen boyutlarda, küçük yuvarlak blastlardır; nukleol hiç yoktur veya güç seçilir; sitoplazma dardır; çocuk olguların %85'i, erişkin olguların %30'u L1 morfolojisindedir (Resim 17).



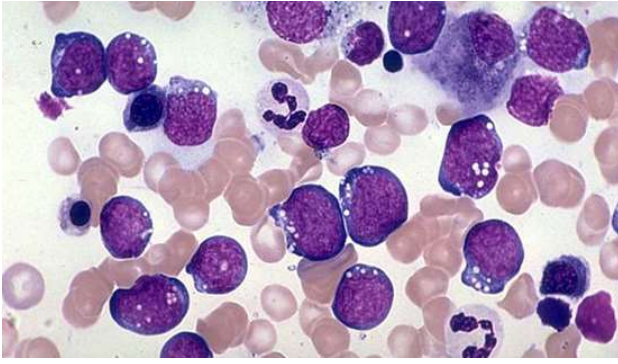
Resim 17. ALL-L1.

- **ALL-L2:** Blastlar daha büyüktür, boyut ve şekilleri homojen değildir, kolay seçilen 1 veya daha fazla nukleol içerir, sitoplazma daha geniştir; AML M1'den ayrımı güçtür. Çocuk olguların %14'ü, erişkin olguların %60'ı L2 morfolojisindedir (Resim 18).



Resim 18. ALL-L2.

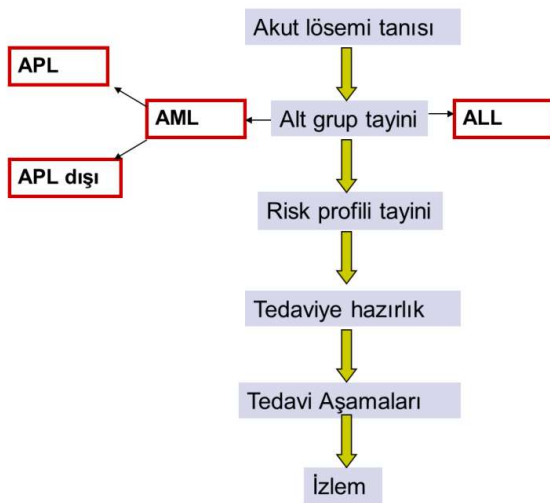
- **ALL-L3:** Blastlar üniform büyüklüktedir, boyutları orta veya büyüktür, vakuol içeren geniş, belirgin bazofilik sitoplazmaları vardır, yuvarlak nüve ve kolay seçilen birkaç adet veziküler nükleol içerirler. Çocuk olguların %1'i, erişkin olguların %10'u bu morfolojidedir (Resim 19).



Resim 19. ALL-L3.

RİSK SINIFLAMASI

Akut lösemi tanısı kesinleştirildikten sonra risk profili tayin edilir. Bunu, tedaviye hazırlık, aktif tedavi ve ilaçsız izlem aşamaları takip eder (Şekil 8).



Şekil 8. Akut lösemide tanıdan itibaren izlenen yol.
APL: akut promyelositik lösemi.

AML ve ALL için sık kullanılan risk sınıflaması, sırasıyla Tablo 6 ve Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 6. AML’de risk sınıflaması (Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemi Kılavuzundan [6] alınmıştır)

<ul style="list-style-type: none">○ İyi risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ inv (16) veya t(16;16)○ t(8:21)○ t(15;17)○ Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular
<ul style="list-style-type: none">○ Orta risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ Normal sitogenetik○ +8○ t(9;11)○ diğer tanımlanamayanlar○ inv (16) veya t(16;16), t(8:21) olup c-KIT mutasyonu taşıyanlar
<ul style="list-style-type: none">○ Kötü risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması (bazı kılavuzlarda kötü risk grubunda yer almaktadır.)○ Karmaşık (≥ 3 anormal klon) karyotip○ -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

Tablo 7. ALL’de risk sınıflaması (Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemi Kılavuzundan [6] alınmıştır.)

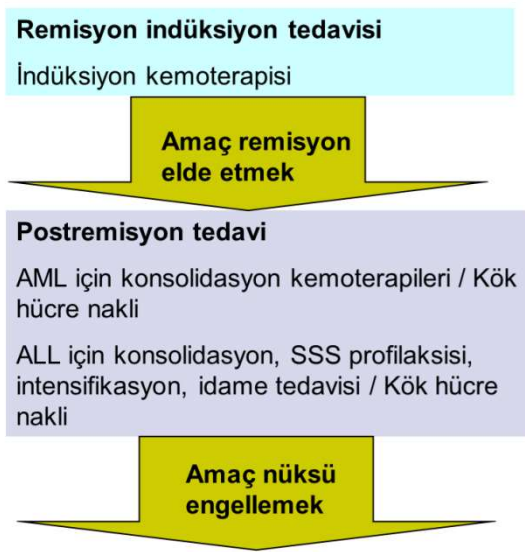
Özellik	Standard	Yüksek risk
Yaş Sitogenetik	< 35	≥ 35 Ph/BCR-ABL + t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Akyuvar sayısı (/mm ³)	$\leq 30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $\leq 100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)	$> 30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $> 100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)
İmmunfenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	≤ 4 hafta	> 4 hafta
İndüksiyon sonrası MKH	< % 0.01	\geq % 0.01

TEDAVİDE TEMEL PRENSİPLER

Akut lösemi tedavisinin temel unsuru kemoterapidir. Ayrıca bütün hastalarda destek tedavileri (transfüzyon, antimikrobiyal tedaviler, antiemetikler, sıvı ve elektrolit tedavisi, beslenme desteği, allopürinol vb.) uygulanmaktadır. Tedavi protokolü seçilirken, hastayla ilgili olarak

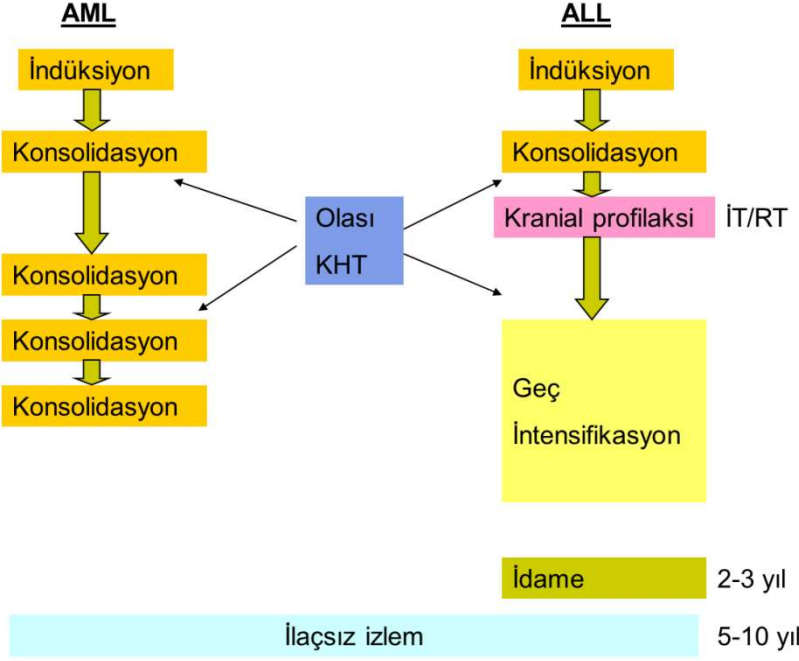
hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, genel fiziksel performansı dikkate alınır; tedavi seçiminde hastalıkla ilgili temel parametreler hücre alt tipi, lökosit sayısı, sitogenetik alt grup, ekstremiteler tutulumunun olup olmamasıdır. Buna göre hasta için, onun da bilgi ve onayı dahilinde, bir tedavi hedefi (kür elde etmek, uzun süreli hastaliksız yaşam, semptom kontrolü, iyi yaşam kalitesi) belirlenir.

İlk uygulanan antilösemik tedavi “remisyon indüksiyon kemoterapisidir”. Bu tedavinin amacı, hızla kemik iliği işgalini ortadan kaldırarak, hastanın remisyona sokulmasıdır. Remisyona giren olgularda kemik iliğindeki blast oranı %5’in altına iner, varsa ekstremiteler hastalık ortadan kalkar, kemik iliği yetersizliği ile ilgili belirti ve bulgular büyük ölçüde geriler. Ancak bu aşamada başka tedaviler yapılmaz ise hastalık kaçınılmaz olarak nüks eder. Nüksü engellemeye yönelik olarak yapılan tüm diğer tedavilere “postremisyon tedavi” denilmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. Akut lösemide temel tedavi aşamaları ve tedavi amaçları.
SSS: santral sinir sistemi.

Bu genel prensip dışında, AML ve ALL için tedavi aşamaları birbirinden farklılık göstermektedir. AML içinde M3 diğer tiplerden farklı tedavi edilmektedir. Her üç grup için (ALL, M3 dışı AML, AML-M3) farklı indüksiyon tedavileri uygulanır. AML’de yüksek doz konsolidasyon tedavileri uygulanır. Konsolidasyon kemoterapisini hasta remisyonda iken uygulanan yüksek doz tedavidir. Çoğu çocuk ve genç erişkin ALL protokollerinde oldukça yoğun konsolidasyon tedavileri (bu yoğun tedavilere “intensifikasyon” da denilmektedir) yer alır. Özel durumlar hariç AML’de santral sinir sistemine yönelik profilaksi yapılmazken ALL’de bu yaklaşım rutindir. Santral sinir sistemi profilaksisi için intratekal kemoterapi ve/veya kraniyal irradiasyon kullanılmaktadır. İdame tedavisi düşük yoğunluklu, ayaktan uygulanabilen uzun süreli kemoterapidir. Günümüzde M3 dışı AML için idame tedavisi uygulanmazken ALL’de rutin olarak (2-3 yıl süre ile) uygulanmaktadır (AML-M3’te de idame tedavisi uygulanır). AML ve ALL uygulanan temel tedavi aşamaları Şekil 10’da görülmektedir.



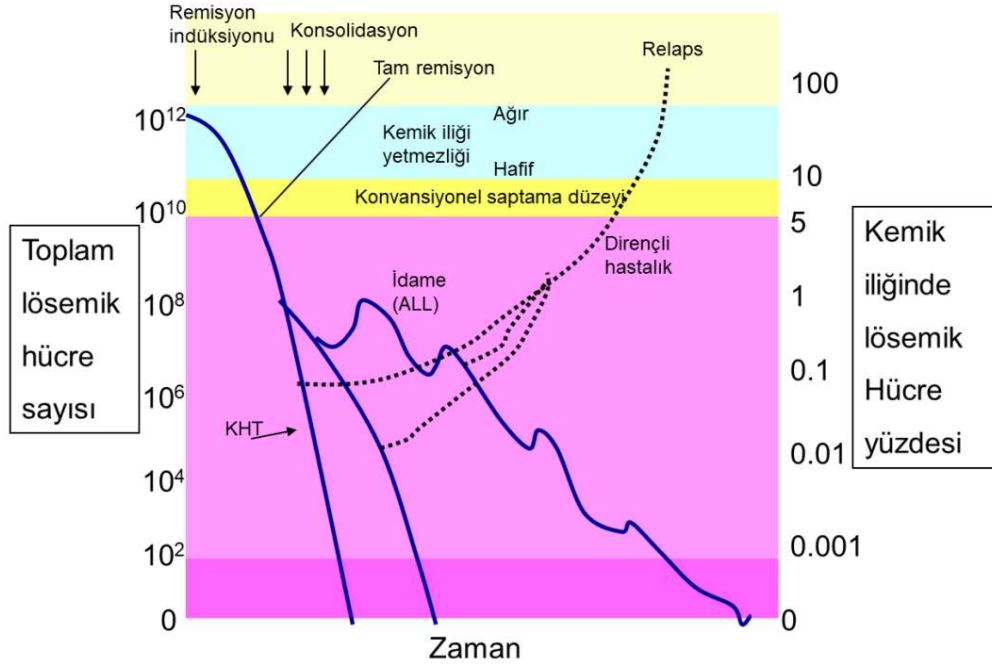
Şekil 10. AML ve ALL’de temel tedavi aşamaları. KHT, kök hücre transplantasyonu; İT, intratekal tedavi; RT, radyoterapi (Essential Hematology’den [2] yararlanılarak oluşturulmuştur.).

Akut lösemili bir olguda ilk tanı konduğunda 10^{12} blastik hücre olduğu hesaplanmıştır. Remisyon elde edilenlerde bu hücre sayısında 100 kat (2 log) azalma olur. Ek tedaviler yapılmaz ise geride kalan 12^{10} hücre yeniden çoğalarak nüks (relaps) neden olur. Nüks hastalık, yeniden remisyonla sokulabilirse de, açık bir yeni nüks habercisidir; kök hücre nakli gibi radikal tedavi uygulanmayan nüks olgularında yeni nüksler kaçınılmazdır; belli bir noktadan sonra hastalık hiçbir antilösemik tedaviye yanıt vermez hale gelir (dirençli, refrakter hastalık). Postremisyon tedaviler ile lösemik hücre sayısı kritik bir sınırın altına indirilebilirse normal immün mekanizmalar ile bu hücreler kontrol edilebilmekte ve kür (şifa) elde edilebilmektedir. İzlemede PCR veya daha yeni moleküler tekniklerle 100.000’de bir veya milyonda bir lösemi hücresi saptanabilir. Buna minimal rezidüel hastalık (MRD) denilmektedir. Tedavi aşamaları ile lösemik hücre sayısı ve klinik seyir arasındaki ilişki Şekil 11’de görülmektedir.

Yaşlı, kırılğan, yandaş hastalığı olan olgularda destek tedavi ve daha düşük yoğunluklu tedaviler seçilirken, daha genç ve genel sağlık durumu iyi olgularda yüksek doz kemoterapiler kullanılmakta ve postremisyon tedavi ile şifa hedeflenmektedir.

Tedavi öncesinde böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer fonksiyonları gözden geçirilir. Hasta (ve yakınları) bilgilendirilip onam alınır. Özellikle yüksek doz kemoterapiler planlanıyorsa venöz giriş için uzun süreli kateter yerleştirilir; kemoterapi öncesi koruyucu antiemetikler verilir; sıvı verilerek diürez artırılır; allopürinol başlanır.

Yüksek doz kemoterapi protokolleri birden fazla ilacın birlikte veya ardışık kullanımlarını içermektedir. M3 dışı AML, AML-M3 ve ALL için kullanılan protokoller birbirinden farklıdır. Halen yaygın kullanılan bazı protokoller olmakla birlikte, yeni ilaç çalışmaları ile yeni protokoller son yıllarda hızla devreye girmiştir. Bu tedaviler ancak uzmanlaşmış merkezlerde uygulanabildiğinden burada ayrıntısına girilmeyecektir.



Şekil 11. Tedavi aşamaları ile lösemik hücre sayısı ve klinik seyir arasındaki ilişki (Essential Hematology'den [2] yararlanılarak oluşturulmuştur.).

AKUT LÖSEMİDE ACİL DURUMLAR

Akut lösemi ön tanısı konduğunda hemen uzman yardımı alınmalıdır. Hastalar ilk başvurduğunda acil müdahale edilmesi gereken bir durumda olabilir. Örneğin septik şok veya masif hemoraji varsa yoğun kardiyovasküler ve respiratuvar destek gerekebilir. Nötropenik sepsiste acil geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (empirik antibiyoterapi) kullanılmaktadır. Periferik blast sayısı çok yüksek ve retinal kanama, şuur bozukluğu, yaygın pulmoner gölgelenme, hipoksemi gibi lökostazis bulguları olanlarda acil lökoferez yapılır. Lökoferez endikasyonu için kesin bir hücre sayısı sınırı yoktur; daha çok semptomlara göre karar verilir. Bazı alt tiplerde (monoblastik lösemiler) diğerlerine göre nispeten daha düşük sayılarla lökostazis riski artar. Çok yüksek lökosit sayısı (hiperlökositoz; $100.000/mm^3$ ve üzeri) ile gelen hastalarda hastayı bekleyen diğer bir tehlike tümör lizis sendromudur. Bazen bu tablo tedavi başlanmadan önce bile ortaya çıkabilir (spontan tümör lizis sendromu). Bu olgularda yoğun hidrasyon, ürik asidi düşüren tedaviler (allopürinol, rasburikaz), gerekirse diyaliz yapılmaktadır. Menenjizm bulguları olanlarda lomber ponksiyon gerekir.

AKUT LÖSEMİDE DESTEK TEDAVİSİ

Akut lösemide destek tedavisi tanının konmasıyla başlar; tanının söylenmesi, bilgilendirme, psikolojik destek ve bazen konsültasyonların yapılması destek tedavisi kapsamındadır. Kemoterapi öncesi idrar akımı artırılır ve hiperürisemiye yönelik allopürinol başlanır. Kemoterapi protokolünün gerektirdiği koruyucu antiemetikler verilir. Aktif tedavi boyunca eritrosit ve trombosit transfüzyonları yapılır (Resim 20). Mukozit önemli bir sorun oluşturabilir. Özellikle oral mukozit şiddetli ağrıya neden olur ve hastanın beslenmesini hatta oral sıvı alımını engelleyebilir (Resim 21). Mukozit için çok etkili bir tedavi bulunmadığından çoğu zaman semptomatik tedaviler yapılır. Nötropeni nedeniyle enfeksiyondan korunma önlemleri alınır.

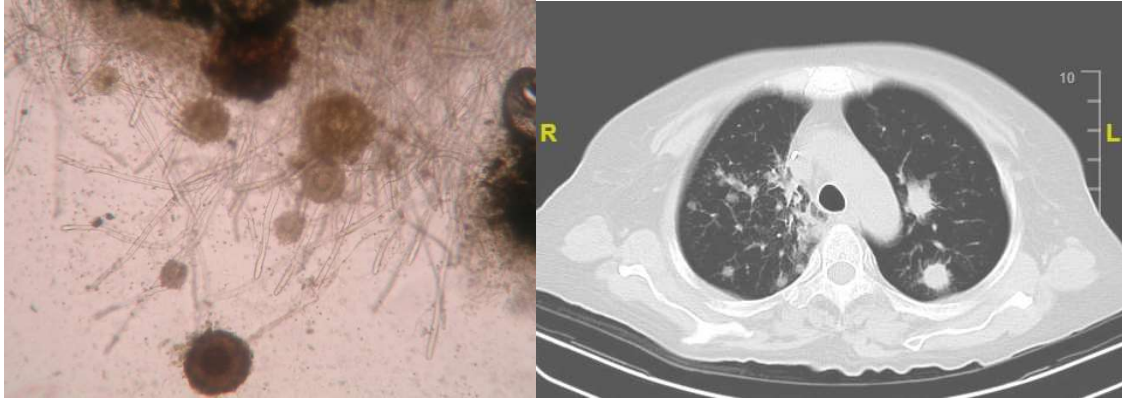
Buna rağmen hastaların çoğunda özellikle nütropenin kolaylaştırdığı fırsatçı enfeksiyonlar gelişir (Resim 22). Bu nedenle hastalar sıklıkla empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungaller almak zorunda kalırlar. Sıvı elektrolit tedavileri, oral ve gereğinde parenteral nütrisyon uygulanır. Uzun süreli santral venöz kateterlerin bakımı da destek tedavisinin bir parçasıdır (Resim 23).



Resim 20. Sırasıyla eritrosit süspansiyonu ve trombosit konsantresi.



Resim 21. Oral mukozit görünümü.



Resim 22. Sırasıyla, küf mantarları ve akciğerde oluşturduğu invazif enfeksiyon (invazif pulmoner aspergilloz).



Resim 23. Uzun süreli venöz kateter bakımı.

AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİNDE ÖZELLİKLİ DURUMLAR

Akut promyelositik lösemnin (AML-M3) diğer AML olgularından farklı olarak (ATRA ve kemoterapi) tedavi edildiği belirtilmişti. ATRA diferansiye edici oral bir retinoik asid türevidir. ATRA öncesi dönemde, sıklıkla yaygın damar içi koagülasyonla komplike olduğu için, en kötü prognostik alt tip olan bu AML türü günümüzde tam tersine en iyi sonuç alınan alt tiplerden biri olmuştur; çoğu olgu kök hücre nakli gerekmeden iyileşmektedir.

ALL olgularında Philadelphia (Ph) kromozu saptanması kötü prognostik bir özelliktir. Çocuk ALL'ye kıyasla erişkin ALL'de Ph pozitifliği belirgin olarak daha sıktır (%30'lar civarı). Bu olgularda tedaviye oral tirozin kinaz inhibitörlerinin eklenmesi sonuçları iyi yönde etkilemektedir.

Erişkin ALL'de sonuçlar çocuk yaş grubuna göre oldukça kötüdür. Hastalığın biyolojik özelliklerinin farklı olması ve ileri yaşlarda, çocuklarda kullanılan yoğun rejimlerin tolere edilememesi buna neden olarak gösterilmektedir; ancak, genç erişkin yaş gruplarında çocuk ALL protokolleri ile iyi sonuçlar alınabilmektedir.

TEDAVİDE GÜÇLÜK YARATAN DURUMLAR

Yaşlı akut lösemi olgularında sonuçlar gençlerden kötüdür. İleri yaş, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, komplike diyabet, diğer yandaş tıbbi durumlar (karciğer ve böbrek yetmezliği vb.) genellikle standart yüksek doz tedavilerin kullanımını kısıtlar. Bu nedenle hastanın yaşı kadar, yandaş hastalıkları ve fiziksel performansı dikkate alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi gerekmektedir.

İkincil lösemi olguları (tedavi ilişkili olanlar, myelodisplaziden, kronik myeloproliferatif hastalığı olanlarda gelişenler) “de nova” (öncül hastalığı olmayan/primer) olgulara göre daha kötü seyretmektedir. Bu hastalarda standart tedaviler yetersiz kalmakta yeni tedaviler denenmektedir.

Nüks (relaps) hastalığın prognozu yeni tanı olgulara göre belirgin olarak kötüdür; aynı tedavinin tekrar edilmesi ya hiç etki etmez ya da çok sınırlı bir iyilik sağlar. İlk nüks sonraki nükslerin habercisidir (kök hücre nakli nüks olgularda şifa potansiyeli olan yegane yaklaşım olarak görülmektedir).

Dirençli (refrakter) hastalık tedavisi en zor grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda yeni ve umut verici tedavi şekilleri kullanılmaya çalışılmaktadır.

Bu tıbbi ve biyolojik zorlukların yanı sıra günlük pratikte mali/finansal sorunlar, psişik ve sosyal sorunlar da hastaların en uygun tedaviyi almalarını engelleyebilmektedir.

AKUT LÖSEMİDE KÖK HÜCRE NAKLİ

Günümüzde otolog kök hücre nakli, yüksek doz kemoterapiye üstünlüğü olmadığı için, akut lösemide kullanılmamaktadır. Yüksek risk özelliklerine sahip olgularda ilk remisyonunda mümkünse allojeneik kök hücre nakli önerilmektedir. Nakil endikasyonu, nakil merkezlerindeki tıbbi konseylerde tartışılarak konur. Karar verilirken lösemnin tipi, risk sınıflaması, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, genel performans durumu dikkate alınır. Kesin bir yaş sınırı yoktur, ancak ileri yaşlardaki sonuçlar daha genç olanlara göre kötüdür. Kök hücre nakline rağmen hastalığın nüksü söz konusu olabilir. Naklin kendine özgü ciddi komplikasyonları da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle hastanın, naklin potansiyel yarar ve risklerini anlaması önem taşır.

AKUT LÖSEMİLERDE GÜNCEL KONULAR VE SONUÇ

Aşağıdakiler ve daha çok fazla başlıkta tedavi çalışmaları, yoğun çalışma konularıdır:

1. İlaç direnci
2. Transplantasyon protokolleri
3. Yeni ilaç tedavileri
4. Yeni immüm etkili tedaviler (*CAR-T cell* gibi)
5. Sitokinler
6. Lösemiye özgü tedaviler
7. Minimal rezidüel hastalık tedavisi

SONUÇ

Sonuç olarak akut lösemilerle ilgi şunlar söylenebilir. Akut lösemiler ortak özellikleri olan ancak kendi içinde çok heterojen bir hastalık grubudur. Çoğu olguda etiyoloji aydınlatılamaz ama patojenez konusunda bilgilerimiz çok artmıştır. Hastaların büyük kısmında klinik ve basit laboratuvar yöntemleri (hemogram, periferik yayma) ile tanı konabilir. Kesin tanı, alt tip ve risk belirleme için ileri inceleme gerekir. Akut lösemi tedavisinde hem destek, hem de spesifik tedavide, son yıllarda büyük yol kat edilmiş durumdadır. Kötü risk profili olan hastalar, yaşlılar, ciddi yandaş hastalıkları olanlar, nüks/refrakter olgular tedavide güçlük yaratır. Yeni tedaviler üzerinde çok sayıda çalışma devam etmektedir

KAYNAKLAR

1. Aster JC, DeAngelo DJ. Akut lösemiler. İç: Bunn HF, Aster JC, eds (çeviri editörleri; Soysal T, Ören H, Demir M, Haznedaroğlu İC, Özkalemkaş F, Bolaman Z, Sönmez M). Kan Hastalıkları Patofizyolojisi. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013:244-59.
2. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993:209-31.

3. Rowe JM, Avivi I. Acute leukemias in adults. In: Mazza JJ, ed. Manuel of Clinical Hematology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:214-27.
- 4 Schiffer CA, Gurbuxani S. Clinical manifestations, pathologic features, an diagnosis of acut myeloid leukemia [Internet]. UpToDate Jun 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia>.
5. Schumacher HR. Acute Leukemia Approach to Diagnosis. New York; Igaku-Shoin; 1990:13-50.
6. Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. İstanbul: Galenos Yayınevi; Sürüm:1.02/Ekim 2018 [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/50/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>.

132. BÖLÜM

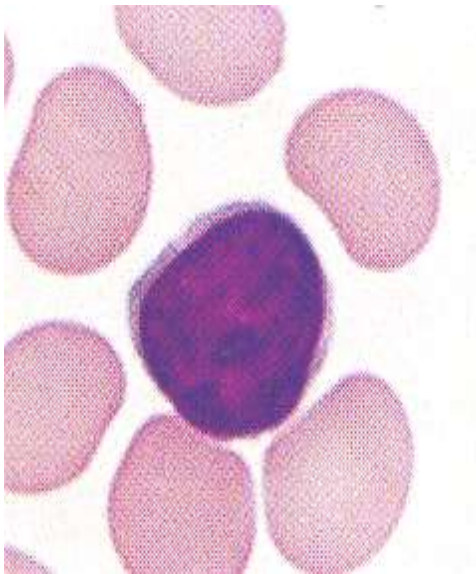
KEMİK İLİĞİ VE KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Dr. Vildan Özkocaman

GİRİŞ

Son 50-60 yıldır hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), hematolojik malign hastalıklarda, kemik iliği yetmezliği, immün yetmezlik ve metabolik hastalıklarda şifa sağlayan bir yaklaşım olma özelliği ile standart olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi sonrası kanserin tamamen ortadan kaldırılması ve sonrasında kök hücre nakli ile lenfo-hematopoezin yeniden sağlanması mümkün olmaktadır. Kök hücre nakli sonrası kemik iliği işlevinin geri kazandırılması, nakil başarısının en önemli aşamasıdır. Kemik iliği işlevinin geri kazandırılması, infüze edilen hematopoetik öncül hücrelerin sayısına ve kalitesine bağlıdır. Kök hücre naklinden sonra başarılı bir engraftman gerekliliği söylenebilir. Bu nedenle yeterli sayıda ve kalitede kök hücre elde edebilmek için kemik iliğinden periferik kana fazla miktarda hücrenin salınması (mobilizasyon) ve uygun sayıda kök hücrenin toplanması gereklidir.

Hematopoetik kök hücre; Farklı hücre tiplerine dönüşebilme, kendisini yenileyebilme özelliğine sahip, CD34+ kök hücreler kemik iliğinde %1-4, çevre kanında %0.06-1 oranında bulunmaktadır. Kök hücreler; kendini yenileyebilir (self renewal), çok yönlü farklılaşabilir (pluripotent), kemik iliğinden dolaşıma geçebilir (mobilizasyon), dolaşımdan kemik iliğine dönebilir (homing) ve apoptoza gidebilir. Özel şartlarda nonhemotopoetik hücrelere farklılaşabilirler. CD34+ kök hücreler, gerek periferik kan gerekse kemik iliğinde lenfomonositer hücre morfolojisinde daha çok da olgun lenfosit görünümünde hücrelerdir (Resim 1).



Resim 1. Mononükleer hücre görünümünde hematopoetik kök hücre.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TARİHÇESİ

1950’de: HKHT ile ilgili ilk çalışmalar başlamış, radyasyondan koruma amaçlı, fare deneyleri ile lösemili farelerin radyasyon ve kemik iliği nakli ile tedavi edilebileceği Barnes ve ark. tarafından gösterilmiştir. 1958’de Dausset, van Rood ve arkadaşları insan lökosit antijenlerini (HLA) keşfetmişlerdir. 1962’de Goodman, farede periferik kanda kök hücreyi çalışmıştır. 1965-1969’da diğer hayvanlardaki deneysel çalışmaları yapılmıştır. 1968’de Gatti ve ark. ciddi kombine immün yetmezlikli hastaya ilk başarılı allojeneik kemik iliği naklini uygulamışlardır. 1969-1970’de Seattle, KML blastik fazlı olguya Donald Thomas, ilk olarak kemik iliği toplama işlemini gerçekleştirmiştir. 1972’de ağır aplastik anemili olguya allojeneik kemik iliği nakli (Donald Thomas) uygulanmıştır. 1981’de Goldman/Körbling, deney hayvanlarında lökoferez, kriprezervasyon ve transplantasyonu gerçekleştirmiştir.

KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

1. Allojeneik kök hücre nakli: Bir başka kişiden yapılan nakil
2. Otolog nakil: Kişinin kendisinden alınan iliğin, kendisine tekrar verilmesi
3. Sinjeneik nakil: İkiz kardeşten yapılan nakli ifade etmektedir.

TRANSPLANTASYONLA TEDAVİ EDİLEBİLEN HASTALIKLAR

1. Lösemiler (akut lösemiler, nadiren kronik lösemiler)
2. Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfomalar
3. Multipl myelom
4. Kemik iliğinin çalışmadığı durumlar (aplastik anemi)
5. Bazı genetik geçişli hastalıklar (talasemi majör)
6. Solid organ kanserleri (meme, testis gibi)

KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

1. Kemik iliği
2. Periferik kan
3. Kord kanı

Uzun yıllar kemik iliği tek kök hücre kaynağı iken, artık %95 oranında periferik kan kök hücre kaynağı olarak en çok tercih edilmektedir. Kordon kanının da kök hücreden zengin olduğunun anlaşılmasından sonra gereğinde kullanımı sözkonusu olmaktadır.

KEMİK İLİĞİ NAKLİNDE YAŞ

Yaş faktörü, kemik iliği nakli için genel olarak engel olmamakla birlikte, allojeneik nakillerde 55 yaş altı, otolog nakillerde 65 yaş altı daha uygun yaşlar olmaktadır. Yine de hazırlık rejimi doz yoğunluğu azaltılarak (RIC) da başarılı nakiller yapılabilmektedir. Böylece yaşlı ya da organ toksisitesi olan hastalarda nakili seçenek olarak dışlamamayı sağlamaktadır.

TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI

• Allojeneik periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) endikasyonları

1. Akut myeloblastik lösemi (AML) 1. tam remisyon
2. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) 1. tam remisyon (yüksek risk)
3. ALL 2. tam remisyon (standart risk)
4. Kronik myeloid lösemi (KML) blastik faz sonrası
5. Myelodisplastik sendrom
6. Ağır immün yetmezlik sendromları
7. Ağır aplastik anemi
8. Depo hastalıkları
9. Lenfomalar

• Solid tümör otolog PKHT endikasyonları

1. Germ hücreli tümörler
2. Ewing sarkomu
3. Nöroblastoma
4. Yumuşak doku sarkomu
5. Wilms tümörü
6. Osteojenik sarkom
7. Beyin tümörleri

Solid tümörlerde otolog nakil ilk sırada değil, 3.-4. basamaklarda uygulandığından genel olarak başarılı bulunmamaktadır ve giderek tercih edilirliliği yıllarla azalmıştır.

• Otoimmün hastalıklarda otolog PKHT endikasyonları

1. Sistemik skleroz
2. Romatoid artrit
3. Multipl skleroz
4. Sistemik lupus eritematozus
5. Amiloidoz

Otolog kemik iliği naklinde hastanın kemik iliği kök hücreleri önceden toplanır. Kemoterapi ya da büyüme faktörü verilip (mobilizasyon rejimi) kök hücrenin periferik kana çıkarılması ve aferez cihazları ile toplanarak (ürün) verileceği güne kadar dondurularak kullanılacağı güne kadar saklanması mümkündür. Transplant öncesi de yüksek doz kemoterapi uygulaması sonrası kendi kök hücreleri çözündürülüp, ürün hastaya infüze edilerek verilir. Hematopoetik sistemin tekrardan eski haline gelmesi için gereken süre engraftman (yerleşme) yaklaşık 10-20 gün içinde gerçekleşmektedir. Nötrofil engraftmanı ve trombosit engraftmanı hematopoetik yerleşmeyi ifade eder. Yeni hematopoezin başladığının işareti olarak nötrofil $>500/\text{mm}^3$, trombosit için ise >20.000 ve >50.000 engraftmanları beklenir.

Allojeneik kemik iliği transplantasyonu için, doku uygunluk antijenlerinin tam uyumu aranır. Doku uyumlu kardeş verici bulma şansı %25-30'dur. Periferik kök hücre naklinin avantajları: Hücrelerin kolay toplanması, genel anestezi gerektirmemesi, hematopoietik yapılanmanın

erken olması, hastanede yatış süresi kısılması, kan ve kan ürünleri gereksinimi daha az olması, enfeksiyon riskinin azalması, antibiyotik ve büyüme faktörü kullanımının azalması, tümör hücresi kontaminasyonu riskinin düşük olması şeklinde özetlenebilir. Aferez cihazları ile periferik kök hücreler özel setler aracılığı ile kişinin kanı işlenerek ve cihazın sensörlerinin kök hücreleri tanıyıp, ürün torbasına aktarması esasına dayanır.

Ameliyathane şartlarında sağlıklı donöre genel anestezi verilerek yaklaşık 1 saatte kemik iliğinden kök hücre toplanması işlemi harvest olarak adlandırılır. Uzun zamandır periferik kandan kök hücre toplanması tercih edildiğinden daha nadir endikasyonlarda başvurulmaktadır. Resim 2, 3 ve 4'te harvest (kemik iliği toplanması) işlemi hematologlar ve aferez ekibi tarafından gerçekleştirilmektedir.



Resim 2. Ameliyathane genel anestezi altında donörden kök hücre toplanması işlemi (Harvest).



Resim 3. Ameliyathane kök hücre toplanması, ürünün graft içeriğinin değerlendirilmesi.



Resim 4. Ameliyathanede kemik iliği toplama iğneleri ve ürün için düzenek.

Başarılı kemik iliği nakli için yeterli sayıda hücrenin elde edilmesi gereklidir. Ortalama olarak 6×10^6 CD34+ hücre/kg verilmesi planlanır.

KÖK HÜCRE NAKLİNDE BASAMAKLAR

1. Önceden planlama ve endikasyon
 - I. Mobilizasyon rejimleri (Resim 5)
 - II. Kan ve ilik işlenmesi (Resim 6)
 - III. Graftın kök hücre içeriğinin değerlendirilmesi
 - IV. Kriyoprezervasyonu
 - V. Depolanması
 - VI. Transportasyonu
2. Transplant öncesi hazırlık
3. Hazırlama rejimi uygulanması
4. Transplant (nakil işlemi)
5. Engraftman bekleme evresi
6. Engraftman sonrası düzelme
7. Uzun süreli düzelme ve takip dönemleri olarak incelenmekte



Resim 5. Aferez cihazı ile periferik kandan kök hücrelerin toplanması.



Resim 6. Toplanan kök hücre ürününün kullanılacağı güne kadar saklanması öncesi (dondurularak saklanması) kriyoprotektif ajanlarla muamelesi (teknik işlemler).

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLI

Alıcı ve verici sağlıklıysa, işlemler başlar. Alıcıya sürekli kalabilecek ve kendisini rahatsız etmeyecek uygun bir santral damara (servikal ven ya da subklavyan vene), kalıcı bir kateter yerleştirilir (girişimsel radyoloji işbirliği ile). Gerekirse kan alınabilir, tüm ilaçlar bu yoldan verilebilmektedir.

• Hazırlama rejimi

Yüksek dozda antikanser ilaç verilir. Alıcıda artakalmış kanser hücrelerini öldürmek ve alıcının vücudundaki koruma veya savunma sistemlerini susturmak amaçlı yapılır. Verilen yeni ve sağlıklı kök hücrelerin reddedilmesi önlenir. Kişinin sağlıksız iliğini yok ederek, yeni ve sağlıklı kök hücreler için yerleşme yeri açılır. Hazırlık rejiminde multipl myelomda melfelan - 200 rejimi, lenfomalarda carmustin, etoposid, sitozin-arabinozid ve melfelandan oluşan (BEAM) kombine kemoterapi rejimi standarttır. Akut lösemi hazırlık rejiminde akut myeloid lösemi için busülfan-siklofosamid, akut lenfoblastik lösemide siklofosamid-total vücut ışınlanması ve etoposid kombine kemoterapi rejimlerinden oluşmaktadır.

• Ürün çözündürme

Dondurularak bekletilmiş ürün kullanılacağı gün 37 °C'de su banyosunda çift torba sistemi ile çalışılarak çözündürülür (Resim 7).

Aferez cihazı ile periferik kandan kök hücrelerin toplanması sonrası vericiden toplanan kök hücreler aynı gün veya daha sonra alıcıya damardan verilir.

• Ürün infüzyonu

Hazırlama rejiminden hemen sonra gerçekleşir. Kan transfüzyonu esaslarına göre premedikasyondan (steroid, antihistaminik, parasetamol ve antiemetikten oluşan) 45 dak. sonrasında yaklaşık 1 saatte infüzyon tamamlanır. Bu sürede hasta vital bulguları, kardiyak ritmi monitörize edilir. Nakil sonrası ilk 6 sa. kadar da yakın izlem sürdürülür (Resim 8).



Resim 7. 37 °C’de su banyosunda donmuş ürün çözündürme işlemi.



Resim 8. Kök hücre ürününün hasta başı infüzyonu.

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Kişinin kemik iliği temizse kanser kemik iliğine yayılmamışsa, kendi kök hücreleri toplanır. Kök hücreler doğrudan ilikten ya da dolaşan kandan toplanır. Bu hücreler -80 derecede dondurularak saklanır. Otolog kök hücre naklinin en çok yapıldığı ve standart olarak önerildiği hastalık multipl myelomdur. Daha sonra ise ikinci sıklıkta otolog nakil endikasyonu nüks etmiş ve kemosensitif olduğu gösterilen lenfoma olgularında en sık başvurulmaktadır.

• Otolog periferik kök hücre mobilizasyon rejimleri

Büyüme faktörü ile granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) kullanılması, mobilizasyon amaçlı sitotoksik kemoterapi ve büyüme faktörü desteği ile (siklofosamid-etoposid+GCSF), ya da kemoterapi sonrası toparlanma sırasında büyüme faktörü ile kök hücrelerin toplanması işlemi tamamlanır. Bu işlem %75 olasılıkla başarılı olacaktır. Ancak mobilizasyon başarısızlığı ile karşılaşılabilir. Başarısız hastalarda genelde önceden gördükleri kemoterapi ve radyoterapilerin kök hücre hasarına bağlı mobilizasyon sağlanamamaktadır. Kullanılan

kemoterapilerin içeriği (fludarabin, lenalidomid gibi) önceden bilindiğinde başarısız mobilizasyon öngörülebilir ve böyle hastalar için plerixafor = CXCR4 inhibitörü ilaçlar kullanılması (kök hücre reseptörüne ilaç bağlanarak kök hücrenin açıkta kalması sağlanır) Sağlık Bakanlığında özel endikasyon dışı izinler alınarak başarılı hücre toplamaları sağlanabilmektedir ki böylece nakil şansını hastalar yitirmemiş olmaktadır.

• Otolog periferik kök hücre aferezi zamanı

Aplazi sonrası lökosit $>1.000/\text{mm}^3$ olduğu zaman, periferik kanda mutlak CD34+ hücre sayısı $>20/\mu\text{L}$ olduğunda kök hücreler toplanmaktadır. CD34 sayısı $<10/\mu\text{L}$ olduğunda hiç afereze başlanmamalıdır.

• Kök hücre kreoprezervasyonu = dondurularak saklanması

Kriyoprotektif ajanlar iki tiptir:

1. İntraselüler ajanlar

I. Gliserol

II. Dimetilsulfoksit (DMSO)

2. Ekstraselüler ajan

I. HES (Hidroksietil starch)

Kök hücreleri için en uygun ısı, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ile $-175\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Kriyoprezerve edilen ve sonra çözülen kök hücrelerin canlılığı (viyabilite) % olarak en az %75'in üzerinde olmalı, optimal değer %95'dir.

KÖK HÜCRE KRIYOPREZERVASYONU YÖNTEMLERİ

1. %20 DMSO + otolog plazma

2. %5 DMSO + %6 HES

3. %8 (DMSO+HES)

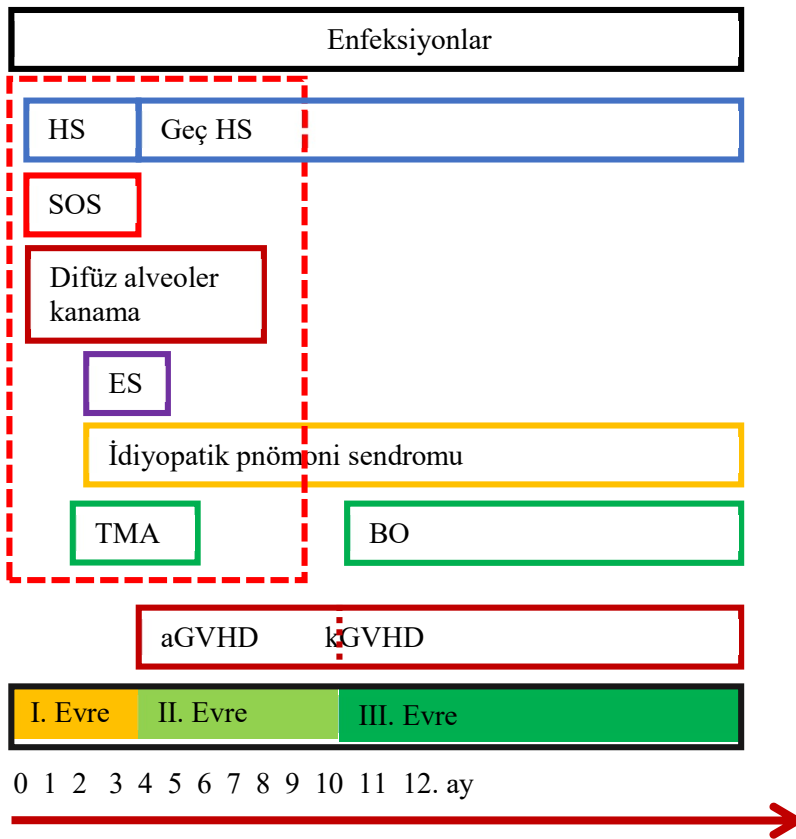
Her merkez kendi deneyimine göre kök hücreleri dondurmak amaçlı yukarıdaki protokollerden birini seçerek kullanmaktadır.

Otolog nakil için; otolog nakilde ayrı ve özel bir ünite mecburiyeti yoktur, kemik iliği ünitesi dışında, tek kişilik bir odada yapılabilir. Yine, temizliğe aşırı özen gösterilir. Vücut temizliği; ağızı, dişler, cilt, iğne ve kateterlerin giriş yerleri, el temizliği temel koşullardır. Otolog nakilde akut graft versus host hastalığı (aGVHD) ve kronik graft versus host hastalığı (kGVHD) görülmez. Beyaz kan hücreleri ve trombositler daha çabuk düzelir, yani engraftman (yerleşme) daha çabuk ve az sorunlu olur. Bu tip nakilde, allojeneik nakildeki kadar büyük sorunlar yaşanmaz. Genellikle, 14-15. gün yeni ilik yerine yerleşip, çalışmaya başlar. Bu süre çok daha uzun olabilir. 4-5 hafta üniteye kalmak gerekebilir. Normal koşullarda, kişi 1.5 ayda hastaneden taburcu olabilir. Tedavi uzun sürebilir. Çeşitli ciddi sorunlar yaşanabilir. Beklenti dışı bazı sorunlar da çıkabilir. Hastalık tekrarlayabilir. İşyeri ve yaşadığı şehri değiştirmek gerekebilir. Sık sık kontrole gelmek, belli aralıklarla kan tahlilleri, kemik iliği kontrolleri yaptırılmalıdır. Bu aralıklar önceden tahmin edilen sürelerden kısa olabilir. Yukarıdaki işlemler, her zaman yolunda gitmeyebilir!. Filmlerde veya basında yer aldığı gibi kolay bir işlem değildir. Özellikle,

nakil sonrası günler, aylar çok naziktir ve kısa veya uzun dönemli, çok ciddi sorunlar oluşabilir, nakil işlemi ölümlerle bitebilir.

TRANSPLANTASYONUN ERKEN VE GEÇ ETKİLERİ

Nakil sonrası erken olarak adlandırılan komplikasyonlar ilk 100 gün içinde olanlardır. İlk 100 günden sonraki etkiler kronik ve geç dönem olarak adlandırılır (Şekil 1). Hastalar aGVHD koruma amaçlı profilaksi alırlar. Profilaksi rejimi çoğu merkezde standart olarak siklosporin+metotreksat tan oluşmaktadır. En az 6 ay süreyle çoğu hasta almaktadır. Bazı durumlarda bu süre uzatılabilmektedir.



Şekil 1. Kemik iliği nakli sonrası erken ve geç komplikasyonlar.

HS: hemorajik sistit, SOS: sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, ES: engraftman sendromu, TMA: trombotik mikroanjyopati, BO: bronşiyolitıs obliterans, aGVHD: akut graft versus host hastalığı, kGVHD: kronik graft versus host hastalığı.

• Akut ve kronik GVHD

%40 aGVHD, %60 kGVHD olarak karşımıza çıkmaktadır. Grade I-II olanlar tedaviyle kolay yönetilebilirken, grade III-IV toksisiteler hayatı tehdit etmektedir. Tedaviye hızla başlanması steroide cevap değerlendirmesinin de 3. gün, 5. gün ve 7. günde alınması önemlidir. Cilt, karaciğer ve gastrointestinal semptomlarla derecelendirilmektedir. Ciltte ortaya çıkan yeni lezyonların % olarak kapladığı alanın %50'nin üzerinde olması grade 3-4 toksiteye doğru gidildiğini belirtir.

kGVHD, allojeneik nakil sonrası yaşayan hastalarda yaşam kalitesi ve toplam sonuçların saptanması önemlidir. kGVHD'nin standart başlangıç tedavisi kortikosteroidlerin uzun süre

kullanımı ve kalsinörin inhibitörleridir ve uzun süreli toksiteye ve sınırlı etkiye rağmen son 3 dekaddır değişmemiştir. kGVHD'nin patofizyolojisinin anlaşılması, prednizonun tedavinin ana ilacı olması 2001'de Vogelsang'ın 'how I treat' makalesinde tanımlanmıştır. Son tedavi seçenekleri, steoid dirençli hastalıkta sınırlı etki göstermiştir ve rehber olacak tedavi kararlarını gösteren veriler zorlu ve kıttır. Daha etkili ve az toksik tedavilere ihtiyaç vardır. kGVHD tedavisinin hedefi yıkıcı immün bozulmayı durdurmak, semptomları yatıştırmak ve geri dönüşümsüz sakatlık/ölüme yol açabilen hastalık ilerleyişinden korumaktır. Yaklaşık kGVHD'li hastaların %50-60'ı başlangıç sistemik tedavisinden sonra 2 yıl içinde ikincil tedavilere ihtiyaç göstermektedir. İkincil tedaviler genellikle, klinik bulgular önceki tutulan organda ilerlediğinde ya da yeni organ tutulumu olduğunda 1 ay içinde ilerlediğinde gereklidir. Klinik tanı için minimal kriterler, klinik bulguların şiddetinin skorlanması, etkilenen organlar, tedavi endikasyonları belirlendi. Tedaviye cevap, hastalık progresyonunun izlemi, klinik çalışmalara yol gösterici veriler elde edildi. Kronik hastalık ve yaşam kalitesi için multidisipliner takım çalışması gerektirmektedir. kGVHD erken tanınmasının önemi, başlangıç tanısı, başlangıç tedavisine cevabın izlenmesi, komplikasyonlar ve sakatlıklardan korunma önemlidir. GVHD tedavisinin uzun süreli hedefi immünolojik toleransın gelişimidir ki, hastalık bulgularının klinik alevlenmesi, nüks olmaksızın bütün immünsüpresif tedavinin başarılı bir şekilde kesilebilmesinin sağlanmasıdır.

– **Tedavi cevabı değerlendirimi**

Tedavinin 2. haftası içinde iyileşme varsa veya stabilse mevcut tedaviye devam edilir. Ancak, 2. haftada progresyon varsa, 4-6 haftada cevap yetersizse dirençli hastalık düşünülüp tedavi değiştirilmelidir. Üç aylık aralıklarla ölçümler değerlendirilmelidir. Tedavide ne zaman majör değişiklikler yapılacağı, tam cevap, kısmi cevap ya da progresyon olarak adlandırılıp değerlendirilebilir.

• **Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu**

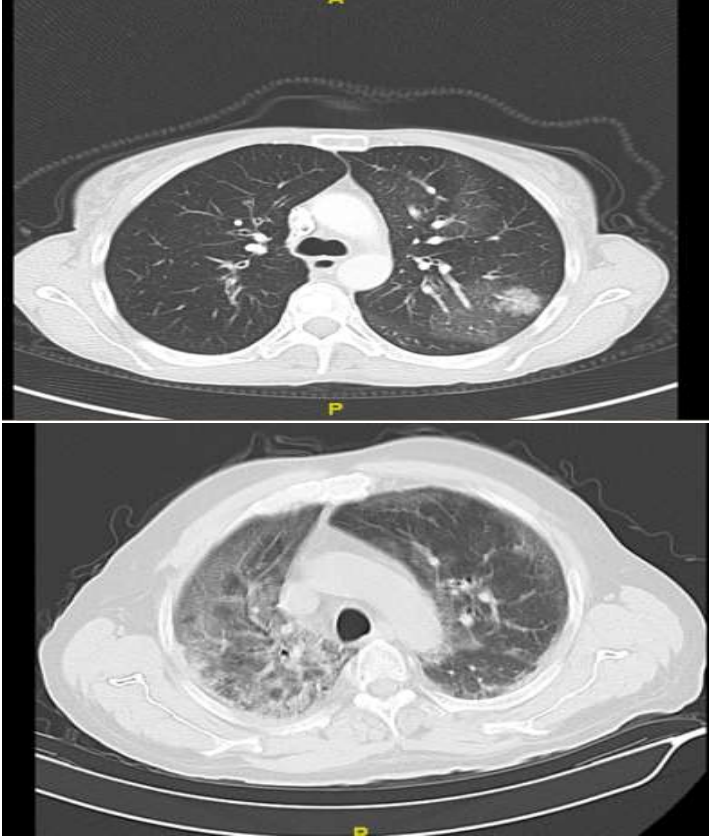
Eski adıyla venooklüzif hastalığıdır (VOD). İlk 21 gün içinde ortaya çıkan komplikasyonlardandır. Sağ üst kadranda ağrı, kilo artışı (%2 ve üzeri) ve bilirubinlerde artış (2 mg/dL üzerine çıkması). Seattle ve Baltimore kriterleri olarak adlandırılır.

• **Enfeksiyonlar**

Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar; erken ya da geç her iki süreçte de izlenebilmektedir (Resim 9).

• **Akciğer komplikasyonları**

Pnömoni, bronşitis obliterans organize pnömoni (BOOP), pulmoner GVHD olarak da adlandırılır (Resim 9).



Resim 9. Akciğerde enfeksiyon bulguları (Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

- **Dermatolojik**

Lezyonlar Resim 10'da verilmiştir. Oral komplikasyonlar (kuru göz) görülebilir.



Resim 10. Akut graft versus hastalığı el ve ayaklardan başlayan cilt lezyonları.

- **Hemorajik sistit**

Erken ilk 30 gün, geç 30 günden sonra görülür. İlk 30 gün içindekiler hazırlık rejimindeki siklofosfamid ilişkili iken, ilk 30 günden sonrakiler BK virüse bağlı ortaya çıkmaktadır.

- **Graft yetmezliği**

- **Kan grup uyumsuzluğu ve hemolitik komplikasyonlar**

TRANSPLANTASYONUN ERKEN VE GEÇ DÖNEM

• Erken dönem (ilk 100 gün)

Nakil sonrası erken dönemde, mukokütanöz bariyerlerin bozulması, santral venöz kateterler (%30 bakteriyel), cilt florası, *S. epidermidis*, koagülaz negatif stafilocoklar, orofarenks, gastrointestinal sistem, (*S. viridans*, enterobacter, gram negatifler) problem oluşturmaktadır.

Enfeksiyonlara yatkınlık dönemleri;

– **Preengraftman (15-45 günler):** Mukozal hasar, nötropeni, gastrointestinal sistem mukoza hasarı/bakteriyel translokasyonlar, İV kateter enfeksiyonu.

– **Postengraftman (15-45-100. gün):** GVHD-tedavideki immünsüpresif ajanlar, bakteri azalır, en sık virüsler artmaktadır. Herpes simplex virüs, *P. Jiroveci*, aspergillus sorun olabilmektedir.

• Geç dönem (100. gün sonrası)

Kronik GVHD, immünsüpresyon, hipogammaglobulinemiler, kapsüllü bakteriler (*S. pnömonia*), viral, fungal, *M. tuberculosis* etken olabilmektedir. Antibakteriyel profilaksi, allojeneik 0. gün başlanıp, nötropeniden çıkana kadar ve ilk febril nötropeni atağına kadar siprofloksasin 500 mg 1x1/gün (nötropeni süresi >7 gün, kinolon profilaksisi) uygulanmaktadır.

• Transplantasyonun geç etkileri

Geç etkiler; solunum sistemine olan saldırı bronşiyolitis obliterans, sekonder maligniteler, kasiskelet disfonksiyonları, nörolojik komplikasyonlar, oftalmik, kuru göz, bronşiyolitis obliterans, endokrin komplikasyonlar ve oral komplikasyonlar yönünden hastalar izlenmektedir.

SPESİFİK ALANLARIN EK TEDAVİSİ

• Cilt

Ciltte kuruluk ve pul pul dökülme en yaygın rastlanan bulgudur. Cildin bu şekilde incilmesi ülserasyonlara ve sklerozis ile iyileşmeye neden olmaktadır. Merhem ve kremler sıklıkla kullanılır ve özel saunalar kuru cildi olanlara yardımcı olabilmektedir (topikal steroidler, topikal takrolimus gibi). Cildin bu alanlarının mikroplarla enfeksiyonuna dikkat edilmelidir. Hastalar güneş koruyucu kullanmaya teşvik edilmelidir. Dermatolog tarafından yıllık cilt muayenesi, şüpheli lezyonlardan deri biyopsisi uygun olacaktır.

• Ağız

Ağız ve diş hijyeni önemlidir. Topikal floridler koruyucu bakımda tercih edilmelidir. Herpes simplex, human papilloma virüs, candida ve diğer fungal ajanlar tedavi başlamadan önce dışlanmalıdır. Topikal steroidler (clobetasol) GVHD nedeniyle olan lökoplaki ya da ülserasyon alanlarında yardımcıdır. Suni tükrük kullanılabilir, fakat çoğu hasta sık su içmeyi ve yanlarında şişe taşımayı tercih etmektedir. Dirençli hastalarda ya da yeni ağız lezyonlarında nakilden 3 ay sonra olan lezyonlarda ağız boşluğunu tutan ikincil kanserler için de değerlendirilmelidir. Ağız hareketlerini arttırıcı germe egzersizleri de yararlı bulunmaktadır.

- **Gözler**

Kuru göz, ışıktan rahatsız olma ve ağrı ile sonuçlanarak çok rahatsızlık verebilmektedir. Güneş gözlükleri yardımcıdır. Gözyaşı üreten hastalar için gözyaşı kanalı tıkaçları, lazerle kanalın kapatılması yaklaşımları birer seçenek olabilir. Koruyucusuz suni gözyaşları nem için steroid ve topikal takrolimus ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Daha yeni olarak hava geçiren skleral lensler şiddetli vakalarda şikayetleri azaltabilmektedir. İnfeksiyöz keratit gibi tablolarla da karşılaşılabilir.

- **Vajina**

Vajinal kuruluk özellikle östrojen yetersiz olduğunda yaygın bir problemdir. Özel sorularla seksüel sorunlar çözülmeye çalışılmalıdır. Vajinal darlık genişleticilere ihtiyaç gösterebilir. Erkenden bir jinekolog ile görüşürmek ve topikal steroidler ve östrojen ile müdahale uygun olacaktır.

- **Gastrointestinal**

Yutma güçlüğü ve özofajiyal darlıklar olabilir. Darlıklar için mekanik dilatasyon gerebilir. Diyareli hastalarda clostridium toksini, cmv kültürü ve endoskopik değerlendirim standart olarak yapılmalıdır. GVHD'dan çok pankreatik yetersizlik nedeniyle diyareler de olabilir, bu durumda pankreatik enzimlerle yerine koyma düşünülür. Malnutrisyonlu hastalarda bir diyet uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir.

- **Akciğerler**

Akciğer tutulumlu hastalarda; oksijen, bronkodilatatör, inhale kortikosteroidler ve pulmoner rehabilitasyon programı yararlı olabilmektedir.

- **Kas-iskelet**

kGVHD'li hastalarda eklem kontraktürleri, şişme, kas atrofisi ve güçsüzlük gelişebilir. Kas güçsüzlüğü ve hareket açıklığı değerlendirmesi için düzenli fizyoterapist değerlendirmesine ihtiyaç vardır.

- **Endokrin**

kGVHD'li hastalar hızlanmış kemik kaybı için değerlendirilmelidir.

- **İmmünolojik**

kGVHD'de immün fonksiyonlar bozulmuştur, potansiyel enfeksiyonlar için dikkatli olunmalı, fonksiyonel aspleni için kapsüllü organizmalara karşı penisilin profilaksisi, ateş gelişen hastalarda empirik antibiyotik başlanmalıdır.

KRONİK GVHD İLE BİRLİKTE GRAFT VERSUS LÖSEMİ ETKİSİ

kGVHD hematopoetik kök hücre naklinden sonra tekrarlayan malignite riskini azaltmaktadır. kGVHD gelişen malignitenin tekrarlama riski yüksek hastalarda immüsupresyonun yoğunluğunun zayıflatılıp zayıflatılmayacağı konusu önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu soruya klinik çalışmalarla cevap alınmamaktadır fakat çeşitli gözlemler

bununla ilgilidir. Birincisi, kGVHD relaps dışı mortaliteyi arttırmaktadır. Relaps dışı mortalite riski ile malignitenin tekrarlaması arasındaki risk dengelenmektedir. İkincisi, önceden GVHD 1 olmayan hastalarda malignitenin sonraki tekrarlama riski immünsüpresyonun kesilmesi ile azalmaktadır. Önceden GVHD'si olanlarda ise bu risk azalmamaktadır. Sınırlı (hafif) kGVHD olan hastalarda tedavisiz bile iyi prognoz varken, yaygın (orta-şiddetli) çok sayıda organ tutulumlu GVHD'de uzun süreli sonuçlar kötüdür.

KEMİK İLİĞİ PLASTİSİTESİ

Bazı hücre dizilerini oluşturmaya programlanmış olan kök hücre bir diğer kök hücreye değişebilir ki bu duruma kemik iliği plastisitesi denilmektedir. Kemik iliği kök hücresi; endotelyal hücrelere, kan hücrelerine, kıkırdak, kemik, yağ hücreleri, kalp kası, iskelet kası, nöronlar, deri, gastrointestinal kanal hücreleri, timüs ve pulmoner epitelial hücrelere dönüşebilmektedir. Bu durumun gözlenmesi tıbbın birçok alanında kök hücre uygulamalarının başlamasına yol açmış ve heyecan yaratmıştır.

• Göbek kordonu kök hücreleri

İlk olarak 1974'te kordon kanının hematopoetik kök hücre açısından zengin olduğu gösterilmiştir. İlk nakil 1988'de Fanconi aplastik anemili bir hastaya uygulanmış ve günümüze kadar olgu nakilden 20 yıl sonrasında sağlıklı ve tam kimerik olarak yaşamına devam etmekte olduğu bilinmektedir. Kordon kanı transplantasyonu için birden fazla kord kanı ünitesinin kullanımı ile aynı anda yapılan nakillerdir. Kullanım alanları genellikle allojeneik kullanıma uygundur. Otolog kullanımı konusunda toplumu gerçekçi olmayan tehlike ve tedavi ümitleri ile yönlendirmeye çalışan reklam girişimleri olmaktadır. Kordon kanlarının akraba dışı kullanım amacıyla saklanması teşvik edilmelidir. Bir kişinin kendi korduna gereksinim duyma olasılığı 1/500 ile 1/200.000 arasında olup, bireylerin kendi kord kanlarını saklamaya almaları önerilmez. Ancak aile bireyleri arasında allojeneik kök hücre nakli ile tedavi edilebilir hastalık varsa ve HLA uyumu sağlandığı takdirde kordon kanı saklanabilir.

• Mezenşimal kök hücre (MKH)

Transplantasyon, rejeneratif tıp, otoimmün hastalıklar alanlarında kullanılabilir. İmmünsüpresif etkiye sahiptir ve doku uyumuna gerek yoktur. Mezenşimal kök hücreleri; hematopoetik kök hücrenin stromaya tutunması, çeşitli sekreter faktörlerin salınımı ile mümkün olmaktadır. Olgun hücreye farklılaşarak mikroçevre için önemlidirler. Kemik iliği dışında birçok dokuda bulunmakta, konnektif dokunun ana hücreleridir. Yağ, kemik, kıkırdak, kas, tendon, ligament gibi hücrelere farklılaşabilmekte ve tamire katkıda bulunmaktadır.

Pratikte mezenşimal kök hücreler; transplantasyonda ve GVHD tedavisinde immünsüpresif özellikleri ile kullanılmaktadır. Rejeneratif tıp alanında; -yaygın kırıklar olan bir hastada MKH'lerin osteoblasta dönüşmesi, -ağır karaciğer hasarında MKH'den hepatosit gelişmesi, -antiinflamatuvar, immünmodulator özellikleri ile hasarlı dokuların tamirine katkıda bulunması -otoimmün hastalıklarda-immünsüpresif, doku uyumuna gerek olmaması ile önemli özelliklere sahiptirler.

Sonuç olarak; 21. yüzyılda transplantasyon alanında gelişmeler ile mini-transplant, mezenkimal stem hücre kullanımı, hücresel tedavi ürünleri, kordon kanı bankaları, ex-vivo stem hücre

ekspansiyonu ve gen-modifikasyonlu stem hücre tedavilerinin gündeme geleceği düşünülmektedir.

Bu derlemede güncel durum özetlenirken, ülkemiz ve merkezimizdeki gelişmeler de paylaşılacaktır. Standart yaklaşım olarak kök hücre nakli endikasyonları, hazırlık rejimi tedavileri, GVHD profilaksisi, kök hücre kaynağının periferik kan mı, kemik iliği mi hatta gereğinde kordon kanı mı olacağına karar verilmelidir. Allojeneik kök hücre naklinin en uygun tedavi seçeneği olduğu hastalarda doku grubu uygun kardeş ilk tercih edilendir. Verici-alıcı arasındaki her HLA antijen uyumsuzluğunun allonakil başarısını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu tercihe uygun verici olmadığında HLA dokuları tam uyumlu akraba dışı nakiller, 1-2 uyumsuzlukla yapılabilen nakiller, yarı uyumlu aile içi (haploidantik) nakiller de gündeme gelebilmektedir. Yaş faktörü kemik iliği nakli için engel olmamakla birlikte allojeneik nakillerde 55 yaş altı, otolog nakillerde 65 yaş altı daha uygun yaşlar olmaktadır. Yine de hazırlık rejimi doz yoğunluğu azaltılarak (RIC) ile yaşlı ya da organ toksisitesi olan hastalarda başka birinden yapılabilecek kök hücre nakli küratif bir seçenek gündeme getirilebilir.

Bilindiği gibi ülkemizde hematopoetik kök hücre nakli sayısı giderek artmakta ve buna ek olarak akraba dışı nakil ve haploidantik nakil (yarı uyumlulukla yapılan) uygulamaları tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde 2008 yılında 30 kök hücre nakli merkezi (9 pediatrik, 21 erişkin) bulunmaktayken, bu sayı 2017 yılında 84'e (27 pediatri, 57 erişkin) ulaşmıştır. Merkez sayısının artmasına paralel olarak ülkemizde yapılan HKHN işlemleri de artmıştır.

Doku grubu uygun kardeş bulunamadığında ise akraba dışı gönüllü vericiler, aile içi yarı uyumlu vericiler ve kordon kanı ile nakiller alternatif seçenekleri oluşturur. Dünya kemik iliği vericileri adı verilen uluslararası gönüllü verici havuzu, bir hasta için uygun vericinin yalnızca kendi ülkesindeki gönüllü vericiler arasından değil, dünyadaki tüm gönüllü vericiler arasından aranması olanağını sağlar. Bu bankaya 52 ülkeden, 76 kemik iliği bankasından 32 milyon gönüllü verici kayıtlıdır. Kemik iliği bankasının amacı hastalara en uygun verici adayını en kısa sürede bulmaktır. Türkiyedeki kemik iliği bankacılığı 2015 yılına kadar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 1999 yılında TRİS, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006 yılında TRAN olarak iki banka tarafından yürütülmüş ve 43.903 gönüllü verici sayısına ulaşılmıştır. Hem gönüllü sayısını arttırabilmek hem de sistemin daha etkin ve verimli çalışabilmesini sağlamak amacı ile Türkiye Kök Hücre Koordinasyon merkezi (TÜRKÖK), Sağlık Bakanlığı bünyesinde 1 Nisan 2015 tarihinde faaliyete geçmiştir. Kök hücre bağışı konusunda bilgilendirilmiş ve gönüllü olduğunu beyan etmiş, verici olmasına engel olmayan 18-50 yaş TÜRKÖK'e gönüllü olarak kabul edilmektedir. TÜRKÖK Nisan 2016 da BMDW, Haziran 2017 de WMDA (The World Marrow Donor Assesment) üyesi olarak uluslararası çalışan bir banka haline gelmiştir. Vericinin nakil için hazırlığı, kök hücrelerin toplanması için gerekli koordinasyonun sağlanması TÜRKÖK aracılığı ile olmaktadır. Nakil ekibi ya da hasta ile ilgili olmayan bir merkezde doktor tarafından uygun bulunursa ürün toplanır, kurye aracılığı ile hastanın nakil merkezine ulaştırılır. Vericinin hücresel ürün toplama merkezine transferi, vericinin sağlıklı olup olmadığının değerlendirilmesi, tüm tetkikleri, konsültasyonlar, hücresel ürün toplama ve işlemedeki tüm giderler, hücresel ürünün kemik iliği merkezine transferi Sağlık Bakanlığı tarafından karşılanmaktadır. Bu süreçte vericiye Bakanlığın yetkilendirdiği bir personel de eşlik etmektedir. Hasta ve bağışçının kimlik bilgileri gizli tutulmaktadır. Bu amaçla Üniversitemizde Bursa'lı gönüllü verici doku grubu ile ülkemizde herhangi bir hasta ile eşleştiğinde

merkezimizde kök hücre nakli öncesi sağlıklı verici değerlendirilip, nakile uygun bulunduğunda kök hücre ürün toplama işlemi gerçekleştirilmektedir.

Son 6 yılda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök hücre nakli ünitesinde 5 gün boyunca her bir vericiye G-CSF ciltaltı aşı uygulaması ile Bursa'dan 150 sağlıklı gönüllü verici hazırlanıp, kök hücre ürünü elde edilip, kurye ile nakil yapılacağı şehre ulaştırılması sağlanmış ve ülkemizde hastanın bulunduğu şehre yollanarak nakil gerçekleştirilmesine katkı yapılmıştır. Şu an mevcut sağlıklı gönüllü vericilerin de hazırlık işlemleri sürmektedir.

Otolog nakil, hastanın kendi kök hücrelerinin elde edilmesi, saklanması ve hastaya yüksek doz myeloablantif tedavi verildikten sonra reinfüzyonudur. Otolog nakilde GVHD riski yoktur; multipl myelom ve lenfoma gibi hematolojik hastalıklarda tedavide önemli bir seçenektir. Multipl myelomda 1. basamak tedavide yer bulurken, lenfomalarda kemosensitif relaps hastalıkta çok önemli bir yere sahiptir. Merkezimizde ilk hematopoetik kök hücre nakli Ağustos 2009 yılında ruhsat alındıktan sonra otolog nakil olarak gerçekleşmiştir (Resim 11-12).



Resim 11. Merkezimizde ilk otolog kemik iliği nakli multipl myelom olgusu.



Resim 12. Merkezimizde ilk mobilizasyon işlemi sırasında aferez cihazı ile ürün hazırlanması.

İlk allojeneik nakil ise Haziran 2011'de yapılmıştır. Her yıl artan sayıda nakil aktivitesi sürmektedir. Haziran 2021 itibarı ile merkezimizde 490 nakil gerçekleşmiştir. Bu nakillerin 135'i allojeneik, 355'i otolog nakildir. Allojeneik nakiller: AML, ALL çoğunluk hastayı içermektedir. Daha nadir olarak da ağır aplastik anemi, multipl myelom, kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik myeloid lösemi (KML), myelodisplastik sendrom (MDS) tanıları şeklinde dağılmıştır. Otolog nakiller ise: Multipl myelom başta olmak üzere, lenfoma olgularını kapsamaktadır. Hem allojeneik hem otolog nakiller hepafiltreli 8 yataklı kemik iliği nakil ünitemizde uygulanmaktadır. HLA tam uyumlu kardeşten yapılan allojeneik nakiller ve otolog nakil aktivitesi yılda merkezimizde yaklaşık 50 sayısına ulaşmaktadır. Nakil sonrası izlemler bu olgularda ilk 100 gün ve sonrası kritik öneme sahiptir. Erken ve geç etkiler için immünsüpresif kullanılan olgular için ilaç düzeyleri, sitomegao virüs (CMV) DNA izlemleri, hemorajik sistit, antibakteriyel profilaksi, anti viral ve antifungal profilaksi, febril nötropeni atakları, GVHD takibi ve yönetimi, engraftman izlemleri, kimerizm sonuçları, kan grubu dönüşümleri araya girebilen enfeksiyonların yönetimi, immünsüpresiflerin kesilmesi sonrası aşı şemalarının düzenlenmesi, nüks durumunda yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesi gibi erken ve geç yan etkiler açısından ilk 1 yıl çok dinamik olarak izlenmektedirler (Resim 13, 14 ve 15). Sonraki yıllarda geç etkiler, ikincil malignite için 2-3 aylık aralarla transplant poliklinik izlemlerinde kalmaktadırlar. Günümüzde otolog HKHT'nun mortalitesi %5'in altında görülürken, allojeneik HKHT'nun mortalitesi %10-40 arası değişmektedir.



Resim 13. Kemik iliği nakil ünitesinde hepa filtreli odalarda günlük hasta viziti.

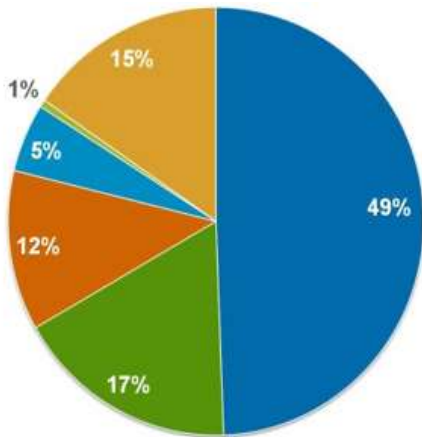


Resim 14. Kemik iliği nakil polikliniğinde hastaların rutin muayeneleri ve yakın izlemleri.



Resim 15. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi, 6. katta, 8 hepa filtreli oda ile hizmet vermektedir (günlük ziyaret öncesi transplanta ekibi).

HLA tam uyumlu kardeşten yapılan nakiller sonrası ölüm nedenleri en sık primer hastalık ve daha sonra da GVHD komplikasyonları olarak izlenmektedir (Resim 16) . Otolog nakillerde ise ölüm nedeni primer hastalık nüksü ilk sırayı almaktadır.



Resim 16. 2010-2011 yılları HLA tam uyumlu kardeş nakiller sonrası ölüm nedenleri (%49 primer hastalık, %17 GVHD, %12 enfeksiyon, %5 organ yetmezliği, %1 ikincil maligniteler, %15 diğerleri) (CIBMTR verisi).

SONUÇ

Sonuç olarak; Türkiye'deki nakil sayısı tüm dünyada olduğu gibi artmaktadır. Bu hızlı gelişmenin en önemli nedeni nakil endikasyonlarının daha net tanımlanmış olması, nakil sonrası destek ve bakım tedavilerindeki iyileşmeler, yeni nakil tiplerinin ve ilaçların kullanılmaya başlanması ile artan bilgi birikimi, kemik iliği naklinden elde edilen olumlu sonuçlardır ve bu süreç oldukça dinamikdir. Destek tedavilerdeki önemli gelişmeler allogeneik HKHT'ü daha güvenli kılmıştır. Doğru hastaya doğru zamanda, doğru adımlarla nakil yapılması esas olmaktadır.

Not: Bu ders notları hazırlanırken 2017 yılında Türkiye klinikleri dergisinde yayınlanan kaynaklarımda da yer alan derlemeden de yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 4th ed. 2009:1–1718.
2. Arat M. Engrafman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. Türk Hematol Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. 2004;Kan ve Kem(4):107-14.
3. Arslan Ö, Moog R. Periferik kan kök hücrelerinin mobilizasyonu ve geniş hacim lökoferez ile toplanması. İç: Özcan M, Akpek G, eds. Hematolog Kemik İliği Transplantasyonu. 2011;1(1):33-42.
4. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122(4):491-8.
5. Bektaş M. HLA doku grupları değerlendirimindeki ana özellikler, akraba dışı verici taraması ve uygun uygun verici seçiminde uyulması gereken hususlar. Hematolog. 2011;1.1:22-32.
6. Bosi A, Bartolozzi B, Guidi S. Allogeneic stem cell transplantation. Transplant Proc. 2005;37(6):2667-9.
7. Chao NJ. Survival, quality-of-life, and late complications after hematopoietic cell transplantation in adults [Internet]. UpToDate Jul 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/survival-quality-of-life-and-late-complications-after-hematopoietic-cell-transplantation-in-adults>.
8. Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol. 2019;9(September):1-10.
9. Demirer T, Dean Buckner C, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. Stem Cells. 1996;14(1):106-16.
10. Dufour C, Carreras E, Mohty M, et al. The EBMT Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2018:688.
11. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015;125(4):606-15.
12. Haşçuhadar M. Hematopoetik kök hücre nakli. İç: Ozsan GH, ed. Hematolog. TÜRKÖK. Şubat 2019.

13. Hübel K. Mobilization and collection of HSC. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. The EBMT Handbook. 2019:117-122. doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5.
14. Koc S, Leisenning W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100(1):1380-4.
15. Negrin RS. Early complications of hematopoietic cell transplantation [Internet]. UpToDate Jul 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/early-complications-of-hematopoietic-cell-transplantation>.
16. Özkocaman V. Kronik Graft Versus Host Hastalığı Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2017;10(4):228-233.
17. Statistic search 8 match service. Number of donor and cord blood unit per organization in the global database [Internet] [erişim 26 Mart 2018]. <http://www.wmda.com>.
18. Thomas ED. A history of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum F, Forman S, Negrin R, Blume K, eds. *Thomas Hematopoietic cell transplantation*. 4th ed. 2009:3-7.
19. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
20. Tombuloğlu M. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası geç yan etkiler. Hematopoetik kök hücre nakli. İç: Özsan H, Özcan M, eds. *Hematolog 2019*. Galenos yayınevi; 2019:203-10.
21. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97:1196-201.
22. Zeiser R. Treatment of chronic graft-versus-host disease [Internet]. UpToDate Sep 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Eylül 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-graft-versus-host-disease>.

ROMATOLOJİ

133. BÖLÜM

KOLLAGEN DOKU HASTALIKLARI

Dr. Zeynep Yılmaz Bozkurt, Dr. Ediz Dalkılıç

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nedeni bilinmeyen, kronik, otoimmün, birden fazla organ ve sistemi tutabilen bir bağ dokusu hastalığıdır. Klinikte ateş, eklem bulguları, eritemli cilt döküntüleri, santral sinir sistemi, akciğer ve böbrek gibi farklı organ ve sistemlerin etkilenmesine bağlı gelişen semptomlar gösteren bir hastalıktır. Hastalar çoğunlukla ateş, halsizlik, kilo kaybı ve kas ağrıları gibi belirgin olmayan şikayetlerle veya organ ve sistem tutumlarına bağlı spesifik semptomlarla başvurabilir.

• Epidemiyoloji

SLE sıklığı değerlendirilen popülasyona ve hasta grubunun özelliklerine göre değişiklik gösterse de sıklığı 150-400/1.000.000 olduğu saptanmıştır. Hastalık günümüzde daha erken tanı alabildiği için sıklığının arttığı görülmektedir. Siyah ırkta, beyazlara göre 3-4 kat, kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla görülür. Ayrıca kadınlarda özellikle doğurganlık döneminde daha sık ortaya çıkar. Hastaların başlangıç yaşı %65-70 oranında 16-55 yaş arasındadır. 15-35 yaş sıklıkla hastalığın başlangıç yaş aralığıdır. Yaş ilerledikçe özellikle 50 yaş ve üstünde hastalık daha nadir görülür.

• Etiyopatogenez

Hastalığın kesin nedeni bulunamamıştır. SLE patojenezinde genetik faktörler ve çevresel etkenlerle birlikte enfeksiyonlar, UV ışınları (fotosensivite tetikleyebilmektedir.), hormonlar ve bazı ilaçlarında önemli rolleri bulunmaktadır. Etiyoloji tam bilinmemekle beraber, humoral ve hücrel immünite bozuklukları ve immün regülasyon bozukluğu ile ilgili bulgular kısmen bilinmektedir. SLE'nin genel patolojik özelliği vasküler ve inflamasyon anormallikleri ile immün kompleks depolanmasıdır.

• Klinik bulgular

SLE kronik bir hastalıktır. Aktive olduğu ve remisyona girdiği dönemler olup, hastalığın başlangıç ve seyri hastalarda farklılık gösterir.

– **Konstitüsyonel semptomlar:** Ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi genel şikayetler hastalığın başlangıç dönemi ve aktif olduğu dönemlerinde belirgindir. Hastalarda %80 oranında ateş görülür ve çoğunlukla hastalık aktivasyonunu gösterir.

– **Musküler ve iskelet sistemi tutulumu:** Eklem bulguları çoğunlukla simetrik, dönem dönem ortaya çıkan, poliartiküler çevre doku şişkinliği ile birlikte görülür ve genellikle artralji şeklindedir. Eklem tutulumu %85-90 oranında ilk bulgudur. Poliartrit daha az siktir, genellikle simetrik olarak proksimal interfalangiyal, metakarpofalangiyal eklemler, ayak bilekleri, el

bilekleri ve dirsekler etkilenir. Genellikle noneroziftir deformite yapmaz. Bazı hastalarda eklem çevresindeki ligaman ve tendonların gevşekliği nedeniyle romatoid artrit hastalarının el deformitesine benzer şekilde deformite görülebilir. Elle kolaylıkla düzeltilebilir, eklemde erozyon yoktur (Jaccoud artropatisi). Miyalji tanıda %30-35 oranında bulunur ve ağrılı eklemlerdeki kaslar etkilenir.

– **Mukokutanöz tutulumu:** Cilt lezyonları, eklem bulgularından sonra yaklaşık %85 oranla en sık görülen bulgulardır. Akut, subakut, kronik olmak üzere üçe ayrılır. En tipik cilt lezyonu akut kutanöz lupusun bir örneği olan malar raştır. Yüz, yanak ve burun kenarlarında görülen açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar değişen eritemli bir döküntüdür. Şekli kelebeğe benzeyen görüntüsü nedeniyle kelebek (butterfly) raş da denilir. Genellikle akut oluşur, ödem ve kaşıntı da olabilir. Güneş duyarlılığı (fotosensitivite) hastalarda %55-60 oranında görülür. UV ışınlar, cilt lezyonlarında artma ve beraberinde sistemik semptomlarda artışa neden olabilir. Hastaların güneşten korunmasında fayda vardır. SLE'nin diğer semptomları olmadan da yalnız cilt lezyonu olarak oluşabilen diskoid lezyon, SLE kliniğinde %10-15 oranında görülür. Kronik bir cilt bulgusudur. Diskoid lezyonlar, en sık zigomatik bölgede olmak üzere yüz ve baş boyun bölgesinde, saçlı deride ve dış kulak bölgesinde bir veya birden fazla lezyon olarak görülebilir. Mukozal ülserler en sık ağız içinde bulunur. Alopesi, SLE'de sık görülmektedir, yaygın veya yama tipinde olabilir. Raynaud fenomeni, telenjektazi ve tırnak çevresi ödemi diğer cilt bulguları arasındadır.

– **Pulmoner tutulum:** SLE'de plevra, perikard ve nadiren periton inflamasyon bulguları görülebilir. Hastaların %30-60 oranında plevra tutulumu olur, en sık pulmoner tutulum şeklidir. Plevrada sıvı az miktarda ve çoğunlukla bilateraldir, eksüda formundadır. Diğer pulmoner hastalıklar daha nadirdir, %10-20 oranında saptanır. Emboli, hemoraji gibi pulmoner vaskülit bulguları, interstisyel fibrozis gibi interstisyel pnömöni bulguları ve pulmoner hipertansiyon görülebilir.

– **Kardiyak tutulum:** Kardiyak bulgular plevral ve pulmoner bulgulardan daha nadirdir. Perikard, miyokard, kapaklar, koroner arterler ve ileti sistemi tutulabilir. En sık saptanan kardiyak tutulum perikardittir. Libman Sacks endokarditi SLE'nin spesifik en iyi bilinen kardiyak bulgularından biridir.

– **Renal tutulum:** Hastaların %70'inde takiplerinin bir döneminde bir böbrek hastalığı görülür. Akut böbrek hasarı, nefritik/nefrotik sendrom veya kronik böbrek yetmezliği gibi farklı renal bulgular çıkabilir. SLE'de böbrek hastalıklarının değerlendirmesinde hipertansiyon, ödem, idrarda renk değişikliği, idrar miktarı gibi bulgular önemlidir. SLE tanısında renal biyopsi gerekli değildir ama renal aktiviteyi belirlemek, prognozu öğrenmek ve tedaviyi düzenlemek için biyopsisi yapılabilir. Tedaviye erken başlanması böbrek yetmezliği gelişmesi ve buna bağlı mortaliteyi azaltmaktadır.

– **Santral sinir sistemi tutulumu (SSS):** SSS bulguları çok değişkendir. Baş ağrısı (bazen migren tipi), fokal veya yaygın konvülsiv nöbetler (%15-20), psikoz, depresyon ve değişken seyir gösteren nörokognitif fonksiyon (konsantrasyon güçlüğü, öğrenme zorluğu, hafıza bozukluğu gibi) anormallikleri görülebilir. Serebral tromboembolik olaylar iskemik inme ve/veya geçici iskemik atak ya da perezilerle ortaya çıkabilir. Kognitif fonksiyon bozukluğu çoğu SLE hastasında (%50) hafif-orta derecededir ve dalgalı bir seyir gösterir. Nöbetlerin çoğu tek izole olaylardır, tekrarlayan nöbetler (epilepsi) az sıklıktadır. Kore SLE'de en sık görülen

hareket bozukluğu olup irregüler, istemsiz hareketlerdir. Periferik nöropatiler (motor, sensoriyal veya miks) hastaların %10'unda görülür. Depresyon ve psikoz gelişebilir.

– **Gastrointestinal sistem tutulumu:** Spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar (disfaji, iştahsızlık, bulantı, kusma ve abdominal ağrı gibi) görülür. Daha az sıklıkta otoimmün hepatit, akut pankreatit, mezenter vaskülit gelişebilir.

– **Hematolojik tutulum:** Aktif dönemde hematolojik anormallikler hemen daima vardır. Anemi en sık bulgudur ve hastalık aktivasyonu ile belirginleşir. En sık görülen normokrom normositik anemidir. Hemolitik, kronik hastalık, demir eksikliği anemisi başta olmak üzere her tür anemi görülebilir. Lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni de görülebilir.

– **Göz tutulumu:** Aktif dönemde, genç hastalarda konjunktivit veya episklerit görülür.

• Laboratuvar bulguları

SLE için tipik anemi tipi Coombs testinin pozitif olduğu otoimmün hemolitik anemidir. Lökopeni (2.500-4.000), lenfopeni (<1.500) ve trombositopeni (<100.000) SLE tanısı esnasında veya takibinde görülebilir.

Hastalığa bağlı renal fonksiyonların takibinde proteinüri, hematüri, kreatinin, tam idrar analizinde özellikle silendirler (granüler, eritrosit ve lökosit) ve 24 saatlik idrar analizinin değerlendirilmesi önemlidir. Serum kreatinin seviyeleri geçici veya kalıcı olarak yüksek düzeylerde, serum kreatinin klirensi düşük seviyede olabilir. Aktif SLE hastalarında serum albümini negatif akut faz proteini olarak düşük değerlerde saptanabilir. Renal yetmezlik durumunda da hipalbuminemi görülebilir.

Akut faz proteinleri, romatolojik hastalıklarda spesifik değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) günlük pratikte akut faz cevabın gösterilmesinde en sık başvuru testlerdir. ESH, aktif SLE hastalarında yüksek saptanır ama hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde faydası azdır. Hastalarda CRP değerleri çoğunlukla yüksek saptanmaz. Yüksek CRP düzeylerinde enfeksiyon, sinovit veya serözit düşünülmelidir.

Anti-nükleer antikor (ANA) nükleus ve sitoplazmada bulunan çeşitli protein ve nükleik asitlere karşı oluşan antikorları gösteren bir otoantikor grubudur. SLE'de ciddi klinik bulgular varsa, tanıyı desteklemek için en faydalı tarama testi ANA testidir. ANA %95-98 oranında hastalarda pozitifdir, ama SLE açısından spesifik değildir. Diğer bağ dokusu hastalıklarında, kronik karaciğer hastalıklarında, kronik enfeksiyonlarda da pozitif saptanabilir.

Anti-dsDNA antikorları, yüksek titrelerde hastalık tanısı için spesifiktir. Test yöntemine göre değişmek üzere SLE hastalarında %60-90 oranında pozitif saptanır. Anti-dsDNA antikor değerlerindeki yükseliş genellikle hastalık aktivitesini gösterir, özellikle renal tutulum ile ilişki gösterir. Ro ve La antikorları SLE, Sjögren sendromu ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunabilir. Anti-Ro antikorları SLE'de yaklaşık %30, anti-La antikorları yaklaşık %10 oranında saptanır. Subakut kutanöz lupus ve fotosensivite ile korelasyonu vardır. Bu antikorları pozitif olan SLE'li gebeler 16. haftadan itibaren konjenital kalp bloğu açısından fetal ekokardiyografi (EKO) ile takip edilmelidirler. Neonatal lupusa neden olabilir. Anti-Sm (Smith) antikorları %30 oranında pozitif bulunmaktadır ve hastalık için spesifiktir.

Antifosfolipid antikorlar (AFA), hücre membran fosfolipidlerine karşı oluşan antikorları kapsamaktadır. Antikardiyolipin, anti- β 2 glikoprotein ve lupus antikoagülanı olmak üzere üç çeşittir, %30-40 oranında SLE hastalarında pozitif saptanır. Tekrarlayıcı venöz/arteriyel tromboz ve gebelik süresince erken ve geç dönemde tekrarlayıcı fetal kayıplar ile ilişkilidir.

Düşük değerlerde kompleman komponentleri (C3 ve C4) hastalık aktivitesini yansıtabilir ve özellikle SLE nefriti açısından anlamlıdır (Tablo 1)

Tablo 1. SLE’de patojenik otoantikorlar, sıklığı ve olası klinik ilişkiler

Antijenler	Pozitif olma oranı	Klinik ilişkisi
dsDNA	%60-90	SLE nefrit
Nükleozom	%60-80	SLE nefrit
RNP	%30-40	Mikst bağ dokusu hastalığı
Ro	%30	Sjögren sendromu, SLE
La	%10	Sjögren sendromu, SLE
Histon	%50-80	İlaç ile ilişkili SLE, idiyopatik SLE
Anti-Sm (Smith)	%30	SLE

• Tanı

Klinikte tanı hikaye, fizik muayene bulguları, klinik semptomlar ve sistem muayenelerinin değerlendirilmesiyle konulur. Kan ve idrar tetkikleri yapılmalıdır. Klasifikasyon kriterleri SLE hastalarının klinik çalışmalara dahil edilmesi amacıyla tasarlanmıştır (Tablo 2). ANA pozitifliği giriş kriteridir. En az bir klinik kriter olması şartıyla 10 ve üzeri puan yeterlidir.

Tablo 2. 2019 EULAR/ACR klasifikasyon kriterleri

Klinik Kriterler	Skor	Musküloskeletal	Skor
Konstitüsyonel		Eklem tutulumu	6
Ateş	2	Renal	
Hematolojik		Proteinüri >0.5 g/gün	4
Lökopeni	3	Klas II/V lupus nefriti	8
Trombositopeni	4	Klas III/IV lupus nefriti	10
Hemolitik anemi	4		
Nöropsikiyatrik		İmmünolojik kriterler	
Deliryum	2	Antifosfolipid antikorlar	
Psikoz	3	ACA, anti B2G1, LAK	2
Epilepsi	5	Kompleman	
Mukokutanöz		Düşük C3 veya C4	3
Skar bırakmayan alopesi	2	Düşük C3 ve C4	4
Oral ülser	2	SLE spesifik antikor	
Subakut kutanöz/diskoid lupus	4	Anti-dsDNA/anti-Sm	6
Akut kutanöz lupus	6		
Serozal		ACA: antikardiyolipin antikorlar	
Plevral /perikardial efüzyon	5	Anti B2G1: antibeta2 glikoprotein-1 antikorları	
Akut perikardit	6	LAK: lupus antikoagülan	

• Tedavi

Romatolojik hastalıkların birçoğunda olduğu gibi, SLE aktif dönem ve remisyonlarla seyreder. Hastayı düzenli olarak takip etmek, aktif dönemlerinin erken saptaması, tedavi seçenekleri ve doz ayarlanmasında kolaylık sağlar. Tedavi, bulgu veren organlara göre düzenlenir. İlk basamakta analjezik, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve antimalaryal ilaçlar kullanılır. Ancak hastanın hayati tehlikesinin olması veya fonksiyon kaybıyla beraber organ

hasarı olması durumunda agresif tedaviler değerlendirilmelidir. Bu tedavi seçenekleri immünsüpresif tedavileri içermektedir. Hastaların komorbiditeleri ve diğer klinik tablolarının olması durumunda immünsüpresif tedaviyle birlikte antikoagülanlar gibi profilaktik tedaviler gerekli olabilir. Ayrıca ACE inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) proteinüriyi geriletmek ve renal fonksiyonları korumada, statinler hiperlipidemide verilebilir. NSAİİ, antimalaryal ilaçlar, glukokortikoidler ve immünsüpresif ajanlar hastalığın tedavisinde kullanılan ana ilaçlardır.

NSAİİ'ler ilk seçenek ilaçlardır ve artrit, serozit ve ateş gibi durumlarda etkilidir. Semptomları hafif seyreden hastalarda sık kullanılır. İndometazine plevral ve perikardiyal sıvı birikimi genellikle iyi yanıt verir. Glukokortikoid tedavi kullanan hastalarda NSAİİ'nin tedaviye eklenmesi, glukokortikoid dozlarında azalmayı sağlayabilir. NSAİİ kullanan hastalarda renal fonksiyonda ilerleyici bir gerileme olabilir. Bu sebeple lupus nefriti olan hastalarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

Antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin) cilt bulguları, kas iskelet sistem bulguları, halsizlik, ateşi olan vakalarda faydalıdır. Hidroksiklorokin immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkileri bildirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber kullanılabilir. Ayrıca tromboembolik olayları azaltmakta, lipid ve glukoz metabolizmasına pozitif etki göstermektedir. Hidroksiklorokin günde 5-7 mg/kg dozunda verilebilir ve 6 ayda tedaviye cevap oluşmazsa ilaç kesilmelidir. Hidroksiklorokin dikkat edilmesi gereken toksik etkileri, retina hasarı ve kalp ritim bozuklarıdır. Başlanan her hastaya görme alanı muayenesi yapılmalı, muayenede bulgu saptanmaz ve takiplerde görmeyle ilgili semptom gelişmezse görme alanı muayenesi beş yıl sonra tekrarlanmalıdır.

Glukokortikoid tedavisi SLE'nin akut ve aktif bulgularının tedavisinde değerlidir. Fulminan seyir gösteren hastalarda hayatı kurtaran tedavi yöntemi olabilir. Hafif orta seyirli aktif hastalarda oral yoldan, ciddi vakalarda parenteral yolla gerekirse bolus olarak verilebilir.

Plazma yarı ömrü kısa olan prednisolon, glukokortikoid grubu ilaçlar içinde tercih edilebilir. Ağır cilt bulguları, miyokardit, serozit, trombositopeni, hemolitik anemi gibi hematolojik bulguları, ciddi nörolojik tutulumu, SLE nefriti, sistemik vaskülit ve NSAİİ'lere yanıt alınamayan hastalarda prednizolon tedavisi verilir. Fulminan seyir gösteren, yaygın vaskülitli olan, ciddi nörolojik, renal tutulumu ve ağır pulmoner hemorajisi olan hastalarda pulse intravenöz prednisolon 1 g/gün dozunda verilebilir.

İmmünsüpresif ilaçlardan oral veya parenteral siklofosfamid alkilleyici bir ajandır, T ve B lenfositleri azaltır. kortikosteroidle beraber lupus nefriti ve SSS hayati organ tutulumlarında indüksiyon tedavisinde verilir.

Hemorajik sistit, nötropeni, bulantı, alopesi, malignite siklofosfamidin başlıca yan etkileridir. Mikofenolat mofetil (MMF) T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Başlıca kullanım yeri lupus nefriti indüksiyon ve idame tedavisidir. Renal ve ekstrarenal tutulumların tedavisinde azatiopirinden üstün bulunmuştur.

Azatiyoprin pürin analogudur, siklofosfamid ile kıyaslandığında etkinliği daha az ama yan etki açısından daha güvenlidir. Günlük kullanım doz 2-3 mg/kg şeklindedir. Azatiyoprin tedavisinin, birlikte kullanılan kortikosteroid dozunun azaltılmasında ciddi faydası vardır. Renal tutulumların idame tedavisinde kullanılabilir.

Ritüksimab B lenfosit depleksiyonunu sağlar, anti-CD20 monoklonal antikorudur. Renal ve ekstrarenal tutulumlarda standart tedavilerin başarısız olması halinde kullanılabilir. Aktif ve

ciddi lupus semptomlarının tedavisinde özellikle de sitopenilerde ve lupus nefritinde etkili olduğu bulunmuştur.

Belimumab, BAFF (B cell activation factor) inhibisyonu yapar. Renal ve ekstrarenal tutulumlarda kullanılabilir.

Plazmaferez tedavisiyle dolaşımdaki immünkompleksler uzaklaştırılabilir. İntravenöz immünglobulin (İVİG), özellikle SSS ve hematolojik tutulumlarda standart tedavilere dirençli hastalarda tedavisi kullanılabilir.

• Prognoz ve komorbiditeler

Son yıllarda hastalığın daha iyi bilinmesi nedeniyle erken tanı alması, tedavi seçeneklerinin artması ve daha etkili olması sebebiyle hastalık prognozu daha iyi olmasına rağmen böbrek tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu önemini korumaktadır. Hastalarda tam remisyon %2-10 oranında görülmektedir.

Gebelik ve postpartum döneminde ortalama %50 oranla hastalık alevlenmesi görülebilir. Bu dönemde hastalığı kontrol altında olan hastalarda alevlenmeler hafif seyirli olabilir. Gebelikte hastalık alevlenmesi prematüre bebek doğumuna neden olabilir. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), tekrarlayan spontan düşükler, preeklampsi, prematüre veya ölü doğum eylemi gibi gebelik dönemi komplikasyonlarına sebep olabilir. AFA'ların gebelik öncesinde bakılması değerlidir. AFA pozitif olan, ilk trimesterde fetal kayıpları olan gebelerde 100 mg/gün düşük dozda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması önerilir. Gebelik döneminde NSAİİ, SLE tedavisinde kullanılmamalıdır.

Bazı ilaçlarla tedavi esnasında SLE'nin serolojik ve klinik belirtileri görülebilir. Daha sıklıkla klorpromazin, metildopa, hidralazin, prokainamid ve isoniazid ilaçlarının kullanımında ilaca bağlı lupusun klinik bulguları ortaya çıkabilir. Genellikle ateş, artrit, serözit gibi konstitüsyonel semptomlar, RF, ANA ve anti-ssDNA antikor pozitifliği görülebilir. Hastalarda anti-histon antikorları %90 oranında pozitif saptanır. Genellikle düşük kompleman seviyeleri görülür. İlaça bağlı lupusa sebep olan ilacın kesilmesiyle semptomlar gerilemektedir.

SLE hastalarında kardiyovasküler morbidite, venöz ve arteriyel ateroskleroz riskinde artış görülür. Enfeksiyonlar tüm ölümlerin %20-40'ına sebep olmaktadır. Enfeksiyon ihtimali hastalık süresi, aktivitesi, lökopeni varlığı, yüksek dozda glukokortikoid gibi immünsüpresif ilaç kullanımı ve lupus nefriti ile artmaktadır.

Özellikle non-Hodgkin lenfoma olmak üzere hematolojik maligniteler, akciğer, servikal ve meme kanseri riski lupus hastalarında artmaktadır.

• Sonuç

SLE özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda karşımıza çıkan otoimmün bir hastalıktır. İzole hafif mukokutanöz ve eklem tutulumundan çok ciddi organ tutulumlarına kadar geniş bir klinik yelpazesi vardır. Spesifik otoantikorları mevcuttur. Tedaviye yeni eklenen ilaçlar neticesinde prognozda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. Başta gelen mortalite nedenleri kardiyovasküler olaylar ve enfeksiyonlardır.

SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu (SjS), tükürük ve gözyaşı bezleri başta olmak üzere, ekzokrin bezlerde immün hasar nedeniyle fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tek başına görülürse primer SjS, başka bir otoimmün hastalığa eşlik ederse sekonder SjS adını alır.

• Prevalans

Orta, ileri yaşlarda (ortalama 50 yaş civarı) görülmektedir. Kadın erkek oranı 9/1'dir. Prevalansı 0.3-1.2/100'dür. Tanıda ortalama 8-9 yıl gecikme yaşanmaktadır.

• Etiyopatogenez

SS-A (Ro), SS-B (La) başta olmak üzere otoantikörler, dendritik hücreler, tip 1 interferon, BAFF (B cell activating factor), apoptoz, fibrozis ve atrofi rol almaktadır.

• Klinik bulgular

Glandüler ve ekzaglandüler-sistemik bulgular olarak ayrılır.

– Glandüler bulgular

Ön planda ağız ve göz kuruğu görülür. Keratokonjunktivitis sicca; gözyaşında azalma sonucu gözde batma, yanma, kızarıklık ve kaşıntının ortaya çıkmasıdır. Göz kuruluğuna Schirmer testi ile bakılır, on milimetre ve üstü normal olarak kabul edilir. Sicca sendromu; ağız ve göz kuruluğu, kserostomi; ağızda kuruluk olması durumudur. Ağız kuruluğu sonucu kuru gıdaları yutma güçlüğü, uzun konuşmalarda zorluk, tat alma duyusunda değişiklik, yanma hissi, diş problemleri, gastroözofageal reflü, uyku bozuklukları ve oral kandidiyazis görülebilir. Ağız kuruluğunun ayırıcı tanısında antihistaminik-antidepresan grubu ilaçlar, granümatöz hastalıklar, amiloidoz, HIV ve HCV enfeksiyonları, kontrolsüz diabetes mellitus ve radyoterapi düşünülmelidir. Larinksteki kuruluğa bağlı kuru öksürük, ses kısıklığı, vajinal kuruluk sonucu disparonea ve pankreas ekzokrin bezlerinin salgısındaki bozulmaya bağlı dispepsi, steatore görülebilir.

– Eksraglandüler bulgular

○ **Artrit/artralji:** %50-60 oranında görülür. Sıklıkla eller ve dizler simetrik olarak tutulur. İntermittan bir seyir gösterir. Erozyon ve deformite bırakmaz. RF pozitif olgularda eklem bulguları daha sık görülür. Anti-CCP pozitifliği nadirdir.

○ **Cilt tutulumu:** Genellikle kurulukla kendini gösterir. Eritema nodozum, livedo retikularis, liken planus, vitiligo, kutanöz amiloidozis, granuloma annulare ve angular cheilitis SjS seyri esnasında görülebilen diğer cilt bulgularıdır.

○ **Vaskülit:** Yaklaşık %10 oranında görülür. Alt ekstremitelerde tutulumu ön plandadır. Peteşi, palpabl purpura şeklinde döküntüler yapabilir. Anti-Ro ve anti-La antikörleriyle vaskülit gelişimi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kutanöz vaskülit olanlarda SjS daha ağır seyreder ve ekzaglandüler tutulum daha fazla görülür.

○ **Karaciğer:** Primer biliyer siroz (PBS) başta olmak üzere otoimmün kolanjit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit (PSK) ve nodüler rejeneratif hiperplaziye yol açabilir.

○ **Sinir sistemi:** Nörolojik tutulum sıklıkla görülür. Nörolojik bulgular SjS tanısından önce başlayabilir. Hem santral hem periferik sinir sistemi tutulabilir. SSS bulguları SLE ile benzerdir. Periferik tutulum bulguları daha özgündür. Duysal, motor, otonom sinirler tek veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir.

- **Pulmoner tutulum:** İnterstisyel tutulumla bağlı restriktif akciğer hastalığına neden olabilir. Tipik olarak kuru öksürük ve nefes darlığı şikayetleri mevcuttur. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) en sık görülen formudur. Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ise en spesifik olanıdır. Ayrıca usual interstisyel pnömoni (UIP) ve kriptojenik organize pnömoni, pulmoner hipertansiyon da SjS seyri esnasında görülebilen akciğerin diğer tutulum formlarıdır.
- **Renal tutulum:** En sık tip 1 renal tübüler asidoz görülmekle beraber nadiren proksimal renal tübüler asidoz, mezangiyoproliferatif ve membranoproliferatif glomerülo nefrit de görülebilir.
- **Hematolojik tutulum:** Lenfoma riskinde 6-44 kat artış mevcuttur. Lenfoma açısından alert olunması gereken durumlar şöyledir: Yeni gelişen lenfadenopati, tükrük bezi boyutlarında artma, splenomegali, pulmoner infiltratlar, yeni gelişen lökopeni-anemi, monoklonal protein gelişimi, kompleman düşüklüğü, kriyoglobulinemi.

• Laboratuvar

SjS'de sedimantasyon yüksekliği, tam kan sayımında lökopeni, anemi sıklıkla görülür. Poliklonal gammapati eşlik edebilir. RF pozitifliğinin en fazla görüldüğü bağ doku hastalıklarından biridir. ANA pozitifliği, özellikle profilde SS-A ve SS-B pozitifliği SjS'nin sınıflandırma kriterleri içinde yer almaktadır.

• Tanı

ACR-EULAR 2016 sınıflandırma kriterlerine göre konulmaktadır. Dört ve üzeri puan alan hastalar SjS olarak kabul edilir:

1. Anti-SS-A (Ro) pozitif olarak saptanması (3 puan)
2. Tükrük bezi biyopsisinde fokal lenfositik infiltrasyon mevcudiyeti ve fokus skorunun bir veya üzerinde olması (3 puan)
3. Oküler boyanma skorunun en az bir gözde beş veya üzerinde olması (1 puan)
4. Uyarılmış tükürük akış hızınının 0.1 mL/dak veya altında olması (1 puan)
5. Schirmer beş dakikada en az bir gözde 5 mm'den az olması (1 puan)

Dört ve üzeri puan alanlar SjS tanısını alır.

• Tedavi

İlaç dışı bakım ve ilaç tedavisi olarak ikiye ayrılır.

– **İlaç dışı bakım:** Ağız kuruluğu için hastanın yanında su taşıması, şekersiz sakız çiğneme, günde iki kez ağız bakımı yapmak, sigara ve alkolden uzak durmak. Göz kuruluğu için kapalı gözlük çerçeveleri, suni gözyaşı damlaları kullanmaktır.

– **İlaç tedavisi:** Sekresyonları uyarıcı ajanlar olarak pilokarpin ve cemiveline verilebilir. Sistemik tedavide kortizon, hidrosiklorokin, azatiyoprin, metotreksat, siklofosamid ve rituksimab kullanılmaktadır.

• Sonuç

SjS; ağız, göz kuruluğu ve ekstrasgladüler tutulumlarla seyreden kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Primer veya sekonder olabilir. ANA, RF dışında anti-Ro ve anti-La pozitifliği sık rastlanır. Tükrük bezi biyopsisinde fokal lenfositik infiltrasyon saptanması anlamlıdır. Tedavi, daha çok semptomlara yöneliktir, sistemik tutulumlarda immünsüpresif tedaviler kullanılır.

SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik Skleroz (SSk); deri ve iç organlarda fibrozis ile giden otoimmün, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı 100.000’de 10-20’dir. Kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha sık görülür. Ortaya çıkış yaşı sıklıkla 35-65 yaşlar arasındadır.

• Etiyoloji-patojenez

Genetik olarak yatkın bireylerde (HLA ve HLA dışı genlerde mutasyon) çevresel faktörlerin tetiklenmesiyle immün sistem aktivasyonunun gerçekleştiği düşünülmektedir.

• Sınıflandırma

SSk lokalize ve sistemik olarak iki alt gruba ayrılır:

– **Lokalize skleroderma**; morfea ve lineer skleroderma

Morfae; deri ve deri altı dokular birlikte etkilenir. Plak, lineer veya pansklerotik şekilleri vardır.

– **Sistemik skleroderma**; preskleroderma, sınırlı kutanöz sistemik skleroz (CREST), difüz kutanöz sistemik skleroz, sklerodermasız skleroderma ve sekonder skleroderma olarak alt tipleri vardır.

CREST: Calsinozis, raynoud, eosaphagus, sklerodaktili, telenjektazi kelimelerinin baş harflerinden oluşur.

Sınırlı kutanöz sistemik sklerozda ekstremitelerin distali ve yüz tutulurken, difüz kutanöz sistemik sklerozda yaygın deri tutulumu mevcuttur.

Sklerodermasız skleroderma ise deri tutulumu olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreden formudur.

• Klinik bulgular

– **Raynaud fenomeni (RF)**: Soğuk veya emosyonel stresle tetiklenen, ataklar şeklinde olan parmaklardaki renk değişikliğidir. Derinin kan akımındaki değişikliğe bağlı olarak parmaklarda üç fazı görülür: arteriyollerdeki vasospazma bağlı solukluk (beyazlaşma), burada staza uğrayan kanın oksijen miktarının azalması sonucu siyanoz (morarma) ve kan akımının tekrar sağlanması neticesinde hiperemi (kızarıklık) oluşur. Primer ve sekonder raynaud olarak ikiye ayrılır. Primer raynaud, gençlerde (30 yaşın altında) vasküler yapılarda fonksiyonel bozukluk sonucu meydana gelen tipidir. Oda ısısında olmaz, soğukta tetiklenir, sıklıkla aile öyküsü vardır, parmak uçlarında ülser-gangren görülmez. Otoantikolar negatif, akut faz reaktanları normal sınırlardadır. Kapilleroskopik incelemede bağ doku hastalığını destekleyecek bulgu yoktur. Sekonder raynaud gelişiminde ise damar duvarındaki yapısal değişiklikler, otoantikolar ve trombositlerin rol aldığı düşünülmektedir. Temel olay vaskülopatidir. Hastalar genellikle 40 yaşın üzerindedir. Soğuk ve emosyonel stres ile tetiklenir ancak oda ısısında da görülebilir. İskemiye bağlı dokuda ülser ve gangrenler gelişir. Otoantikör pozitifliği, akut faz yüksekliği görülebilir, kapilleroskopide vasküler anormallikler saptanır. SSk başta olmak üzere bağ doku hastalıkları, vaskülitler, AFAS; kriyoglobulinemi, paraproteinemiler, tromboembolik hastalıklar, endokrin-metabolik bozukluklar ve ilaca bağlı (beta bloker, sisplatin, bleomisin, ergotamin vb.) meydana gelebilir. SSk hastalarının %95’inde sekonder RF görülür.

– **Deri tutulumu**: En sık görülen tutulumudur. Deri bulgularının ödematöz, fibrotik ve atrofik olmak üzere üç fazı vardır. Derideki değişimler distalden proksimale ilerler. Ödematöz fazda

inflamasyon ve ödeme bağı parmaklarda yumuşak şişlik görülür, bu durum puffy finger olarak adlandırılır. Fibrotik fazda ise derinin kalınlaşması ile beraber parlak ve gergin bir görüntü ortaya çıkar ki parmaklardaki bu görünüme sklerodaktili adı verilir. Derideki bu gerginlik nedeniyle parmaklar pençe eli adı verilen yarı fleksiyon durumunda kalır. Sonraki dönemde vaskülopati nedeniyle parmak uçlarında iskemi, gangren ve ülserler oluşur. İskemi nedeniyle distal falankslarda kemik ve yumuşak doku kaybı oluşabilir (otoampütasyon). Yüzde ise dudaklar inceler, çevresinde dik deri kırışıkları oluşur, ağız açıklığı daralır, burun sivrileşir, mimikler kaybolur. Maske yüz görünümü ortaya çıkar. Vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde tuz-biber görüntüsü adı verilen hiperpigmente alanlarla beraber vitiligo benzeri hipopigmente alanlar birlikte görülebilir. Kapillerdeki genişleme anlamına gelen telenjiyektaziler yüz ve ekstremiteler başta olmak üzere tüm vücutta saptanabilir. Kalsinozis kutis (subkutan dokuda kalsiyum birikimi) ağırlı sert nodüllere neden olur.

– **Dijital ülserler:** Vaskülopatiyeye bağı parmak uçlarında gelişen bu ülserler ağırlı, tekrarlayıcı, iyileşmesi zaman alan ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan lezyonlardır. Pitting skarlardan doku kaybına kadar geniş bir klinik ile sonuçlanabilir.

– **Akciğer tutulumu:** En sık görülen akciğer lezyonları interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH). Azalan oranda plevral kalınlaşma, efüzyon, akciğer kanseri, nadiren de difüz alveoler hemoraji görülebilir. İAH’da dispne ve kuru öksürük ilk belirtilerdir. Dispne başlangıçta eforla, hastalık ilerledikçe istirahatte de olur. Muayenede velkro raller duyulur. Tedavi gerektiren, semptomatik bulgu veren tutulum hastaların %30-40’ında görülür. Risk faktörleri arasında anti-scl70 pozitifliği, erkek cinsiyet, difüz kutanöz tutulum, dijital ülserler, anormal kapilleroskopi bulguları ve erken tanı yaşı bulunmaktadır. En sık NSIP daha az sıklıkta UIP ve organize pnömoni (OP) formları bulunmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (HRCT) özellikle bazallerde buzlu cam dansiteleri saptanır. İlerleyen dönemde fibrozise bağı bal peteği akciğer görüntüsü oluşur. SSk tanısı alan hastalar asemptomatik bile olsa tanı anında ve daha sonra yılda bir olmak üzere akciğer röntgeni ve solunum fonksiyon testi (SFT)-karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) ile değerlendirilmelidir. Semptomlarda kötüleşme, röntgende yeni bulgu veya SFT-DLCO’da anlamlı düşüş olması durumunda ise HRCT çekilmelidir. PAH ise sağ kalp kateterizasyonunda, istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olmasıdır. Efor dispnesi, halsizlik, senkop görülebilir. SSk’da PAH en sık vaskülopatik değişikliklere bağı olarak meydana gelir (tip 1). Bunun dışında akciğer parankim tutulumu, kronik tromboembolilere bağı da gelişebilir. Prognoz idiyopatik olgulara oranla daha kötüdür. Risk faktörleri arasında anti-sentromer antikor pozitifliği, ileri yaş, telenjiyektaziler, anormal kapilleroskopi bulguları, uzun hastalık süresi ve akciğerde ılımlı interstisyel tutulumdur. PAH açısından yüksek risk grubunda oldukları için SSk hastaları asemptomatik de olsa yıllık EKO, SFT-DLCO, pro-BNP ile takip edilmeli, sağ kalp kateterizasyonu ise bunlar neticesinde yüksek risk grubu olarak saptananlara yapılmalıdır.

– **Gastrointestinal tutulum:** Hastaların %90’ından fazlasında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu görülür. En sık tutulum özofagus dismotilitesi şeklindedir ve disfaji, odinofaji, rejurjitasyon, gasroözafagiyal reflü (GÖR) olarak karşımıza çıkar. Motilite bozukluklarında temel tanı yöntemi manometridir. GÖR kronik öksürük, sinüzit, otit ve ses kısıklığına neden olabilir. Ayrıca İAH gelişimine katkıda bulunduğuna dair veriler vardır. Bununla birlikte alt özofagusta kronik iritasyona bağı Barret özofagusu ve özofagus kanser riskini de

arttırmaktadır. Midede gasropareziye bağlı şişkinlik, hazımsızlık görülür. Gastrik antral vasküler ektaziye (GAVE) bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir. İnce barsaklardaki motilite bozukluğu kendisini şişkinlik ve distansiyon şeklinde gösterir. Barsaklardaki geçiş süresinin uzamasına bağlı intestinal florada değişme ve bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelir. Pnömozis cistoides intestinalis ve psödoobstrüksiyonlar gelişebilir. Kabızlık, anal sfinkter tonusunun azalması sonucu fekal inkontinans, divertiküller, megakolon, volvulus ve telenjiyektaziler diğer görülebilen GİS tutulum bulgularıdır. Hepatobiliyer sistemde ise PBS en sık görülen karaciğer patolojisi olmakla beraber PSK, otoimmün hepatit diğer eşlik edebilen patolojilerdir.

– **Renal tutulum:** Renal kriz nadir görülen ciddi bir komplikasyondur, çoğu tanıdan sonraki ilk dört yıl içinde görülür. Arkuat ve interlobüler arterlerdeki obliteratif ve proliferatif vaskülopati neticesinde glomerüllerdeki akım azalır. İskemiye bağlı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktive olur ve sonuç olarak şiddetli bir renovasküler hipertansiyon ortaya çıkar. Son dönem böbrek hastalığı ve ölüme yol açabileceği için acil tanı ve tedavi gerektirir. Tansiyonda ani yükselme, kreatininde artış ve idrar miktarında azalma olur. Renal krizdeki hastaların yarısına anemi ve trombositopeninin görüldüğü hemolitik mikroanjiyopati eşlik eder. Steroid kullanımı, anti-RNA polimeraz III pozitifliği, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, difüz kutanöz tutulum ve anemi renal kriz için artmış risk faktörleridir.

– **Lokomotor sistemde;** derideki fibrozise bağlı aşırı gerilme neticesinde eklem hareket açıklığında azalma ve kontraktürler gelişir. Tenosinovitlere bağlı tendon sürtünme sesi duyulabilir.

• Tanı

Tanı kriteri yoktur, yerine sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. ACR/EULAR 2013 sınıflandırma kriterleri

Parametre	Alt grup	Puan
Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjiyektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi		2
PAH ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (İAH) (maksimum skor 2)	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikolar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-Sc170 Anti RNA polimeraz III	3
SSk sınıflandırması için ≥ 9 puan. Dışlama kriterleri: SSK benzeri hastalıklar dışlanmalıdır.		

• Tedavi

Raynaud fenomeni için soğuktan korunma, sigaranın bırakılması yanında medikal tedavide dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB), fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5) ve iloprost (prostoglandin analogu) ve fluoksetin tercih edilir. Dijital ülser tedavisinde iyi

bir yara bakımı ile medikal tedavide KKB, PD-5 inhibitörleri, bosentan kullanılır. PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonistleri, PDE-5 inhibitörleri, prostosiklin analogları verilebilir. Deri lezyonları için siklofosamid, metotreksat, MMF, hematopoetik kök hücre nakli yapılabilir. İnterstisyel akciğer hastalığında siklofosamid, MMF, rituksimab, hematopoetik kök hücre naklinin yeri vardır. Skleroderma renal krizde ACEi veya ARB kullanılır. GİS semptomları için proton pompa inhibitörleri (PPI), prokinetik ajanlar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yeri vardır.

• Sonuç

SSk'da sıklıkla deride kalınlaşma görülmekle beraber özellikle mortalite açısından önemli olan pulmoner tutulum olmak üzere çeşitli iç organ tutulumları gelişebilir. Renal kriz nadir ancak ciddi bir komplikasyon olup yüksek doz steroid kullanımıyla tetiklenebilir. Hastaların yaşam kalitesini bozan en önemli komplikasyonlardan biri de dijital ülserlerdir. Bu açıdan uyanık olunmalı antiiskemik tedaviye vakit kaybetmeden başlanmalıdır.

İDİYOPATİK İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler, kas güçsüzlüğü ve inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalık grubudur (Tablo 4). Farklı kas gruplarında inflamasyon bulguları varsa polimiyozit (PM), bununla beraber deride inflamasyon bulguları varsa dermatomiyozit (DM) adını alır. PM ve DM en sık görülen idiyopatik inflamatuvar miyopati tipleridir.

Tablo 4. İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler

1. Polimiyozit
2. Dermatomiyozit
3. Malignite ile birlikte inflamatuvar miyozit
4. Overlap miyozit sendromu
5. İnklüzyon cisimciği miyoziti
6. Diğer idiyopatik miyozitler

• Epidemiyoloji

İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerden PM ve DM'nin genel popülasyonda prevalansları yaklaşık 1/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha siktir. Erişkinlerde en sık 40-50 yaşları arasında görülmektedir.

• Etiyoloji-Patojenez

İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerin etiyoloji ve patojenezi iyi bilinmemektedir. Hastalık için bazı genetik ve çevresel risk faktörleri öngörülmektedir. Miyozitlerin bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) polimorfizmleri ile ilişkisi öne sürülmektedir. Enfeksiyöz nedenler, bazı ilaçlar, sigara ve UV ışınlar çevresel risk faktörlerinden bazılarıdır.

• Klinik

PM ve DM'nin en sık ve esas bulgusu kas güçsüzlüğüdür. Simetrik, proksimal kaslarda güç kaybıdır. İyi bir fizik muayene ile vücuttaki bütün kaslar değerlendirilmelidir. Kas gücü kaybı yapabildiği diğer hastalıklar tetkik ve ekarte edilmelidir. Miyalji ve kaslarda hassasiyet %25-50

olguda görülmekle birlikte hafiftir. Kas atrofisi, erken olgularda görülmez, uzun süren ağır seyirli hastalıkta görülebilir.

Bazı tipik eritemler DM'de kas gücü kaybı ile görülen deri bulgularındandır. Tipik olan cilt bulgularından bazıları gottron papülleri, heliotrop eritem, V veya Şal belirtisi, periungual eritem, telenjiyektazi, makinist eli ve kalsinozis kutistir.

İnterstisyel akciğer hastalığı yaklaşık %10 oranında DM ve PM'li olgularda görülen önemli bir komplikasyondur. Solunum yetmezliği diyafram ve göğüs duvarı kaslarında güçsüzlük sonucu oluşabilir. Özofagusun üst 1/3'ündeki kaslardaki zayıflık disfajiye neden olabilir. Miyokardit, aritmiler görülebilir. Ateş, poliartrit, kilo kaybı ve raynaud fenomeni görülebilir. DM'de PM'ye göre daha sık malignite görülmektedir.

• Laboratuvar

İnflamatuvar miyozitlerde kronik hastalık anemisi görülür. ESH normal veya hafif yüksektir. Kas inflamasyonu sebebiyle kas kreatin kinaz (CK), aldolaz, AST ve ALT, LDH gibi kas enzimleri yüksek saptanır. Anti Jo-1, anti-SRP, anti-Mi-2 antikoru ortalama %30 oranında pozitif saptanır. Elektromiyografi (EMG), miyozitler için duyarlı ama spesifikliğı düşük bir tanı yöntemidir. İnflamatuvar miyozitlerde mutlaka tanıyı doğrulamak için kas biyopsisi yapılmalıdır.

• Tanı

1975'de Peter ve Bohan tarafından tanımlanan DM ve PM tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Dermatomiyoit ve polimiyozit tanı kriterleri

1. Simetrik proksimal kaslarda güçsüzlük
2. Kas enzimlerinde artış
3. Elektromiyografide miyopati bulguları
4. Kas biyopsisinde karakteristik bozukluklar ve diğer miyopatilerin histopatolojik bulgularının olmayışı
5. Dermatomiyoitin tipik eritemi

Tanı kriterlerine göre PM kesin tanısı 4 kriterin de bulunması, muhtemel tanı ise 4 kriterden herhangi üçünün bulunması ile konulur. DM kesin tanısı tipik eritemler ile 4 kriterden herhangi üçünün bulunması, muhtemel tanı tipik eritemler ile 4 kriterden herhangi ikisinin bulunması ile konulur.

• Tedavi

DM ve PM sıklıkla kortikosteroid tedavisine iyi cevap verir. Prednizon tedavisi 1-2 mg/kg olarak verilir. Tedavi ile önce ateş, halsizlik gibi şikayetler, daha sonra kas enzimleri, son olarak kas kuvvetsizliğı düzelir. Ciddi seyirli vakalarda pulse intravenöz kortikosteroid verilebilir. Malignite ile birlikte görülen PM/DM'de kortikosteroid tedavisine yanıt düşüktür. Tedaviye bağlı gelişen kas güçsüzlüğü ve hipokalemi tedaviyi zorlaştırır.

Metotreksat, azatiyoprin, MMF, siklosporin, takrolimus, hidrosiklorokin gibi ilaçlar kortikosteroid tedavisiyle beraber ve kortikosteroid tedavisiyle yanıt alınamayan durumlarda tercih edilebilir. Pulmoner tutulumda (interstisyel akciğer hastalığı) siklofosfamid verilmelidir.

Dirençli olgularda daha nadiren rituksimab ve İVİG gibi tedaviler kullanılabilir. Hastalıkta tanı konulduktan 6-8 yıl sonraki sağkalım kullanılan yeni ilaçlar ve erken tedavi ile %50'den %75-80'e kadar yükselmiştir. İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerle beraber görülen maligniteler tedavi edildiğinde miyozit bulgularında da gerileme görülmektedir.

• Sonuç

Proksimal kas güçsüzlüğüne neden olan inflamatuvar miyopatiler tek veya overlap sendromlarıyla beraber görülebilir. Malignitelere eşlik edebilir. Tanıda kas enzimlerinde artış, EMG bulguları ve histopatoloji önemli yer tutmaktadır. Tedavide kortikosteroidler ve immünsüpresifler yer alır.

MİKST BAĞ DOKU HASTALIĞI

SLE, sistemik skleroz, romatoid artrit gibi hastalıkların klinik bulgularının bir arada görüldüğü bir otoimmün hastalıktır. Mikst bağ doku hastalığı yıllık görülme sıklığı 2-8/1.000.000'dur. Kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat sık görülür. Etiyopatenez hakkında çalışmalar kısıtlı olmasına rağmen ribonükleoproteinlere (RNP) karşı oluşan otoantikörlerin hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

• Klinik

Semptomlar başlangıçta başka bir romatizmal hastalıkla uyumlu olabilirken daha sonra bu bulgular gerileyip farklı semptomlar görülebilmektedir. Başlangıçta yavaş ilerleyen, sıklıkla artralji, halsizlik, elde şişlik gibi bulgular görülür. Bu dönemde ANA testinin 1/10.000 gibi yüksek titrede olması ve U1 RNP'ye karşı antikor varlığı hastalıktan şüphelendirir. Nedeni bulunamayan ateş, eklem ağrısı ile orta aktivitede seyirli artrit, yaygın kas ağrısı, SLE benzeri cilt bulguları mikst bağ doku hastalığında sık görülmektedir. Hastalık seyirinde %50-65 oranında görülen interstisyel akciğer hastalığı tedavi edilmezse progresif fibrozis ile sonuçlanabilir. En sık kardiyolojik bulgular pulmoner hipertansiyon, perikardit ve aritmilerdir. Mikst bağ doku hastalığında membranöz glomerülo nefrit en sık görülen renal patolojidir. Bu hastalarda sık karın ağrısı atakları, özofageal hipomotilite, otoimmün karaciğer hastalığı, gastrointestinal kanamalar görülebilir. Kronik hastalık anemisi ve lenfopeni sık görülür. Trigeminal nöropati, sensörinöral işitme kaybı, migren daha sık olmak üzere santral sinir sistemi bulguları görülebilmektedir.

• Tanı

Genel olarak kabul edilen bir tanı kriteri olmamasına rağmen U1 RNP'ye karşı antikor varlığı ile SLE ve sistemik skleroza benzer klinik bulguların olması tanı açısından anlamlıdır. Kasakava ve Alarcon-Segovia kriterleri daha çok kullanılmaktadır.

• Tedavi

Ateş, halsizlik, artirit gibi hafif seyirli bulgularda NSAİİ'ler, hidroklorokin, düşük doz steroid tedavileri tercih edilmelidir. Daha ağır semptomları veya sistemik tutulumu olan, özellikle de proteinüri ile ciddi renal hastalık bulguları olan hastalarda yüksek doz steroid, siklofosfamid ve rituksimab gibi tedaviler kullanılabilir.

Genellikle mikst bağ doku hastalığında organ tutulumu SLE, sistemik skleroz, romatoid artrit gibi hastalıklara göre daha nadirdir, bu sebeple prognozu diğer hastalıklara göre daha iyidir. Ancak mikst bağ doku hastalığında en sık mortalite nedenleri pulmoner hipertansiyon, kardiyak hastalıklar ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı oluşan komplikasyonlardır.

• Sonuç

Mikst bağ doku hastalığı, romatoid artrit, SLE, SSk, inflamaüvar miyopati gibi bağ doku hastalıklarının bikaçının klinik bulgularının birlikte görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Serolojik olarak anti U1 RNP'nin önemli bir yeri vardır.

KAYNAKLAR

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

1. D'Cruz DP, Khamastha MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus Lancet. 2007;369:587-96.
2. Francis L, Perl A. Pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:1481-94.
3. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. Clinical features. Klippel JH, Dieppe PA, eds. Mosby Year Book Europe Limited; 1998:7;7.1-17.
4. Harley JB, Gaither KK. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1988;14:43-56.
5. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16:847-58.

SJÖGREN SENDROMU

1. Bowman SJ. Sjögren Syndrome. Lupus. 2018;27:32-5.
2. Ramos Casals M EULAR recommendations for management of Sjögren Syndrome with topical and systemic therapies. Rheumatology. 2016;55(5):789-800.
3. Vivino FB. Sjögren Syndrome: clinical aspects. Clin Immunol: 2017:182:48-54.

SİSTEMİK SKLEROZ

1. Denton CP, Khanna D. Systemic Sclerosis. Lancet. 2017;390(10103):1685-99.
2. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(8):469-79.
3. Jung E, Suh CH. Clinical characteristics of Systemic Sclerosis with interstitial lung disease. Arch Rheumatol. 2018;33(3):322-7.
4. Kowal-Bielecka O, Fransen J. Update of EULAR recommendations for the treatment of Systemic Sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327-39.

İDİYOPATİK İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

1. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. Ann Intern Med. 1976;84(1):68-76.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Eng J Med. 1975;292(7):344-7.
3. Catoggio LJ. Inflammatory muscle disease: Management. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. 2. baskı. London: Mosby Int.; 1998:7.15.

4. Plotz PH, Miller FW. Inflammatory muscle disease: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. 2. baskı. London: Mosby Int.; 1998:7.14.
5. Thomas AM, Oddis CV. Inflammatory muscle disease: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. 2. baskı. London: Mosby Int.; 1998:7.13.

MİKST BAĞ DOKU HASTALIĞI

1. Bodolay Z, Galuska L. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Rheumatology. 2005;44(5):656-61.
2. Ungprasert P, Crowson CS. Epidemiology of mixed connective tissue disease. Arthritis Care Res. 2016;68(12):1843-8.

134. BÖLÜM

ROMATOİD ARTRİT

Dr. Nihal Lermi, Dr. Yavuz Pehlivan

GİRİŞ

Romatooid artrit (RA) en sık görülen kronik inflamatuvar artritir. Genelde el ve ayak küçük eklem tutulumu yanında eklem dışı birçok organ ve doku tutulumu yapabilen, bu nedenle morbidite ve mortalite artışına yol açabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik, destrüktif, simetrik poliartrit şeklinde görülür. Hastaların çoğunda serumda romatooid faktör (RF) ve siklik sitrillenmiş peptit antikoru (anti-CCP) saptanabilir. Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda meydana gelen eklem hasarıyla oluşan deformiteler nedeniyle hastanın günlük yaşamı etkilenir ve fonksiyon kaybına neden olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Erişkinlerde prevalansı %0.5-1'dir. Hastalık en sık 4.-5. Dekada ortaya çıkar.

ETİYOLOJİ VE PATOJENEZ

Kesin neden bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel faktörler RA gelişimi için rol oynamaktadır. İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen [HLA]) allelleri, özellikle de HLA-DR4 RA gelişme riskini belirgin arttırmaktadır. Monozigotik ikizlerde konkordansın %12-15 olması ve hastaların %10'unda birinci derecede akrabasında RA olması da kalıtsal faktörlerin önemini göstermektedir. Sigara RA için en iyi tanımlanmış çevresel risk faktörüdür. Özellikle anti-CCP pozitifliği ile ilişkisi daha güçlüdür. Yine silika maruziyeti RA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Mikoplazma, mikobakteri ve enterik bakteriler gibi bakteriler, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs gibi virüsler RA etiolojisinde rol alabilir. Ağız içi mukozasında meydana gelebilecek enfeksiyonlar, örneğin periodontitis, RA etiolojisinde rol oynamaktadır. Yine RA etiolojisinde cinsiyet ve hormonlar etkilidir ki; RA kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 40-60'tır. RA patojenezinde hem hücresel, hem de humoral immünite rol oynamaktadır. Tetiklenen immün mekanizmalar ile T ve B lenfositler, monosit, nötrofil ve plazma hücreleri sinoviyumu infiltre eder ve bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin salgınır. CD4+ T lenfositlerinden salgınan sitokinler aracılığıyla aktive olan makrofajlardan, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve IL-1 gibi sitokinler salgınır. B lenfositlerinin aktive olması ile RF ve anti-CCP gibi antikorların oluşur. İnflamatuvar hücreler sinoviyumu infiltre eder ve sinovyal hipertrofi gelişerek, sinoviyumda kalınlaşma ve villöz çıkıntılar meydana gelir. Bu yapıya pannus adı verilir. Eklem ve kıkırdak hasarından ve uzun dönemdeki deformitelerden pannus dokusu sorumludur.

KLİNİK BULGULAR

• İlk ortaya çıkış

– Tipik ortaya çıkış paterni (%90)

○ *Sinsi başlangıç* (%55-65)

Ağrı, şişlik, sabah sertliği gibi artrit bulguları ve haftalar veya aylar içinde etkilenen eklem sayısında artış vardır.

○ *Subakut* (%15-20)

Sinsi başlangıca ek olarak daha fazla sistemik semptom eşlik eder.

○ *Akut* (%10)

Daha ağır seyreder, ateş eşlik edebilir.

– Diğer paternler (%10)

○ *Palindromik patern*

Genelde beş eklemden daha az eklem tutulduğu ve birkaç gün içinde semptomların gerilediği tiptir. Asemptomatik bir dönem sonrası aynı eklem veya başka eklemlerden yakınmalar tekrarlar. %33-50 oranında RA'ya dönüşür. Seropozitif hastaların ve akut faz yanıtı yüksek olan hastaların RA'ya ilerleme olasılığı daha yüksektir.

○ *Yaşlılarda (>65) sinsi başlangıç*

○ *Romatoid nodül*

• Eklem tutulumu

Klasik simetrik poliartrit görülür. En sık metakarpofalangeal (MKF) (%90-95), proksimal interfalangeal (PIF) (%75-90), el bileği (%75-80), diz, omuz, metatarsfalangeal (MTF) eklemler etkilenmektedir. Ayrıca ayak, dirsek, kalça ve temporamandibuler eklemler de etkilenmektedir. Büyük eklemler genelde küçük eklemler tutulduktan sonra etkilenir. Torakolomber, sakroiliyak, el distal interfalangeal (DİF) tutulumları daha nadirdir. Sakroiliyak eklem tutulumunda spondiloartritler, DİF tutulumunda psöriatik artrit, DİF ve lomber vertebra tutulumunda osteoartrit (OA) gibi başka tanımlar akla gelmelidir. Aksiyel tutulum nadirdir. Genelde C1-C2 etkilenir ve atlantoaksiyal subluksasyon gelişip nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. El eklemlerinde zaman içinde deformiteler (kuğu boynu, düğme iliği deformiteleri, ulnar deviasyon gibi) görülebilir (Resim 1). El eklemleri, ayak parmaklarında, dizlerde ve diğer eklemlerde gelişen deformiteler sonucu fonksiyon kaybı gelişir ve hastaların hayat kalitesi etkilenir.



Resim 1. Romatoid artrit hastasının deformiteleri görülmektedir (kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri ve ulnar deviasyon).

- **Sistemik belirtiler**

Halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı, lenfadenopati gibi semptom ve bulgular görülebilir.

- **Ekstraartiküler tutulumlar**

Seropozitif, HLA-DR4 pozitif, sigara içen hastalar ve erkeklerde eklem dışı bulgular daha sık görülür.

- **Deri bulguları**

- **Romatoid nodül**

Seropozitif hastalar ve ağır hastalıkta görülür (Resim 2). En çok subolekranon bölgesine yerleşir. Genelde ekstansör yüzlerde, dirsekler, aşıl tendonu gibi travmaya uğrayan bölgelerde görülür. Nadiren akciğer gibi visseral bölgelerde görülebilir. Aktif hastalıkla ilişkilidir. Hastalığın kontrol altına alınması ile gerileyebilir. Metotreksat tedavisi nadiren nodül gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Metotreksata bağlı nodüller genelde çok sayıda ve küçüktürler, genelde parmaklarda oluşurlar.



Resim 2. Romatoid nodülü olan hastanın soldan sağa doğru ellerindeki nodüller ve aynı hastanın el ve el bileği eklem grafisinde erozyon, eklem aralığında daralma ve yumuşak doku şişliği.

- **Vaskülit**

Genelde uzun hastalık süresi olan, hastalığı kontrol altında olmayan, RF titresi yüksek, nodülü olan hastalarda ortaya çıkar. Küçük damarlarda panarterite neden olabilir. Peteşi, purpura, dijital gangren görülebilir. Orta boy damar tutulumlarında mononöritis multipleks ve livedo retikularis görülebilir. Piyoderma gangrenozum görülebilir.

- **Palmar eritem**

- **Akciğer bulguları**

- **Plevral hastalık**

Plevral efüzyon (genelde tek taraflı) oluşumu yaygındır fakat >%5 semptomatiktir. Sıvı incelemesinde eksüda vasfındadır ve pH düşüktür. Protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksek, glukoz düşüktür.

- **Nodül**

Akciğer dokusunda da görülebilir ve tek veya multipl olabilirler. Akciğerin kitle lezyonları ile ayırıcı tanıya girerler. Kömür işçisi pnömokonyozu ve RA birlikteliğinde akciğerde multipl nodüller ile karakterize Caplan sendromu görülür.

○ **İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)**

Sigara kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet, seropozitiflik ve yüksek hastalık aktivitesi İAH için risk oluşturmaktadır. Semptomatik hastalarda ilk şikayet kuru öksürük ve egzersiz dispnesidir. Fizik muayenede özellikle akciğer bazallerinde iki taraflı inspiratuvar ral saptanabilir. İAH histopatolojik olarak diğer bağ dokusu hastalıklarında en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NISP) paternindeyken, RA'da farklı olarak usual interstisyel pnömoni (UIP) paternindedir. UIP paterninin tedaviye cevabı daha kötüdür ve mortalitesi daha yüksektir.

○ **Organize pnömoni ve havayolu hastalığı**

– **Kardiyak tutulum**

Perikardit RA'nın en sık görülen kardiyak bulgusudur. Genelde asemptomatik perikardiyal efüzyona neden olur. RA hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. RA kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

– **Hematolojik tutulum**

En sık görülen hematolojik bozukluk anemidir. Genelde normokrom normositerdir ve kronik hastalık anemisine bağlı gelişir. Ayrıca trombositoz ve lenfadenopati de görülebilir. RA hastalarında splenomegali ve lökopeni ile karakterize Felty sendromu görülebilir. En sık komplikasyon bakteriyel enfeksiyondur. Felty sendromu hastalarda normal popülasyona ve RA hastalarına göre artmış non-Hodgkin lenfoma riski vardır.

– **Göz tutulumu**

Sekonder Sjögren sendromuna bağlı kuru göz en sık görülen göz bulgusudur. Sklerit ve episklerit de RA'da görülebilen diğer göz tutulumu şekilleridir.

– **Diğer tutulumlar**

Hastaların %20-30'unda kuru göz ve kuru ağız ile karakterize sekonder Sjögren sendromu da eşlik edebilir. RA hastalarında AA amiloidozu gelişebilir. Uzun hastalık süreli ve kontrolsüz hastalarda genelde nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkar. RA hastalarında sekonder osteoporoz görülebilir.

● **Laboratuvar**

Tam kan sayımında kronik hastalık ile uyumlu anemi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili trombositoz görülebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve ürik asit normal saptanır. Tam idrar tetkiki normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) inflamasyon veya hipergammaglobulinemiye bağlı yüksek olabilir. C-reaktif protein (CRP) genelde yüksektir. Hipergammaglobulinemiden etkilenmediği için hastalık aktivitesini takipte daha idealdir. RF immünglobulin (Ig) G'nin Fc bölümüne karşı gelişen IgM tipi antikordur. RF %60-80 oranında pozitif saptanabilir. RA için spesifitesi %80-86'dır. RF pozitifliği daha ağır eklem tutulumu ve eklem dışı tutulumlar ile ilişkilidir. Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, mikst bağ dokusu hastalığı, hepatit C, kriyoglobulinemi, tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit, kronik karaciğer hastalıkları ve ileri yaş RF pozitifliğinin RA dışı nedenleridir. Anti-CCP spesifitesi %93-99'dur. Yüksek serum titreleri kötü prognoz ve eklem tutulumunun şiddeti ile ilişkilidir. Eklem sıvısı incelemesinde sıvı inflamatuvar karakterdedir ve sıvıda beyaz küre hücreleri (WBC) 5.000-50.000/mm³ arasındadır. Genelde nötrofil hakimiyetindedir (>%50). Sıvının protein içeriği yüksek, glukoz içeriği serum glukozuna göre düşüktür.

• Radyoloji

Direkt radyografi (X-ray) el, el bileği ve ayak kemiklerinin erozyonlarını gösterir. El ve ayaklarda küçük eklemlere komşu periartiküler osteopeni en erken radyolojik değişikliktir. Eklem aralığında daralma, eklem hem mediyal, hem lateral tarafında erozyonlar ve yumuşak doku şişliği de X-ray'de görülebilir (Resim 2). Osteoartritte X-ray'de osteofitler ve skleroz görülür, geç dönemde ise osteoporoz ve eklem deformiteleri görülebilir. Kas iskelet sistemi ultrasonografisi (USG), erken dönem sinovit saptama, eklem boşluğu, tendon, yumuşak doku değerlendirilmesi ve girişimsel işlemlerde kılavuzluk gibi durumlar için kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) erken dönem inflamasyon ve hasara bağlı oluşan değişiklikleri gösterir.

• Tanı

Sınıflandırma kriterleri, eski kriterlerin erken dönem hastalık tanısında yetersiz olması nedeniyle 2010'da yeniden düzenlenmiştir. Tablo 1'de 2010 Avrupa Romatizma Derneği (ACR)/Avrupa romatizma birliği (EULAR) RA sınıflama kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri

	Skor
1. En az bir ekleminde klinik sinovit (şişlik) olan, 2. Sinovitin başka bir hastalıkla açıklanamadığı hastalarda;	
Eklem tutulumu	
• 1 büyük eklem	0
• 2-10 büyük eklem	1
• 1-3 küçük eklem	2
• 4-10 küçük eklem (±büyük eklem)	3
• >10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
Seroloji	
• RF ve anti-CCP negatif	0
• RF veya anti-CCP düşük pozitif (normalin üst sınırının ≤3 katı)	2
• RF veya anti-CCP yüksek pozitif (normalin üst sınırının >3 katı)	3
Akut faz reaktanları	
• CRP ve ESH normal	0
• CRP veya ESH yüksek	1
Belirtilerin süresi	
• <6 hafta	0
• ≥6 hafta	1
Kesin RA sınıflaması için hasta skorunun ≥6/10 olmalı	

ACR: Avrupa Romatizma Derneği, EULAR: Avrupa Romatizma Birliği, RF: romatoid faktör, anti-CCP: siklik sitrüllemiş peptid antikor, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.

• Tedavi

Erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi hedefi düşük hastalık aktivitesi ve remisyon olmalıdır. DAS28 (Disease activity score in 28 joints) hastalık aktivitesini ölçmede kullanılan en önemli ölçektir. RA tanısı konan her hastaya hemen hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) başlanmalıdır. Bu ilaçların erken başlanması hastalarda gelişebilecek yapısal hasarı önleyebilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve glukokortikoidler tedaviye yardımcıdır. Aktif hastalık varlığında izlem 1-3 ayda bir gibi sık aralıklarla olmalıdır. Üç ayın sonunda düzelme yok veya 6 ay sonra hedefe ulaşamadıysa tedavi yeniden düzenlenmelidir. Metotreksat (MTX) RA tedavisinin temel ilacıdır. Kontrendikasyon yoksa tüm hastalara

başlangıç tedavisi olarak başlanmalıdır. Tolere edilirse yanıtı gözlemek için maksimum dozda 8-12 hafta kadar devam edilmelidir. MTX tolere edilemez veya başlangıç tedavisi için kontrendikasyon varsa, başlangıç tedavisi olarak leflunomid (LEF) veya sülfasalazin (SSZ) de ilk tedavi alternatifi olarak başlanılabilir. MTX, LEF ve SSZ monoterapi olarak ya da kombine kullanılabilir. Düşük doz kortikosteroidler başlangıçta tercihen 6 aydan daha kısa olacak şekilde, kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir. İlk konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARD) ile tedavi hedefine ulaşamadıysa, kötü prognostik faktörler yokluğunda diğer csDMARD'lar varlığında biyolojik DMARD'lar (bDMARD) kullanılmalıdır. Kötü prognostik faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kötü prognostik faktörler

- csDMARD sonrası orta veya yüksek hastalık aktivitesi
- Yüksek akut faz düzeyleri
- Şiş eklem sayısının fazla olması
- Yüksek titrede RF ve/veya anti-CCP pozitifliği
- Erken erozyon varlığı
- İki veya daha fazla csDMARD'ye cevapsız olması

csDMARD: konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, RF: romatoid faktör, anti-CCP: siklik sitrüllemiş peptit antikoru.

– Sentetik DMARD'lar

○ *Konvansiyonel sentetik DMARD'lar*

Metotreksat; MTX hem oral hem subkütan (SC) yoldan uygulanabilir. Eğer bir kontrendikasyon yoksa 15 mg/hafta dozunda başlanılır. Folik asit desteği verilmelidir. Toksikite riski nedeniyle hastalar kullanımı konusunda yeterince bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Ağız ülserleri, karaciğer fonkiyon testlerinde artma, hemogramda tüm serilerde düşme gibi yan etkiler takip edilmelidir. Gebelik ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Leflunomid; LEF günlük 10-20 mg dozunda kullanılır. Karaciğer fonksiyon testlerinde artma ve nöropati açısından hasta takip edilmelidir.

Sülfasalazin; SSZ maksimum 3 g/gün dozunda kullanılır.

Hidroksiklorokin; MTX ile birlikte kullanılır. Retinal toksisite yapabilir. Başlangıçta göz muayenesi yapılmalı, ilk yıl ve sonrasında da 5 yılda bir muayeneler tekrar edilmelidir.

○ *Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar*

Tofasitinib (JAK-1 ve -3 inhibitörü) ve baricitinib (JAK-1 ve -2 inhibitörü) hedefe yönelik sentetik DMARD'lar tsDMARD grubu içindedirler. Oral olarak kullanılırlar. Tofasitinib tedavisi esnasında Herpes zoster gelişme riski diğer ajanlara göre daha yüksektir. Diğer JAK inhibitörleri gibi baricitinib için de tromboembolik olaylar açısından uyarı yapılmıştır.

– Biyolojik DMARD'lar

○ *Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)*

En çok kullanılan ve tecrübe edilmiş olan biyolojik tedavilerdir. Çekinilen yan etkileri bakteriyel veya tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyon riskinde artıştır. Hepatit B virüs reaktivasyonuna neden olabilirler. Demiyelizan hastalık ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

İnfliksimumab; TNF-alfa antagonisti bir kimerik (fare/insan) monoklonal antikordur.

Adalimumab; Rekombinant teknoloji ile üretilmiş insan antikoru.

Sertolizumab; PEG ile konjüğe edilen rekombinant humanize Fab fragman antikoru.

Golimumab; Rekombinant teknoloji ile üretilmiş insan antikorudur.

Etanercept; İnsan immünglobulin 1 (IgG1) füzyon proteinidir.

○ **Diğer biyolojik DMARD'lar**

Rituksimab; anti-CD20 etkisi nedeniyle B hücre depleasyonu yapan monoklonal bir antikordur.

Abatasept; T hücre aktivasyonunu inhibe eder.

Tosilizumab; İnterlökin-6 blokajı yapar.

SONUÇ

RA erken tanı ve tedavisi önem arzeden bir romatizmal hastalıktır. Bu nedenle hastalığın tanınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Çetin G. Romatoid artrit tedavisi. İç: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. Klinik Romatoloji. 1. baskı Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınları; 2021:335-47.
2. Demoruelle K, Deane KD. Rheumatoid arthritis. In: West S, Kolfenbach J, eds. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:118-30.
3. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris ED, Budd RC, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005:1043-78.
4. Hellmann DB, Imboden JB. Rheumatologic, immunologic and allergic disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis and Treatment. 55th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2016:812-68.
5. Liao KP. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2019:747-51.
6. Shah A, Clair EW. Rheumatoid arthritis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015:2136-49.
7. Yılmaz N. Romatoid artrit. İç: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. Klinik Romatoloji. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınları; 2021:322-34.

GİRİŞ

Vaskülitler, damar duvarındaki inflamasyon sonucu gelişen lokal ve/veya sistemik organ tutulumları ile karakterize, damar lümeninde darlık, tıkanma, anevrizma ve rüptür sonucu kanama ile giden bir hastalık grubudur. Yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafyaya bağlı olarak çok farklı klinik ve patofizyolojik özellikler gösterebilir. Vaskülit tanısından şüphelenilen her hastanın muhakkak sistemik sorgu ve muayenelerinin yapılması gerekir.

TARİHÇE VE SINIFLANDIRMA

Vaskülitlerin sınıflandırması farklı şekillerde yapılmıştır. 1952’de başlayan değişik sınıflandırma şekilleri en son 2012 yılında tutulan damarın çapı, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak Chapel Hill Uzlaşma Konferansı’nda kabul edilmiştir. Tutulan damar çapına göre; aort ve onun baş-boyun bölgesi ile ekstremitelere giden ana dallarını tutan büyük damar vaskülitleri, renal, mezenter arter ve dalları, koroner ve hepatik arterler gibi iç organları besleyen damarları tutan orta çaplı damar vaskülitleri ile arteriyol, kapillerler, venüller ve glomerülleri tutan küçük damar vaskülitleri olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada değişken damar vaskülitleri, tek organ vaskülitleri, sistemik hastalıklar ile ilgili vaskülitler ve muhtemel etiyolojilerle ilgili vaskülitler ayrı başlıklar halinde bulunmaktadır (Tablo 1).

PATOFİZYOLOJİ

Vaskülitlerde temelde üç mekanizma ile damar hasarı oluşur:

1. Patojenik immün kompleks oluşumu ve depolanması: IgA vaskülit, lupus vaskülit, hepatit C virüsü (HCV) ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit, hepatit B virüsü (HBV) ilişkili vaskülit, serum hastalığı ve kutanöz vaskülit sendromları
2. Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA): Granümatöz polianjitis, eozinofilik granümatöz polianjitis, mikroskopik polianjitis
3. Patojenik T hücre yanıtı ve granülom oluşumu: Dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, granümatöz polianjitis, eozinofilik granümatöz polianjitis

Vaskülitler primer ve sekonder vaskülitler olarak ikiye ayrılabilir. Başka bir hastalıktan bağımsız ise primer, altta yatan başka bir hastalığın seyrinde görülüyorsa sekonder vaskülit olarak adlandırılır. Sekonder vaskülitte yol açan nedenler; enfektif endokardit, beta hemolitik streptokok, HBV, HCV, HIV, mikobakteriler başta olmak üzere birçok viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar miyopatiler, maligniteler, ilaçlar yer alır (propiltiyourasil, allopürinol, alfa metildopa, montelukast, sülfosalazin).

Tablo 1. Chapel Hill Uzlaşma Konferansı vaskülit sınıflandırması

1. Büyük damar vaskülitleri I. Takayasu arteriti II. Dev hücreli arterit
2. Orta çaplı damar vaskülitleri I. Poliarteritis nodoza II. Kawasaki hastalığı
3. Küçük damar vaskülitleri I. ANCA ilişkili vaskülitler a. Mikroskopik polianjit b. Eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg Strauss hastalığı) c. Granümatöz polianjitis (Wegener granülomatozu) II. İmmün kompleks vaskülitleri a. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vasküiti) b. Kriyoglobulinemik vaskülit c. Antiglomerüler bazal membran hastalığı d. IgA ilişkili vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası)
4. Değişken damar vaskülitleri I. Behçet hastalığı II. Cogan sendromu
5. Tek organ vaskülitleri I. İzole aortit II. Kutanöz arterit III. Primer santral sinir sistemi vasküiti IV. Kutanöz lökositoklastik vaskülit V. Diğerleri
6. Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler I. Lupus vasküiti II. Romatoid vaskülit III. Sarkoid vaskülit IV. Diğerleri
7. Muhtemel etiyolojilerle ilişkili vaskülitler I. Hepatit C ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit II. Hepatit B ilişkili vaskülit III. Sifiliz ilişkili vaskülit IV. İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit V. İlaça bağlı immün kompleks vasküiti VI. Kanser ilişkili vaskülit VII. Diğerleri

KLİNİK BULGULAR

Sistemik vaskülitlerin klinik bulguları tutulan organ ve sisteme göre çeşitlilik gösterebilir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, gibi konstitüsyonel; artralji, miyalji, artrit gibi kas-iskelet sistemi; palpabl purpura, nodül, ürtiker, livedo retikularis, süperfisyal flebit, iskemik lezyon, nekroz gibi cilt lezyonları; baş ağrısı, mononöritis multipleks, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı; sinüzit, kondrit, otit, iritis gibi baş boyun bölgesi; nefrit, hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi renal; hemoraji, kavite, nodül, infiltrasyon gibi akciğer lezyonları gibi semptom ve bulgular görülebilir.

LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME

Hastanın klinik bulguları ile beraber istenecek bazı laboratuvar testleri ve/veya görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı konabilir. İlk istenecek testler; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, tam idrar tahlili, HBV ve HCV serolojisidir. Ek olarak özellikle küçük damar vaskülitlerinde p-ANCA ve c-ANCA (anti-MPO ve proteinaz 3), anti-GBM (glomerüler bazal membran antikoru); sekonder vaskülitlerde bağ dokusu hastalığına eşlik edebileceği için anti-nükleer antikor (ANA), ANA profili, romatoid faktör (RF), anti-CCP, immünglobulinler, kriyoglobulin istenebilir.

Orta ve büyük çaplı damar vaskülitlerinde görüntüleme değerlendirme de önem arz etmektedir. Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve anjiyografik yöntemler sıklıkla kullanılır.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Etkilenen bölge veya organdan alınan biyopsi ile tanı süreci hızlanabilir. Ancak her zaman kesin tanı koydurmaz. Palpabl purpurası olan bir hastadan alınan cilt biyopsisinde sıklıkla lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulgular görülür ve herhangi bir vaskülit türüne spesifik değildir. Cilt, akciğer veya böbrekten alınan biyopsiler, klinik ve laboratuvar ile birleştirildiğinde doğru tanı konmasında yarar sağlar.

BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

• Dev hücreli arterit (temporal arterit)

Dev hücreli arterit (DHA); temporal arter, karotid arter, aort ve büyük dalları gibi büyük çaplı damarları tutan kronik granülomatöz bir vaskülitir. En sık temporal arteri tutar. Kadın/erkek oranı ortalama 3'tür. İnsidansı yaşla beraber artar. Genellikle 50 yaş üstünde görülmekle birlikte, 70-80 yaş aralığında pik yapar. DHA'da damar duvarındaki inflamasyon, vasküler düz kas hücrelerinde hasara, elastik liflerde kayba yol açarak arterdeki musküler tabakayı zayıflatır. Oluşan bu remodelling ile intimal hiperplazi ve damar oklüzyonu oluşur.

Başlangıç semptomları ani olabileceği gibi sinsi de olabilir. Yorgunluk, kilo kaybı, 39-40 °C'ye varan ateş, özellikle temporal bölgede lokalize, şiddetli ve standrat analjeziklere cevap vermeyen baş ağrısı, skalp hassasiyeti, temporal arterde kalınlaşma, hassasiyet, nodülarite, arter nabzında kayıp ve azalma görülebilir. Çene klodikasyonu, görme kaybı, çift görme gelişebilir. En korkulan komplikasyonu görme kaybıdır. Kol veya bacakta klodikasyon, ekstremiteler arası nabız ve tansiyon farkı, nabızlarda azalma, aortik anevrizma, vertigo, geçici iskemik atak ve inme görülebilen diğer semptom ve bulgulardır.

Spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Özellikle ESH'nin 50 den büyük olması ACR (America College of Rheumatology) sınıflandırma kriterlerindedir. Ayrıca, CRP artışı, normokrom normositer anemi, trombositoz, nötrofilik lökositoz, serum amiloid A artışı diğer laboratuvar bulgularıdır. Temporal arterin doppler USG ile değerlendirmesi (temporal arter etrafında hipoekoik halo), BT ve MR anjiyografiler ile PET-BT şüpheli durumlarda kullanılabilir. Temporal arter biyopsisi tanıda altın standart olmaya devam etmektedir. İntimada hiperplazi, lamina elastika internada destrüksiyon, dev hücre (granülom) oluşumu, fibrinoid nekroz

görülür. En az 3-5 cm'lik bir segmentin alınması hastalığın damarları atlama tutabilme ihtimalinden dolayı önem arz eder.

Tanıda hastanın 50 yaş veya üstünde olması, ESH'nin 50'nin üstünde olması, yeni başlayan lokalize baş ağrısı, biyopside tipik bulguların saptanması, temporal arterde irregülarite ve nodülerite gibi özelliklerin olması önemlidir. DHA nedeni bilinmeyen ateşte akla gelmelidir. Ayrıca polimiyaljik romatizma (PMR) DHA'ya en sık eşlik eden hastalıktır. PMR proksimal bölge kaslarında ağrı ve sabah tutukluğu ile karakterizedir. PMR'de kas gücü kaybı olmaz. Kas enzimleri, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normaldir.

DHA tedavisinde glukokortikoidler tedavinin temelindedir. İnflamasyon ile ilişkili belirti ve bulgular ortalama 48-72 saatte baskılanır. 40-60 mg/günlük dozlarla başlanır. Görme kaybı varsa pulse steroid yapılır. Steroid dozu yavaşça azaltılır, ortalama 2-3 ayda 10-15 mg'lık dozlara inilir. Düşük doz asetilsalisilik asit verilebilir. İmmünsüpresif olarak metotreksat, azatiyoprin, tocilizumab, TNF alfa inhibitörleri kullanılır.

• Takayasu arteriti (nabızsızlık hastalığı)

Aorta ve onun dalları ile pulmoner arterleri etkileyen kronik granümatöz ve stenotik bir büyük damar vaskülitidir. Japonya'da çok sık görülür. DHA ile benzer özellikler gösterebilir. Kadın/erkek oranı 9/1'dir. Çoğunlukla 40 yaş altında görülür. 15-45 yaş arası kadınlarda sıklıkla görülür. Tutulan damarda daha uzun, düzgün yüzeyli, proksimalden distale konik şekilde azalan stenoz yapar. Klinik bulgular üç dönemde görülür. İlk olarak yapısal belirti ve bulgular, ikinci olarak semptomların zengin dönemi olan vasküler inflamatuvar dönem ve üçüncü olarak da iskemi ve stenoza sekonder geç nabızsızlık dönemi görülür. Subklaviyan arter ortalama %93 oranında tutulmakta ve kolda klodikasyon, ekstremiteler arası nabız ve tansiyon farkı ile Reynaud fenomeni yapmaktadır. Ana karotid arter tutulumunda (%58) görme bozukluğu, senkop ve inme; abdominal aorta (%47) tutulumunda karın ağrısı, bulantı ve kusma, renal arter (%38) tutulumunda hipertansiyon ve renal yetmezlik, aort kökü ve/veya arkus aorta tutulumunda (%35) aort yetmezliği, kalp yetmezliği görülür. Bunların dışında tutulan damar segmentine göre bacakta klodikasyon, dispne, atipik göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü, üfürüm görülebilir.

Hastalığın tanısında spesifik bir serolojik test yoktur. ESH ve CRP yüksek olabilir. Esas olarak tanı anjiyografi ile konur. MRG ve BT anjiyografi yöntemleri konvansiyonel anjiyografinin yerini almaya başlamıştır. Stenozlar ve poststenotik dilatasyonlar, anevrizmalar, oklüzyonlar ve kollateral dolaşımda artış anjiyografide görülebilen bulgulardır.

40 yaş öncesi başlayan, ekstremitelerde klodikasyon, brakial arter nabzında azalma, her iki kol arasında 10 mmHg'den fazla tansiyon farkı, subklaviyan arter ve/veya aort üzerinde üfürüm, anjiyografik anormallikler sınıflandırma kriterleri içerisindedir. Ayırıcı tanıda malign ve enfeksiyöz süreçler, sifiliz, tüberküloz, Behçet hastalığı, Kawasaki hastalığı, dev hücreli arterit, aort koarktasyonu ve Marfan sendromu sayılabilir.

Tedavide antiagregan, antihipertansif, immünsüpresif tedavi (steroid, metotreksat, mikofenolat mofetil, azatiyoprin, leflunomid, anti-TNF, anti-IL-6) kullanılır. Hastalık aktivitesi baskılandıktan sonra revaskülarizasyon için perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) veya vasküler cerrahi kullanılabilir.

ORTA ÇAPLI DAMAR VASKÜLİTLERİ

• Poliarteritis nodoza

Poliarteritis nodoza (PAN) orta ve küçük damarları tutabilen, nekrotizan, nongranülatöz, sistemik bir vaskülitir. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber 40-60 yaş grubunda daha sık görülür. Erkeklerde 1.5 kat daha sık görülür. Özellikle HBV hastalığının gelişiminde sık olmakla birlikte, aşılama çalışmalarıyla görülme sıklığı düşmüştür. Etki alanı tek organ tutulumundan çoklu organ tutulumuna kadar değişebilir.

Prodromal bir dönem sonrası ağrılı kutanöz/subkutan nodüller, palpabl purpura ve ülserasyonlar ve livedo retikularis gibi cilt tutulum bulguları görülebilir. %70'e yakın hastada mononöritis multipleks görülür. Renal tutulum intrarenal damarların tutulumuna bağlı iskemik nefropatiye bağlı olup, glomerülo nefrit gözlenmez. Gastrointestinal tutulum %30 hastada görülebilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Hastalarda kilo kaybı, ateş, cilt lezyonları, miyalji, artralji, renal tutulum, karın ağrısı, bulantı-kusma, diyare, peritonit, gastrointestinal kanama, barsak perforasyonu, hiperestezi, hipoestezi, motor defisit, baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, görme bozukluğu, kafa çifti tutulumu, miyokardit, kardiyomiyopati, perikardit, orşit, testiküler hassasiyet görülebilir.

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. ESH, CRP yüksekliği, normokrom normositer anemi, trombositoz görülebilir. Sekonder PAN değerlendirilmesinde HBV, HCV, HIV serolojileri istenmelidir. ANCA negatiftir. Hipokomplementemi görülebilir.

Kesin tanı histopatolojik değerlendirmeyle konur. Tutulumun olduğu organdan yapılan biyopside (genelde cilt veya sinir biyopsisi) orta çaplı damarlarda nekrotizan vaskülitin gösterilmesi uygun klinik semptom ve bulgular da varsa tanı koydurur. Biyopsi mümkün değilse HBV pozitifliği ve EMG'de nöropati görülmesi (özellikle mononöritis multipleks) tanı koydurabilir. Ayrıca anjiyografide mikroanevrizmaların gösterilmesi tanısaldır.

PAN tedavisi tutulan organların yaygınlığı, HBV pozitifliği ve hastalığın ciddiyetine göre değişir. Hayatı tehdit eden akut bir durumda tedavi ivedilikle başlanmalıdır. Ciddi PAN tedavisinde yüksek doz steroid ve siklofosfamid kullanılır. İdame tedavide ise metotreksat, mikofenolat mofetil veya azothiopürin kullanılabilir. Kutanöz PAN tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), dapson, kolşisin kullanılır. Standart tedaviye dirençli vakalarda tocilizumab kullanılabilir. Ayrıca infliksimab, rituksimab, intravenöz immünglobulin (İVİG) ve tofasitinib kullanılabilen diğer medikal tedavilerdir. HBV pozitif vakalarda ise plazmaferez ve antiviral tedavi önerilir.

• Kawasaki hastalığı

Kawasaki hastalığı, ilk olarak 1967'de Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından "mukokutanöz lenf nodu sendromu" olarak Japonya'da tanımlanmıştır. Hastalığın belirti ve bulguları; genellikle müdahale edilmediğinde 11 güne kadar süren 39 °C'den yüksek ateş; servikal lenfadenopati; hastalığın ilk beş günü ortaya çıkan nonbüllöz ve nonveziküler nonspesifik makülopapüler döküntüler; avuç içi ve ayak tabanında eritem, el ve ayaklarda ödem ve bazen ağrılı endürasyonlar; dudak ve ağız mukozası değişiklikleri ve ağrısız-fotofobisiz bilateral noneksüdatif konjunktival enfeksiyondur. Sıklıkla beş yaş altı çocukları etkiler. Kendini sınırlayabilen, multiorgan tutulumu yapabilen ve akut gelişen bir hastalıktır. Uzakdoğu ülkelerinde, özellikle Japonya'da sık görülür. Beş yaşından büyük çocuklarda tanı gecikirse

kardiyak komplikasyon riski artar. İlkbahar- kış aylarında ve erkeklerde kadınlara göre 1.5-1.7 kat daha fazla görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Genellikle klinik seyir üç fazda görülür. Birinci faz akut dönemdir. Bu dönem ilk 1-2 haftayı kapsar ve tanı kriterlerine ek olarak miyokardit, geçici artrit ve steril piyüri görülebilir. Bu dönemde en önemli ölüm sebebi miyokardittir. İkinci dönem 2-4. haftalar arasındaki subakut dönemdir. Ateş, döküntü, lenfadenopatilerde düzelme, koroner anevrizma ve trombozlar, trombositoz, el ve parmak uçlarında soyulma, safra kesesi hidropsu bu dönemdedir. Son dönem 6-8 haftalar arasındaki iyileşme dönemidir. Klinik bulguların hepsi kaybolur. Koroner arter anomalisi olanlarda miyokard infarktüsü, aritmi, ani ölüm riski vardır. Bu dönemde en önemli ölüm sebebi miyokard enfarktüsüdür.

En önemli tutulum bölgesi kardiyovasküler bölgedir. Harada ve arkadaşları koroner arter tutulumunu öngörebilmek amacıyla bazı kriterler belirlemişlerdir: erkek cinsiyet, bir yaşından küçük olma, beyaz küre $>12.000/mm^3$, trombosit sayısı $<350.000/mm^3$, hematokrit $<35\%$ olması, albümin <3.5 g/dL, CRP >3 mg/L olması. Dört veya daha fazla kriter karşılanıyorsa koroner arter anevrizma rüptürü riski yüksektir. Lökositoz, sola kayma, trombositoz, ESH ve CRP yüksekliği, normokrom normositer anemi görülebilir. PAN, Behçet hastalığı, sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA), Reiters hastalığı ile ayırıcı tanıya girer.

Ana tedavi amacı inflamasyonu baskılayıp kardiyovasküler komplikasyonları önlemektir. Bu nedenle tedavide yüksek doz aspirin ve İVİG) kullanılır. Aspirin tek başına koroner arter anevrizması sıklığını azaltmaz. Bundan dolayı aspirin ve İVİG birlikte kullanılarak daha iyi antiinflamatuvar etki gözlenmektedir. Kawasaki tanısı almış hasta ilerde gelişebilecek obezite, dislipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı açısından risk altındadır.

KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

• ANCA ilişkili vaskülitler

ANCA tespiti indirekt immünfloresan yöntemle yapılan boyamayla ANCA pozitif/negatif olarak yapılır. Perinükleer boyanma (p-ANCA) ve sitoplazmik boyanma (c-ANCA) paternleri görülebilir. İmmünassay ile PR3 ve MPO ölçümü kantitatif olarak yapılır. PR3-ANCA genellikle granümatöz polianjitiste, MPO-ANCA ise eozinofilik granümatöz polianjitis veya mikroskopik polianjitiste görülür. Vaskülit dışı hastalıklardan SLE, enfektif endokardit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit, kistik fibrozda da pozitiflik görülebilir.

• Mikroskopik polianjitis

Genelde akciğer (pulmoner kapillerit) ve böbreklerin (nekrotizan glomerülonefrit) küçük damarlarını tutan, ANCA pozitif, immün kompleks depolanmasının izlenmediği nongranümatöz bir antidedir. Pik insidansı 60-65 yaş civarı olup, erkeklerde kadınlardan sık görülür. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, kas-iskelet sistemi belirti ve bulguları sık görülür. Akciğer ve böbrek tutulumu olması, granümatöz polianjitis ile benzerlikleri olmakla beraber, üst solunum yollarını tutmaması, akciğerde nodül ve/veya kaviteye yol açmaması ve nongranümatöz özelliği granümatöz polianjitisten ayırır. Kutanoz vaskülit, gastrointestinal

sistem tutulumu, mononöritis multipleks, göz tutulumu (episklerit, keratit) görülebilen diğer bulgulardır.

Anemi, lökositoz, CRP ve ESH yüksekliği görülebilir. ANCA %95 pozitifdir. MPO-ANCA %70 hastada, PR3-ANCA %25 hastada görülür. Mortalite erken dönemde kontrolsüz vaskülitte bağlı çoklu organ tutulumuna, geç dönemde ise böbrek yetmezliği, pulmoner hemoraji ve ilaç kullanımına bağlı immünsüpresyondan kaynaklanan enfeksiyonlar nedeniyledir. Tedavide steroid + siklofosfamid veya rituksimab verilir.

• Eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg Strauss hastalığı)

Astım ve/veya alerjik rinit, kan veya dokuda görülen eozinofili, ekstrevasküler granülom oluşumu ve özellikle akciğerin tutulduğu nekrotizan bir küçük damar vaskülitidir. Ortalama başlangıç yaşı 38-52'dir. Kadın/erkek oranı 1.2/1'dir. Hastalığın görüldüğü üç faz vardır:

- Prodromal dönem: Aylar ve hatta yıllarca sürebilen bir dönemdir. Ateş, kas ve eklem ağrısı, yorgunluk ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgular, %96-100 oranında görülebilen en karakteristik bulgu olan astım, nazal polipozis, alerjik rinit ve tekrarlayıcı sinüzit (%50-90), otitis media, kronik kulak akıntısı, sensorinöral işitme kaybı ve fasyal sinir paralizisi görülebilir.
- Periferik eozinofili dönemi: Akciğer tutulumu, eozinofilik gastroenterit, plevral ve perikardiyal efüzyon, periferik ve yama tarzında akciğerde infiltrasyonlar, total lökosit sayısının $>10^9$ 'u veya $>1500/mm^3$ eozinofil sayısı bu dönemde görülür.
- Vaskülitik dönem: Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi yapısal semptomlar sıktır. En önemli özelliği yaklaşık %70 hastayı etkileyen periferik nöropatidir.

Laboratuvarında eozinofili, IgE yüksekliği, p-ANCA (MPO-ANCA) %40-60'ında pozitiflik görülebilir. Doku biyopsisinde granülomlar ve ekstrevasküler eozinofiller, mononöritis multipleks/periferik nöropati, bronşiyal astım, periferik eozinofili ($>10^9$), fikse olmayan pulmoner infiltratlar, paranazal sinüs anormallikleri sınıflandırma kriterlerindedir.

Çoğu hastada steroid tek başına yeterli olmakla beraber, kardiyak tutulumun olduğu ağır vakalarda siklofosfamid kullanılabilir. Ayrıca anti-IL5 monoklonal antikoru olan mepolizumab tedavide onay almıştır.

• Granümatöz polianjitis (Wegener granülomatozu)

Genellikle üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granümatöz inflamasyon ve sıklıkla küçük-orta çaplı damarları (kapiller, venüller, arteriyoller, arterler ve venler) etkileyen nekrotizan bir vaskülitir. Nekrotizan glomerülonefrit yaygın olarak görülür. 40 yaş sonrası artarak görülmekle birlikte, pik görülme yaşı 60-70 yaş arasındadır. Görülme oranı kadın ve erkekte eşittir. Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel tetikleyicilere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, oral ülser, gingivitis, paranazal sinüste ağrı, kanlı pürülan burun akıntısı, erozif sinüzit, subglottik trakeal stenoz, nazal septum perforasyonu, semer burun deformitesi, mastoidit, östaki tüp tıkanıklığına bağlı seröz otit gibi üst solunum yolu semptomları, akciğerde nodüller ve kaviter infiltratlar, fokal segmental glomerülonefrit veya kresentik glomerülonefrit gibi renal tutulum bulguları, sklerit, ülseratif keratit, orbital kitle gibi göz bulguları, palpabl purpura, livedo retikularis, ülser ve subkutan nodül gibi cilt bulguları, meninkslerde granümatöz inflamasyon ve kronik menenjit gibi sinir sistemi bulguları ve artmış venöz tromboz riski görülür.

Normokrom normositik anemi, lökositoz (nötrofili), ESH ve CRP artışı, renal tutulumu olanlarda üre-kreatinin yüksekliği, hematüri, proteinüri, %90'ında ANCA (+)'liği (proteinaz-3'e [c-ANCA] karşı %80, miyeloperoksidaza [p-ANCA] karşı %10), insan lizozom membranı ilişkili protein-2'ye (hLAMP-2) karşı antikörler (özellikle ANCA negatif hastalarda %70) görülebilen laboratuvar bulgularıdır. Yapılan doku, akciğer, üst solunum yolları biyopsilerinde nekrotizan granülomatöz vaskülit görülür. Böbrek biyopsisinde fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit ve hızlı seyirli kresentik glomerülonefrit (RPGN) görülür. Uygun klinikle beraber biyopsi bulguları varsa tanı konur.

Tedavide indüksiyon için zaman kaybetmeksizin yüksek doz steroid ve siklofosfamid kombinasyonu oldukça etkilidir. RPGN veya alveoler hemoraji varsa plazmaferez de kullanılabilir. Rituksimab indüksiyonda steroidle beraber siklofosfamid kadar etkilidir. İdame tedavide ise azatiyoprin, metotreksat veya mikofenolat mofetil kullanılabilir. Rituksimabın 6 ayda bir 500 mg İV kullanılması azatiyoprinden daha çok fayda sağlar. Hayatı tehdit etmeyen tutulumu olan hastalara metotreksat idame olarak verilebilir. Kotrimoksazol üst solunum yolu tutulumunda relaps riskini düşürür.

• İmmün kompleks vaskülitleri

– Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)

Klasik yol aktivasyonu yapan C1q'nun kollajen benzeri bölümüne karşı antikör oluştuurulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Vakaların büyük bölümünde altta yatan lupus veya Sjögren sendromu gibi başka bir hastalık vardır. Kapiller ve postkapiller venüllerin tutulduğu lökositoklastik vaskülit tablosu görülür. Kronik idiyopatik ürtikerden farkların bilinmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Yanma, batma şeklinde şikayetlerle başlayıp basmakla solmayan, hiperpigmentasyon ve postinflamatuvar değişikliklerle iyileşen, 48 saatten uzun süren lezyon hipokomplementemik ürtikeryal vaskülitte görülür. Yaşamı tehdit eden organ tutulumu yaparsa immünsüpresif tedavi gerekir.

– Kriyoglobulinemik vaskülit

Kriyoglobulinler anormal serum proteinleridir, 4 °C'de çöker ve 37 °C'de erirler. Üç tipi vardır. Tip I; IgM veya IgG tipinde monoklonal immünglobulinden oluşmuştur (multipl myelom) ve hiperviskozite ön plandadır. Tip II kriyoglobulin; monoklonal IgM ve poliklonal IgG'den oluşmuştur. Tip II'deki IgM bileşeninin RF aktivitesi vardır. Tip III kriyoglobulin; poliklonal IgM ve IgG'nin karışımıdır. Tip II ve III'e mikst kriyoglobulinemiler denilmektedir (HCV, Sjögren sendromu, SLE vb.). Tip II ve Tip III kriyoglobulinler çoğunlukla vaskülit bulgularıyla ön plandadır.

Hastalık orta yaş kadınlarda sık görülür. Küçük damar tutulumunun olduğu bir immün kompleks vaskülitidir. Çoğu vaka cilde lokalizedir. Purpura, artrit/artralji, polinöropati, hepatosplenomegali, lenfadenopati, glomerülonefrit, ciltte ülserasyonlar, reynaud fenomeni, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, nöropati (mononöritis multipleks) görülebilir. Glomerülonefrit kötü prognozla ilişkilidir ve ortalama %80'i membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) tip 1'dir.

Hipokomplementemi (%90, C4 seviyesi C3'ten daha fazla düşüktür), HCV pozitifliği (%80-90), RF pozitifliği ve ANCA negatifliği laboratuvar bulgularıdır. HCV ilişkili kriyoglobulinemik vaskülitte anti-HCV tedavisi, dirençli vakalarda rituksimab verilir.

– Antiglomerüler bazal membran hastalığı

GBM'de bulunan bir antijene karşı oluşan antikorlarla (anti-GBM antikoru) ve tipik olarak kresentik glomerülo nefrit ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çoğunlukla Goodpasture hastalığı veya sendromu ile eş anlamlı kullanılır. Goodpasture sendromu, altta yatan nedenden bağımsız meydana gelen glomerülo nefrit ve pulmoner hemorajiyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Anti-GBM antikoru varlığında gelişen tabloya ise Goodpasture hastalığı denilmektedir. Hastalığın ilk piki 10-20'li yaşlarda, erkeklerde daha siktir ve pulmoner hemoraji riski daha fazladır. Sonraki pik ise 50-60'lı yaşlarda görülür ve akciğeri tutma olasılığı daha düşüktür.

Akciğer tutulumu olan hastada ilk bulgu hemoptizi, öksürük, dispne olabilir. Böbrek tutulumu olan hastada ise idrar renginde değişiklik, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilir. Böbrek biyopsisinde kresentik glomerülo nefrit görülür. İmmünfloresan incelemede neredeyse patognomonik bir bulgu olan glomerüler kapiller boyunca lineer biriken IgG yapısında antikordur. Tedavide plazmaferez, kortikosteroid ve siklofosfamid kullanılır.

– IgA ilişkili vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası)

Hastaların %90'ının çocuk (10 yaşından küçük) olduğu ve çocukluk çağında en sık görülen, küçük boy damarların tutulduğu immün kompleks vaskülitidir. İnsidansı her 100.000 çocuk için 3-26'dır. Yetişkinlerde ise 100.000'de 0.1-1.8'dir. Erkek kadın oranı 1.5-2/1'dir. Enfeksiyöz nedenler (2/3'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü), aşılardan ve antibiyotikler tetikleyici ajan olarak belirlenmiştir. Tipik özelliği IgA'nın aktive olmasıdır. Serumda IgA düzeyi artar. Ayrıca deri ve iç organlarda IgA birikimi vardır.

Klasik triadı; purpura, artrit/artralji ve karın ağrısı olmakla beraber buna hematüri de eklenebilir. Artrit/artralji hastaların %80'inde, alt ekstremitelerde ve oligoartiküler tarzdadır. Cilt tutulumu eritematöz papüller döküntü, palpabl purpura şeklinde ve neredeyse tüm hastalarda görülür. Cilt lezyonları alt ekstremitelerde ve kalça lateral yüzeylerinde yoğun olarak görülür. Gastrointestinal sistemde hastaların 2/3'ünde karın ağrısı, bulantı, kusma, melena, hematokezya, nadiren masif hemoraji, barsak iskemisi, perforasyon görülebilir. Böbrek tutulumu yaklaşık %50 hastada görülür ve çoğunlukla izole hematüri/proteinüri şeklindedir. Böbrek tutulumu ve tutulumun şiddetli olması riski yetişkinler ve büyük çocuklarda daha yüksektir.

Tanımda klinik bulgularla beraber yapılan biyopsilerde damarlar ve çevresinde IgA depolanması gösteren lökositoklastik vaskülit bulgusuyla konur. %50 hastada serum IgA düzeyi yüksek görülür. Tedavide artrit ve gastrointestinal sistem tutulumu varsa steroid, ağır renal tutulumda plazmaferez ve ek olarak sitotoksik tedavi verilir. Ancak genelde kendini sınırlar ve sekel bırakmadan iyileşir.

DEĞİŞKEN DAMAR VASKÜLİTLERİ

• Behçet hastalığı

Tekrarlayan oral-genital ülserler ve üveit triadıyla ilk kez 1937 tarihinde Hulusi Behçet tarafından tariflenmiştir. Değişken boyda damar tutulumu yapan etiyolojisi net bilinmeyen kronik, inflamatuvar sistemik bir vaskülitir. Hem otoinflamatuvar hem de adaptif ve doğal bağışıklık üzerinden otoimmün komponenti vardır. Göz, deri, nörolojik, vasküler, kas-iskelet, gastrointestinal sistemi tutabilir. 20-40 yaş arasında sık görülür.

İpek yolu (Asya'nın doğusundan Akdeniz'e kadar) boyunca daha yaygındır. Türkiye'de prevalansı 80-370/100.000; Kore, Japonya, İran, Çin ve Suudi Arabistan'da ise 13.5-20/100.000'dir. Avrupa'da 10/100.000'den az, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Avrupa ile benzerdir. Saha çalışmalarında farklılık gösterilemese de erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Hastalık erkeklerde daha şiddetli seyretmeye meyillidir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir çevresel faktörle ortaya çıkan anormal immün yanıt sonucu, endotel aktivasyonu ile hem vaskülitik hem de trombotik süreç başlatılır. En önemli genetik faktör yaklaşık %60-70 hastada gösterilen HLA-B51'dir. Sağlıklı popülasyonda da HLA-B51 pozitifliği olabileceği için tanısal amaçla kullanılması uygun değildir.

Yaygın klinik özellik olarak ağırlı ve tekrarlayıcı mukokutanöz ülserler (vakaların yaklaşık yarısı mukokutanöz seyirli) görülür. Alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden hastalığın aktive olabileceği yer ve zaman ölçülemez. Bazı ataklar kalıcı hasarla sonuçlanabilir. Hastaların yaklaşık %10-30'unda başlangıçta mukokutanöz dışı bulgular görülebilir. Morbiditenin en önemli sebebi göz tutulumudur.

Oral ülser olmazsa olmaz tanı kriteridir ve en sık rastlanan bulgudur. Sigara içenlerde nadir görülür. Küçük (<10 mm), büyük (>10 mm) veya herpetiform olabilir. Ağrılıdır ve 1-2 hafta içinde skarsız iyileşir. Genital aft daha az görülür, skar bırakarak iyileşir ve glans penis ile üretrayı tutmaz. Kadınlarda labia major üzerinde görülür. Vajina ve serviksi de tutabilir. Folikülit, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, akneiform döküntüler görülebilir. Özellikle sırt, göğüs ve uylukta cilt lezyonları daha sık görülür. Paterji testi pozitifliği Behçet hastalığı için oldukça spesifik bir bulgudur. Nonspesifik bir uyrana karşı verilen hiperreaktivitenin ölçümü olan ve cilde steril olarak batırılan iğneden 24-48 sa. sonra papül veya aseptik püstül oluşumunun gelişmesiyle pozitif kabul edilen bir testtir.

Üveit en önemli göz tutulum şeklidir. Bilateral, epizodik ve sıklıkla panüveit şeklinde tutulum görülür. Farklı toplumlarda hastaların %25-75'inde ortaya çıkar. Tedavisiz çoğu olguda körlük meydana gelir ve en korkulan komplikasyondur. Göz tutulumu endemik toplumlarda ve erkeklerde daha şiddetli olma eğilimindedir. İrit, posterior üveit, retinal vaskülit, optik nörit de görülebilir. Ön kamarada iltihabi hücre birikimiyle karakterize hipopyon şiddetli bir anterior üveittir ve yaklaşık %20 hastada bu tablo görülür. Hastaların yaklaşık yarısında nonerozif, deformite beklenmeyen, oligoartiküler ve asimetric eklem tutulumu görülür. %5-10 hastada nörobeçet tutulumu olur. Santral sinir sisteminin tutulduğu hastaların %80'inde parankimal, %20 kadarında parankim dışı serebral sinüs trombozu gibi tutulumlar görülür. Behçet hastalığı ileoçekal bölgeyi tutup, Crohn hastalığını klinik ve kolonoskopik olarak taklit edebilir. Epididimoorşit, glomerülonefrit ve amiloidoz da görülebilir.

Tüm klinik bulgularının vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastaların %7-29'unda vasküler tutulum görülür. Diğer vaskülitlerden bazı farklılıkları vardır. Behçet; arter ve ven ayırmaksızın her çapta damarı tutabilir. Venöz tutulum daha sıktır. Arter ve ven aynı anda da tutulabilir. Hem perivasküler hem de endovasküler inflamasyon vardır. Trombüsler bu nedenle damar duvarına sıkıca tutunduğundan pulmoner emboli nadiren görülür. Pulmoner arter %5, aort anevrizması %2, ekstremitelerdeki arterleri %6, diğer (iliyak, subklaviyan, renal, karotis, serebral, koroner, mezenterik, splenik), sağ ventrikül trombüsü ise <%1 görülür. Tutulan damarda anevrizma, stenoz, tromboz ve rüptüre yol açabilir. Pulmoner arter vaskülit bu arterde anevrizmaya yol açabilir. Dispne, hemoptizi, akciğer grafisinde infiltrasyon ile klinik bulgu verebilir. Mutlaka pulmoner emboliyi dışlamak gerekir. Aksi takdirde verilecek antikokagülan

ve antifibrinolitik tedaviler pulmoner hemorajiyle sonuçlanabilir. Derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, inferiyör vena kava oklüzyonu, serebral sinüs trombozu, Budd-Chiari sendromu venöz tutulum şekilleridir. Tedavide immünsüpresyon verilir.

Laboratuvarda spesifik bir test yoktur. Hastalığın aktif olduğu dönemde CRP ve ESH artabilir. Kronik hastalık anemisi ve trombositoz görülebilir. HLA-B51 %60-70 hastada pozitifdir. Behçet hastalığı sınıflandırma kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Behçet hastalığı uluslararası sınıflandırma kriterleri

Yılda en az 3 kez major, minör ya da herpetiform karakterde tekrarlayan oral aft	Hasta verisi	Olmazsa olmaz
Tekrarlayan genital ülser veya skarı	Hekim veya hasta verisi	Herhangi ikisi
Göz bulguları: anterior-posterior üveit, retinal vaskülit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler	Hekim verisi	
Deri lezyonları: eritema nodozum, psödofolikülit veya adolesan dönem sonrası gelişen steroid tedavi almayan bir vakadaki akneiform bulgular	Hekim veya hasta verisi	
Pozitif paterji testi: 24-48 sa. sonra hekim tarafından değerlendirilmiş olmalı	Hekim verisi	

Standart bir tedavi olmamakla beraber, tutulan organlara ve tutulum şekline göre tedavi stratejisi belirlenir. Tedavinin temel amacı semptomları gidermek, atakları önlemek ve organ tutulumu ile hasarını önlemektir. Mukokutanöz lezyonların varlığında topikal steroid, kolşisin, talidomid, azatiyoprin veya siklosporin; artrit varsa kolşisin, azatiyoprin, interferon alfa, TNF alfa inhibitörleri (infliksimab, adalimumab); venöz tutulumda azatiyoprin, siklosporin, siklofosfamid, asetilsalisilik asit kullanılabilir. Venöz tutulumda antikoagülasyon kararı bireyselleştirilmelidir. Arteriyel tutulumda kortikosteroid, siklofosfamid ve azatiyoprin; göz tutulumu olan hastalarda azatiyoprin, siklosporin, intravitreal kortizon, interferon alfa, infliksimab, adalimumab; gastrointestinal sistem tutulumlu Behçet hastalığında kortikosteroid, sülfasalazin, infliksimab, azatiyoprin ve talidomid kullanılabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumunda serebral sinüs trombozu varsa kortikosteroid ve azatiyoprin; parankimal tutulum varsa kortikosteroid, azatiyoprin, infliksimab ve siklofosfamid kullanılabilir.

Hastalığın prognoz genelde iyi olmakla beraber, gençlerde, erkeklerde ve HLA-B51 (+) hastalarda daha ağır seyredir. Santral sinir sistemi ve vasküler tutulumun varlığı kötü prognoz göstergesidir. Yaşın ilerlemesiyle remisyon süreleri uzar.

• Cogan sendromu

İnterstisyel keratit ile vestibüler ve akustik disfonksiyonun görüldüğü bir hastalıktır. %15 vakada göz-kulak bulgularıyla beraber vaskülit de izlenir. Her çapta damar tutulumu görülür. En sık aort ve aort kapak tutulumu görülür. Takayasu arteritine benzer damar tutulumu görülür. Tedavide kortikosteroidler ve sitotoksik tedavi kullanılır.

TEK ORGAN VASKÜLİTLERİ

• İzole aortit

Aortun tek başına tutulduğu, anevrizma, rüptür ve kanamayla sonuçlanabilen vaskülitir.

• Kutanöz arterit

Kutanöz PAN, epidermisin ve yüzeysel dermisin korunduğu, derin dermis ve subkutan dokunun tutulduğu, en tipik bulgusunun nodül olduğu bir vaskülit türüdür. Ağrılı nodül, artrit, artralji, livedo retikularis, ateş, polinöropati görülebilir. Tanıda inflamatuvar arteritin gösterilmesi gerekir. Tutulumun ciddiyetine göre kolşisin, dapson, pentoksifilin, kortikosteroid, azatiyoprin, metotreksat, hidroksiklorokin, siklosporin, siklofosfamid kullanılır.

• Primer santral sinir sistemi vaskülit

Sadece santral sinir sistemi damarlarının tutulduğu, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen, subakut bir süreçle başlayan bir vaskülitir. Hastalarda sinsi ve künt bir baş ağrısı şikayeti vardır. Lomber ponksiyonda lenfositik pleositoz ve protein miktarında artış görülür. Kraniyal MRG'de subakut süreçte multifokal infarktlar görülür. Kesin tanı biyopsiyle konur. Tedavide kortikosteroid ve siklofosfamid kullanılır.

• Kutanöz lökositoklastik vaskülit

Genel anlamda primer bir hastalık olarak değil, vaskülitik sendromların bir parçası olarak görülür. En sık görülen vaskülitir. Çoğu zaman hafif seyirli ve kendini sınırlar. En sık postkapiller venüllerin tutulumu gözlenir. Vaskülitik sendromların bir parçası olarak gelişmişse primer; altta yatan bir hastalık nedeniyle gelişirse sekonder lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilir. Herhangi bir etiyoloji tespit edilemezse idiyoPATİK lökositoklastik vaskülit olarak adlandırılır. Hastaların %40'ında alt ekstremitelerde basmakla solmayan palpabl purpura görülür. Palpabl purpura etkilenen damardan ektravaze olan eritrositlere bağlı oluşur. Işık mikroskopundaki histopatolojik bulgular lökositoklazi, eritrosit ektravazasyonu, damar çevresinde fibrinoid nekrozdur. Direkt immünfloresan mikroskopi ile IgG, IgM, IgA, C3, C4, fibrin birikimi gözlenir. Etiyolojide sülfonamid, penisilin, tiyazid, allopürinol gibi ilaçlar olabilir. Tedavide kortikosteroid verilir. Dirençli olgularda dapson, kolşisin, hidroksiklorokin kullanılabilir.

SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

SLE, romatoid artrit, Sjögren, tekrarlayan polikondrit ve diğer sistemik romatizmal hastalıkları olan hastalarda, bu hastalıklarla ilişkili vaskülit gelişebilir. Bu hastalarda en sık olarak küçük kaslar arterleri, arteriyelleri ve venüllerini tutulur. SLE'de küçük çaplı damar tutulumuyla seyreden lökositoklastik vaskülit görülebilir. Biyopside ek olarak damar duvarında immünglobulin ve kompleman komponentlerinin gözlenmesi lupus vaskülitini için karakteristiktir. Sistemik vaskülitini düşündürecek bulguların hastaların %30-40'ında görüldüğü, ancak biyopsi ya da anjiyografi ile doğrulanabilen gerçek vasküler tutulumun yaklaşık %10 civarında olduğu saptanmıştır. SLE vaskülitlerinin %80'i kutanöz, %20'si sistemik özellik gösterir.

Sjögren vaskülitini %10 civarında görülür. Vasküler tutulumun iki alt tipi vardır. Birincisi, mononükleer hücre tipi; ikincisi nötrofilik (lökoklastik) tiptir. İkinci tip hipergamaglobulinemi, yüksek RF titresini, anti-Ro ve hipokomplementemi ile ilişkilidir. PAN benzeri orta çaplı damarların nekrotizan tutulumu gözlenir. Vaskülitik cilt tutulumu ağır klinik seyir ve daha fazla ekstraplandüler tutulum ile ilişkilidir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde purpura, ara ara çıkan

ürtiker, subkutan nodül ve ülserasyon şeklinde görülür. Ayrıca vaskülit zemininde mononöritis multipleks gelişebilir.

Romatoid artrit bağı vaskülit, tipik olarak tanı tarihi eski olan ve RF (+) olan hastalarda görülür. Küçük ve orta boy damarların tutulduğu immün kompleks vaskülit görülür. Bu hastalarda kompleman düzeyi düşüktür. PAN ile ayırıcı tanı yapmak gerekir. Klinik olarak peteşi, purpura, livedo retikularis, iskemiye sekonder ülserasyon ve gangren gelişebilir. Mononöritis multipleks gelişebilir.

Sarkoidoza bağı vaskülit %10 civarında görülür. Vaskülitik tutulumun iki alt tipi gözde nodüller ve/veya segmental periflebit ve/veya retinal makroanevrizmalar ve kanamalarla arka üveit sebebidir. Nekrotizan sarkoid granülomatöz nekroz ve vaskülit giden granülomatöz pnömoni, multipl nekrotik akciğer nodülleri görülür. Tedavi altta yatan hastalığa bağı değişiklik gösterir.

MUHTEMEL ETİYOLOJİLERLE İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

• Hepatit C virüsü ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit

Mikst kriyoglobulinemi etiolojisinde sıklıkla HCV yer almaktadır. Bu hastalarda HCV pozitifliğinin %30-54 oranında pozitifliği saptanmıştır. Daha sonra yeni test teknikleriyle oranın %75-95'e kadar yükselmesiyle HCV ilişkili proteinlerin vaskülitik cilt lezyonlarında ve periferik mononükleer hücrelerde saptanması HCV'nin etiopatojenezdeki rolünü kanıtlamış ve HCV ilişkili mikst kriyoglobulinemi kavramı ortaya çıkmıştır. Tedavi immünsüpresiflere ek antiviral tedavi ve kliniğin ciddiyetine göre plazmaferezdir.

• Hepatit B virüsü ilişkili vaskülit

HBV enfeksiyonu esnasında meydana gelen HBsAg-antikör komplekslerinin karaciğer hücrelerinden hepatositlerin plazma membranında, sitoplazmasında veya çekirdeğinde biriktiği gösterilmiştir. Bazı hastalarda, dolaşan immün kompleksler vaskülit veya poliarterit gibi durumlara neden olmaktadır. Artan antijen-antikör kompleksleri vasküler yataklarda birikir. Bu kompleks içindeki antikörler komplemanı aktive ederek C5a gibi kemotaktik maddelerin aktivasyonuna neden olur. İmmün kompleksler trombositleri ve Hageman faktörünü aktive ederek, neticede damarda inflamasyon ve mikrotrombüs oluşumuna sebep olur.

• Sifiliz ilişkili vaskülit

Arkus aortanın torakal çıkan kısmı ve aort kapağının tutulumunun olduğu kardiyovasküler sifiliz, vasa vazorumların endarteritis obliterans şeklinde tutulmasıyla gelişir. Aort yetmezliği ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Sifilizin ikinci ve sonraki aşamalarında görülen küçük damar vaskülit, kan damarlarını ve perivasküler dokuları infiltre eden lenfositlerin ve plazma hücrelerinin varlığıyla saptanır.

• İlaça bağı ANCA ilişkili vaskülit

Kullanılan propiltiyourasil, hidralazin, allopürinol, minosiklin gibi ilaçlar ANCA (özellikle p-ANCA MPO) oluşumuna sebep olarak vaskülitik tablo oluşturabilir.

• İlaça bağlı immün kompleks vaskülit

İlaça bağlı gelişen immün komplekslerin damar duvarında inflamasyonu başlatarak oluşturduğu özellikle cilt tutulumunun ön planda olduğu vaskülitlerdir. Vaskülitte en sık neden olan ilaçlar propiltiyourasil, montelukast kokain/levamizol, minosiklin, tümör nekroz faktör inhibitörleri (anti-TNF), rituksimab, hidralazin ve statinlerdir. En sık küçük damar vaskülitleri görülür. Ateş, artralji, deri döküntüleri gibi nonspesifik bulgularla beraber sistemik belirti ve bulgularda görülebilir. İlaç ilişkili vaskülitlerin primer vaskülitlerden ayırımı tedavi açısından önemlidir.

• Kanser ilişkili vaskülit

Kanser tanılı hastalarda vaskülitlerle beraberlik görülebilir. Vaskülitler, paraneoplastik olarak solid tümörlere nazaran myeloproliferatif ve lenfoproliferatif malignitelere, daha fazla eşlik ederler. Paraneoplastik olarak en sık görülen vaskülit türü, lökositoklastik vaskülitlerdir.

KAYNAKLAR

1. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Classification and epidemiology of vasculitis. In: Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, Hochberg M, Gravallese E, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2018.
3. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8):e26-51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
4. Crowson AN, Mihm MC, Magro CM. Cutaneous vasculitis: a review. J Cutan Pathol. 2003;30(3):161-73. doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00033.x.
5. Díaz-Pérez JL, De Lagrán ZM, Díaz-Ramón JL, Winkelmann RK. Cutaneous polyarteritis nodosa. Semin Cutan Med Surg. 2007;26(2):77-86. doi: 10.1016/j.sder.2007.02.003.
6. The systemic vasculitides. In: Goldman L, Schafer A, eds. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Elsevier; 2019.
7. The vasculitis syndromes. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
8. Vasculitis syndromes. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis ve Treatment. 57th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
9. West S. The vasculitides and related disorders. In: Kolfenbach J, eds. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

136. BÖLÜM

BEHÇET HASTALIĞI

Dr. Tuğba Ocak, Dr. Ediz Dalkılıç

TARİHÇE VE SINIFLANDIRMA

Behçet hastalığı (BH) ilk defa 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopyonlu iridosiklitten oluşan üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır.

BH sınıflandırması için 1946'dan beri toplam 47 set geliştirmiş olup en çok kabul görenlerden biri Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterleridir. Bu kriterlere göre tekrarlayan oral aft olması koşuluyla, genital ülser, eritema nodozum, göz tutulumu ve paterji testi pozitifliğinden en az ikisinin olması gereklidir. BH için 2014'te geliştirilmiş uluslararası kriterlere göre Tablo 1'den 4 puan karşılanmalıdır. BH sistemik vaskülit nedeni olan bir hastalık olup değişik çaptaki tüm damarları tutabilir.

Tablo 1. Behçet Hastalığı uluslararası sınıflandırma kriterleri

2 puan	1 puan
Tekrarlayan oral aft	Deri tutulumu (eritema nodozum/papulopüstüler lezyon)
Genital ülser	Pozitif paterji testi (opsiyonel)
Göz tutulumu (üveit, retinal vaskülit)	Vasküler tutulum
	Nörolojik tutulum

EPİDEMİYOLOJİ

BH'nin Türkiye'deki prevalansı 100.000'de 20-450'dir. Erkek/kadın oranı bire yakın olup genelde 3. dekatta başlar. BH erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli seyretmektedir. 20 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlangıç çok nadir görülür. Mukokutanöz bulgular ve eklem tutulumu kadınlarda daha fazla görülürken, vaskülit ve göz tutulumu erkeklerde daha sık görülür.

ETİYOYATOJENEZ

BH'de etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. BH'nin genetik yatkınlık zemininde bazı çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bilinen en önemli genetik yatkınlık insan lökosit antijeni (HLA-B51) allelidir. HLA-B51 pozitif hasta oranı negatif olanlardan yaklaşık 6 kat daha fazladır. Ancak HLA-B51 BH arasındaki ilişki, seronegatif spondilartropati HLA-B27 arasındaki ilişki kadar kuvvetli değildir. Çevresel faktörlerden özellikle enfeksiyonlar hastalığın ortaya çıkmasını tetikler. Enfeksiyon etkenlerinden en sık karşılaşılanlar, Herpes simpleks virüsü-1 ve bazı streptokok türleridir. BH her boyda ven ve arteri etkilediğinden herhangi bir vaskülit sınıfına girmez. BH'nin neden olduğu vaskülit genellikle tromboz ile seyreder. Trombozun mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup, daha

çok inflamasyon şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle trombozu olan hastalar antikoagülan yerine immünsüpresif tedaviden fayda görür.

KLİNİK BULGULAR

BH doğal seyrinde alevlenme ve remisyon dönemleri içerir. BH’de tanı için spesifik bir laboratuvar testi olmayıp, hastalığın aktif döneminde serum akut faz göstergeleri yüksek saptanabilir. Tanı için klinik bulguların doğru değerlendirilmesi gerekir. BH’de en sık görülen klinik bulgular; mukokutanöz, göz, vasküler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal tutulumdur.

• Mukokutanöz bulgular

BH’nin en sık klinik bulgusu tekrarlayan oral afttır. Genellikle 1 cm’den küçük olup ağrılıdır. İkinci en sık bulgu, genital ülserdir. Genital ülserler herpetiform özellikte olup, ağrılıdır ve skar bırakarak iyileşir. Papülopüstüller lezyonlar akne vulgarise benzer. Ancak akne vulgaristen farklı olarak gövde ve ekstremitelerde daha sık görülür. Eritema nodozum benzeri lezyonlar en sık alt ekstremitelerde görülür. Klasik eritema nodozum benzeri lezyonların aksine gruplaşıp geniş plakla oluşturabilirler. Tromboflebit ve deri ülserleri diğer cilt lezyonlarıdır (Resim 1).

– Paterji testi

Antekübital bölgeye en az 20 guage kalınlığındaki iğneyle 45 derecede batırılması ile travma oluşturulur. Enjeksiyon yerinde 48 sa. sonra papül ve/veya püstül oluşması durumunda test pozitif kabul edilir (Resim 2). Paterji testi hastaların yaklaşık yarısında pozitifdir.



Resim 1. a) Eritema nodozum, b) Papülopüstüller lezyonlar, c) Deri ülseri.



Resim 2. Pozitif paterji testi: antekübital bölgede iğne ucu ile oluşturulan travma sonrasında papül ve püstül oluşumu.

• Göz tutulumu

Göz tutulumu hastaların yaklaşık yarısında görülür. Erkek cinsiyet, erken yaşta başlangıç ve şiddetli hastalık göz tutulumu açısından daha risklidir. Göz tutulumu olan hastalar genelde gözde kızarıklık, ağrı ve görme kaybı şikayetiyle gelirler. Sıklıkla panüveit şeklinde olup, tek başına ön üveit görülmesi nadirdir. Hipopiyon, retinal hemoraji ile süperfisyal infiltratlar patognomonik bulgudur. Hipopyon görüntüsü; tekrarlayan göz ataklarının ön kamarada seviye vermesine bağlı oluşup kötü prognoz göstergesidir.

• Eklem tutulumu

BH'de eklem tutulumu genelde alt taraf büyük eklemleri tutmakta olup, palindromik romatizmaya benzer özelliktedir. Sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler şekildedir. Erozyon ve deformite bırakmaz. En sık diz ve ayak bileği tutulur. Kalça, omuz eklemi ve sakroiliyak eklem tutulumu nadirdir.

• Vasküler tutulum

Vasküler tutulum her çapta arter ve veni etkileyebilir. Damarda oluşan inflamasyon anevrizma ya da trombozla sonuçlanabilir. Damar tutulumu çoğunlukla hastalığın ilk beş yılında görülür. Genç erkeklerde daha sık görülür. En sık görülen damar tutulum şekli derin ven trombozudur (DVT). DVT en sık alt ekstremitte venlerinde olup tromboemboliye yol açmaz. Bunun nedeni, trombüsün damar duvarına sıkı sıkıya bağlı fibrin yapılı inflamatuvar tromboz olmasıdır.

Pulmoner arterlerde de tromboz veya anevrizma gelişebilir. Pulmoner arter anevrizmaları genellikle venöz sistem tutulumu ile birlikte olup, BH'ye bağlı ölümlerin en başta gelen nedenidir. Pulmoner arterdeki trombüsün alt ekstremitede DVT olsa bile emboli değil inflamasyona bağlı trombüs olduğu bilinmelidir. Pulmoner arter anevrizması masif hemoptiziye neden olarak hayatı tehdit edebilir. Pulmoner arter anevrizması ve trombüs acil tedavi gerektirir.

Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) mortalitesi yüksektir. Hepatik ven trombozu sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikör sendromu, maligniteler ve koagülasyon bozukluklarına bağlı görülebilir. BH'ye bağlı hepatic ven trombozu diğer nedenlere göre daha kötü prognozludur. Bunun nedeni, vena kava inferiyor ve kalbin sağ tarafındaki trombozlarla birlikteliktir.

Abdominal aorta ve alt ekstremitte arterleri daha az oranda tutulmakta olup, anevrizmaya yol açabilirler. Alt ekstremitte anevrizmalarında fizik muayenede pulsatil kitle saptanır.

Kraniyal sinüs trombozu, venöz sinüs trombozu şeklinde olup tedavi ile nispeten daha iyi seyreder.

Damar tutulumlarından biri de intrakardiyak trombüstür. İntrakardiyak trombüse genelde büyük damar tutulumları eşlik eder. Vasküler tutulumda hastaların şikayetleri tutulan damara ve damarın özelliğine göre değişir. Hastalarda yoğun inflamasyona bağlı olarak hastalarda iştahsızlık, halsizlik, akut faz rekatanlarında yükseklik görülür.

• Santral sinir sistemi tutulumu

BH'de santral sinir sistemi tutulumu parankimal ya da nonparankimal şekildedir. Parankim tutulumunda en sık, beyin sapı, pons, talamus gibi orta hat yapıları etkilenir. Hastalar genelde bilişsel disfonksiyon, hemiparezi, inkontinans ve piramidal sistem bulguları ile gelirler.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgular multipl skleroza benzemekle birlikte, lezyonlar daha büyük ve sayıca daha azdır. Nonparankimal tutulum vasküler olup venöz sinüs trombozu olarak görülür. Venöz sinüs trombozunda en önemli semptom baş ağrısıdır. Venöz sinüs trombozu açısından diğer önemli bulgu göz muayenesinde saptanan papil ödemidir.

• Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal tutulumda en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Ateş ve kanlı ishal de görülebilir. En sık ileokolonik bölge tutulur. İnflamatuvar barsak hastalığı ve intestinal tüberküloz ayırıcı tanıya girer. BH genellikle bir ya da birkaç adet yuvarlak, keskin kenarlı derin ülser gelişimine neden olur. Daha az sıklıkta düzensiz kenarlı aftöz ülserler görülebilir. Fokal, segmenter veya difüz tutulum yapabilir.

• Daha az görülen diğer bulgular

BH olan bir vakada bacaklarda gode bırakan ödem ile karşılaşıldığında öncelikle amiloidoz düşünülmelidir. BH'de AA tipi amiloidoz %1-2 oranında görülebilir. Amiloidoz gelişen hastalar sıklıkla arteriyel anevrizmalı ve artritli hastalardır. Glomerülonefrit çok nadir görülür. Nadir olmakla birlikte orşioepididimit ve mesane tutulumu görülebilir. Nadir de olsa BH ve myelodisplastik sendrom olabilir. Bu vakalar genelde intestinal ülserasyonlarla gelebilir.

TEDAVİ

BH'de temel hedefler; mortalitenin azaltılması, organ hasarının önlenmesi, remisyon sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tedavi şeması hastalığın şiddetine ve tutulan sistemlere göre değişiklik gösterir. Tedavide en çok kullanılan ilaç kolşisindir.

Mukokutanöz tutulumda ilk tedavi basamağı kolşisindir. Kolşisin tedavisine dirençli mukokutanöz tutulumda azatiyoprin ve steroid eklenebilir. Kullanılan diğer tedavi ajanları; talidomid, interferon alfa, tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri ve apremilasttır.

Eklem tutulumunda kolşisin artrit ataklarında ve atakların önlenmesinde etkilidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intraartiküler ya da oral steroid kullanılabilir. Dirençli artrit vakalarında mukokutanöz tutulumda olduğu gibi azatiyoprin de etkilidir.

Göz tutulumunda göz hekimi ile işbirliği içinde olunmalıdır. Azatiyoprin, siklosporin, interferon alfa ve TNF inhibitörleri kullanılabilir. Dirençli olgularda tosilizumab bir seçenek olabilir. Vasküler tutulumda venlerin etkilenmesi ön plandadır. Vasküler tutulumda erken tedavi önemlidir. Yüzeysel tromboflebit bile olsa erken immünsüpresif tedavi gereklidir. Venöz tutulumda immünsüpresif tedavi olarak azatiyoprin ve steroid kullanılmaktadır. Arter tutulumunda indüksiyon tedavide siklofosamid ve yüksek doz glukokortikoid verilebilir.

Ancak son yıllarda azatiyoprin ve TNF inhibitörleri ön plana çıkmaktadır. İdame tedavide azatiyoprin kullanılır. Periferik arter anevrizmalarında inflamasyon baskılanmadan yapılacak olan cerrahi girişimler inflamasyonu paterji reaksiyonu gibi tetikleyeceğinden, inflamasyon baskılandıktan sonra yapılmalıdır. Vasküler tutulumda antikoagülan tedavinin faydası yoktur.

Ancak immünsüpresif tedaviye rağmen tekrarlayan DVT atakları, posttrombotik sendrom ya da genetik trombofili varlığında antikoagülan tedavi düşünülebilir. Yine de ana tedavi immünsüpresif ajanlardır. Santral sinir sistemi tutulumunda azatiyoprin, siklofosamid, TNF

inhibitörleri ve yüksek doz steroid verilir. Siklosporin nörotoksik olabileceğinden verilmemelidir. Gastrointestinal sistem tutulumunda 5-aminosalisilik asit deriveleri kullanılabilir. Daha şiddetli vakalarda azatiyoprin verilebilir. Dirençli vakalarda talidomid ve TNF inhibitörleri seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Behcet H. [Über rezivierende aphthose, durch ein veirus verusachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien]. *Derm Wschr.* 1937;105:1151.
2. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):57-65.
3. Duzgun N, Ates A, Aydintung OT, Demir O, Olmez U. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:65-8.
4. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils. *Front Immunol.* 2019;10:1085.
5. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's Disease. *J Rheumatol.* 1992;19:402-10.
6. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):21-32.
7. Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1 Suppl 95):S3-4.
8. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jun 6. pii:keu233.
9. Yazıcı H, Seyahi E, Hatemi G. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):107-19.
10. Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroilitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981;40:558-9.
11. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, et al. The arthritis of Behçet's Disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:505-15.

137. BÖLÜM

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Dr. Zeynep Yılmaz Bozkurt, Dr. Yavuz Pehlivan

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (familial Mediterranean fever: FMF); tekrarlayıcı, kendiliğinden iyileşen, ateşe eşlik eden peritonit, plörit, perikardit gibi serozit ataklarıyla seyreden, beraberinde artrit ve erizipel benzeri eritem gibi cilt bulguları gösterebilen, kalıtsal geçişli ve ülkemizde sık rastlanan otoinflamatuvar bir hastalıktır.

PREVALANS VE EPİDEMİYOLOJİ

FMF, kalıtsal otoinflamatuvar hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve dünyada 100.000'den fazla kişinin hayatını etkilemektedir. Otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Olguların %90'ı 20 yaşından önce, %60'ı 10 yaşından önce başlangıç gösterir. Türkiye'de başlangıç yaşı ortalama 10, tanı yaşı ise 16'dır. Aile öyküsü hastaların %50'sinde pozitiftir. Çoğunlukla Akdeniz bölgesi çevresindeki toplumlarda (Türk, Arap, Ermeni, Yahudiler gibi) görülmektedir. Ülkemizde yaklaşık 1/400-1/1.000 oranında görülür ve FMF geni taşıyıcılık oranı ortalama %16-20 arasındadır. FMF'e, ülkemizde Akdeniz bölgesi dışında Tokat, Kastamonu, Ankara, Sinop, Malatya, Sivas, Gümüşhane, Kayseri, Giresun, Kars, Bayburt, Erzincan, Ağrı ve Erzurum illerine kökenleri dayanan kişilerde daha sık rastlanmaktadır.

ETİYOLOJİ VE PATOJENEZ

FMF'de etkilenen gen MEFV genidir ve 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Tanımlanmasından itibaren yaklaşık yüzden fazla ekzon mutasyonu bulunmuştur. MEFV geni mutasyonları en sık ekzon 2 ve 10'da görülür. En yaygın görülen mutasyonlar M694V, M694I, M680I ve V726A'dır. En ağır fenotip M694V homozigot mutasyonuyladır. Sıklıkla bu mutasyon daha şiddetli klinik bulgular ve amiloidoz riski ile ilişkilidir, ayrıca atakların kontrolü için daha yüksek dozda kolşisine ihtiyaç duyulmaktadır. E148Q varyantı ise sık görülür ancak patolojik önemi belirsizdir, daha çok polimorfizm olarak kabul edilir. MEFV geni, pirin protein sentezi ile görevlidir. Pirin, nötrofil ve monositlerde üretilen bir protein olup inflamasyonun başlatılmasında ve etkili bir pirojenik sitokin olan interlökin-1 betanın aktive edilmesi sonucunda atakların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır.

KLİNİK

Olguların çoğu çocukluk ve genç erişkin dönemde ortaya çıkar. İntermittan bir seyir gösterir. Tekrarlayan, kendiliğinden geçen ataklar şeklinde seyreder. Ataklar en az 12 sa. sürer, genellikle üç-dört günde sona erer ancak atak sıklık ve süresi hastadan hastaya değişir, hatta

aynı hastada bile değişkenlik gösterebilir. Atakların sıklığı stres, beslenme farklılıkları, yoğun fiziksel aktivite, adet görme ve vitamin eksiklikleri gibi durumlardan etkilenebilir. Ataklar arası dönem semptomsuzdur. Ataklar sırasında genellikle ateş, eklem ağrısı ve/veya peritonit, plörit ve perikardit gibi serözit bulguları görülür. Artrit ve miyalji uzamış seyir gösterebilir. Hastaların yarısında tat duyusunda değişiklik, huzursuzluk, anksiyete gibi prodromal belirtiler görülebilir. Ateş, ataklarda %96 oranında saptanır ve 40 °C'ye kadar çıkabilir. Atak boyunca yüksek kalır. Karın ağrısı %90 oranında görülür, bir kadrandan başlayıp tüm batına yayılır ve hafif distansiyondan ağır peritonit tablosuna kadar geniş bir klinik yelpazeye neden olabilir. Peritonite neden olması sebebiyle akut batına neden olan diğer acil hastalıklarla sıklıkla karıştırılabilir hatta yanlışlıkla appendektomi yapılan FMF hastaları mevcuttur. Hastaların %55-60'ında tek taraflı veya bilateral pleural efüzyon gelişir. Derin inspirasyonla artan yan ağrısına neden olur ve atak geçtikten sonra efüzyon da tamamen geriler. %1-2 oranında tekrarlayıcı perikardit görülebilir. Eklem hastaların %40-45 oranında tutulur ve genellikle geçici artralji veya mono-oligoartrit şeklindedir. Sıklıkla alt ekstremitte, dizler ve ayak bileği tutulur, erozyon yapmaz. Eklem şikayetleri 24-48 sa. içinde geçebilir ancak %10 kadarında aylarca süren kronik bir seyir gösterebilir. Bazı olgularda spondiloartropati görülebilir. Hastaların bazılarında bacaklarda deriden kabarık, ağrılı ve kendini sınırlayan eritematöz cilt lezyonları saptanabilir. Erizipel benzeri eritem adı verilen bu cilt lezyonları FMF için tanısaldır. Sıklıkla ayak bileği çevresi ve ayak sırtında meydana gelir. Uzamış febril miyalji ise nadir görülür. Yüksek ateşle beraber alt ekstremitelerde inatçı kas ağrısı ile karakterize altı haftaya kadar uzayabilen bir tablodur. Kas enzimleri ve kas biyopsisinde anormallik yoktur. Kolşisine yanıtızken yüksek doz kortikosteroide iyi yanıt verir. Vaskülitler (özellikle Henoch Schönlein purpurası ve poliarteritis nodosa) FMF hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülür.

TANI

Ataklar esnasında kan tahlillerinde C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A proteini, fibrinojen ve kompleman gibi inflamasyon testleri genellikle yüksek saptanır. Eritrosit sedimentasyon hızında da sıklıkla yükselme olur. Serum amiloid A proteinin yüksek olduğu hastalarda sistemik amiloidoz riskinin artması nedeniyle organ yetmezlikleri görülebilir. FMF tanısında en sık kullanılan tanı kriteri Tel Hashomer tanı kriterleridir (Tablo 1). Kesin tanı için iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin pozitif olması gerekmektedir. Bir majör ve bir minör kriter varlığı ise olası tanı olarak değerlendirilir. Genetik testler tanı kriterleri içinde yer almaz. Özellikle kliniği tipik olmayan hastalarda tanıyı destekler, sık rastanan mutasyonların saptanmaması tanıyı dışlatmaz.

Tablo 1. Tel Hashomer tanı kriterleri

Majör kriterler
1. Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen FMF tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabada FMF varlığı

TEDAVİ

FMF tedavisinin amacı atakları kontrol edebilmek, kronik inflamasyonu azaltmak ve komplikasyonları önlemektir. Tedavinin temelini kolşisin oluşturmaktadır. Kolşisin kullanan hastaların %55-60'ında ataklar önlenmekte, %25-35'inde atak sıklığı azaltılmaktadır. Tedavi başladıktan sonra hastalar 3-6 ay yakın takip edilmelidir. Sindirim sistemi yan etkilerini azaltmak için düşük dozdan başlanması önerilir. Tedaviye yanıtı göre ilaç dozları kademeli olarak artırılır. Gebelik ve emzirme döneminde güvenle kullanılabilir. Böbrek ve karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kolşisin erişkinlerde önerilen dozu 1.5-2 mg/gün'dür. Atak sıklığı ve akut faz değerlerine göre günlük dozu erişkinlerde 3 mg/gün'e kadar arttırılabilir. Üç ay süresince maksimal tolere edilebilir dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen ayda bir veya birden fazla atak geçiren hastalar tedaviye yanıtız veya dirençli kabul edilirler. Kolşisin tedavisi alan hastaların yaklaşık %30'unda kısmi yanıt veya %5-10'unda tedaviye yanıtızlık görülür. Bu durumlarda anakinra (IL1 reseptör antagonisti), rilonasept (IL1 blokeri) ve kanakinumab (IL1 beta blokeri) gibi IL-1 inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri ve IL-6 blokerleri gibi biyolojik ajanlar başlanabilir. Biyolojikler arasında en sık anakinra kullanılmaktadır. Ataklar sırasında kolşisin tedavisine devam edilir ve beraberinde analjezik etkisi nedeniyle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir.

PROGNOZ

FMF'nin prognozunda en önemli etken amiloidoz gelişmesi durumudur. AA tipi sekonder amiloidozdur. Amiloidoz gelişme riski hastanın ırkı, cinsiyeti (erkeklerde daha fazla), yaşadığı coğrafya, MEFV mutasyonu ve ailede amiloidoz öyküsü gibi birden çok etkenden etkilenmektedir. Amiloidoz en sık M694V mutasyonu ile ilişkilidir. Hastalık tanısında gecikme veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle kolşisin almayan hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir. Amiloidoz özellikle böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olan organ tutulumları yapmaktadır. Böbrek yetmezliği en önemli mortalite nedenidir. Buna rağmen yüksek riskli hastalarda bile kolşisin tedavisi amiloidoz görülme riskini %55-60 oranından %5'e kadar azaltmaktadır.

SONUÇ

FMF klinik bir tanıdır. Genetik test tanıyı dışlatmaz ancak destekleyebilir. En ağır fenotip M694V homozigot fenotipinde görülür. Kolşisin tedavinin temel taşıdır, gebelik ve emzirme süreci dahil olmak üzere ömür boyu kullanılmalıdır. Biyolojik tedaviler kolşisin yanıtızlığı durumunda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. Arch Dermatol. 1976;112(3):364-6.
2. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997 Sep;17(1):25-31. doi: 10.1038/ng0997-25.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023.

4. Manna R, Rigante D. Familial mediterranean fever: assesing the overall clinical impact and formulating treatment plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019027.
5. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1862-6. doi: 10.1002/art.24570.
6. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18):932-4. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.

GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoidler güçlü antiinflamatuvar ve immünsüpresif ilaçlardır.

• Etki mekanizması

Glukokortikoidler sitoplazmada bulunan reseptörlerine bağlanıp, kompleks halinde çekirdeğe göç eder. Bu kompleks DNA'nın glukokortikoid duyarlı bölgelerine bağlanır ve antiinflamatuvar veya immünsüpresif etkileri düzenleyen proteinlerin sentezi bu sayede gerçekleşir. Glukokortikoidler sentez hızını arttırarak lipokortin (annexin 1) oluşumunu arttırır. Lipokortin fosfolipaz A2'yi inhibe ederek, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, interferon-alfa (INF- α) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sintokinlerin sentezini azaltır. Glukokortikoid uygulamasıyla nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçü azalır, kemik iliğinde yeni hücre yapımı uyarılır ve periferik kanda nötrofilik lökositöz meydana gelir. Eozinofil ve T hücre fonksiyonunu ve dolaşımdaki sayısını azaltarak lenfosit sayısını azaltır.

• Metabolizma

Prednison, karaciğerde metabolize olarak aktif form olan prednisolona dönüşür. Hidrokortizon (kortizol) ve kortizon kısa etkili, prednison, prednizolon ve metilprednisolon orta etkili, betametazon ve deksametazon uzun etkili glukokortikoidlerdir.

• Klinik kullanım

Etki güçlerine göre en güçlüden en zayıfa sıralaması; deksametazon, betametazon, metilprednizolon, prednizolon, kortizol ve kortizon şeklindedir. 'European League Against Rheumatism (EULAR)' tarafından kullanılan dozlar tanımlanmıştır. Prednizolon eş değeri, 7.5 mg/gün'e kadar düşük doz, 7.5 mg/gün'den fazla ancak 30 mg/gün veya daha az orta doz, 30 mg/gün'den fazla ancak 100 mg/gün veya daha az yüksek doz, 100 mg/gün'den daha fazla çok yüksek doz olarak kabul edilmiştir. Pulse tedavi; dozun 250 mg/gün ve üzerinde bir veya birkaç günde verilmesidir. Artritlerde (ağrıyı azaltmak, antiinflamatuvar etki), romatoid artrit (hastalığı modifiye edici etki), kollajen doku hastalıklarında, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve vaskülitlerde (immünsüpresif etki), polimiyaljiya romatikada, ailevi Akdeniz ateşinde, spondiloartritlerde kullanılabilir. Glukokortikoid kullanımının uygulama yolu, süresi ve dozu, tedavimizin amacına ve endikasyona bağlıdır. Lokal tedavi artrit, bursit, entezit tenosinovit ve karpal tünel sendromu için enjeksiyon şeklinde kullanılır. Prednisolon ve metilprednisolon oral olarak, metilprednisolon parantal olarak kullanılır. Yüksek dozlarla tedaviye başladıktan sonra, hastalık aktivitesi kontrol altına alınca dozlar yavaş yavaş azaltılır. Aynı ekleme intraartiküler enjeksiyonlar arasında 6-12 hafta olmalı ve yılda 3-4 kereden fazla enjeksiyon yapılmamalıdır. Kortizon gebelikte kullanılabilir. Prednizolon ve metilprednizolon az miktarda

plasentadan geçer. Deksametazon yüksek seviyede geçer. Hipertansiyon ve kan glukozu yüksekliği açısından dikkatli olunmalıdır.

- **Yan etkiler**

Glukokortikoid kullanımına bağlı sık ve ciddi yan etkiler meydana gelebilir. Doz arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça yan etki görülme sıklığı artmaktadır. Akılcı kullanıldıklarında özellikle akut kullanımda nispeten güvenlidirler. Yan etkiler, akut dönemde verilen dozdan çok, tedavinin kronik olarak devam etmesi ile ilişkilidir.

- **Metabolik ve endokrin sistem yan etkileri**

- **Kilo alımı ve cushingoid görünüm**

İştahı arttırırlar. Yağ birikimi gelişir ve vücutta yağ dağılımı değişir. Kas atrofisi ile protein kaybı meydana gelir ve ekstremiteler inceler. Cushingoid görünüm meydana gelir. Karın cildinde mor strialar, buffalo hump, gövdesel obezite ve aydede yüz görünümü ortaya çıkabilir.

- **Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus**

Kan glukoz düzeyinde artış olabilir, fakat aşikar diyabet gelişmesi nadirdir. Erken diyabet ve glukoz intoleransı olan hastalarda kan glukoz seviyelerinde artış meydana gelebilir.

- **Hipotalamik-hipofizer-adrenal aksında baskılanma**

Glukokortikoid kullanımı süresi ve doza bağlı olarak gelişebilir. Altı hafta 10 mg/gün, 4 hafta 15 mg/gün dozlarında kullananlarda adrenal baskılanma görülebilir.

- **Kas iskelet sistemi yan etkileri**

- **Osteoporoz**

Glukokortikoidlerin seks hormonu üretimini azaltması ve nükleer faktör kapp B ligandı reseptör aktivatörünün (RANKL) reseptör dolaşım seviyelerinin azaltılması ile osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu ve osteoporoz meydana gelir. Prednisolon ile 5 mg/gün'den fazla dozda tedavi, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışa neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi kullanılacak hastalarda osteoporoz için profilaktik tedavi verilmelidir. Sigara riski arttırır.

- **Miyopati**

Yüksek doz steroid kullanımına bağlı görülür. Kas enzimlerinin serum düzeyleri yükselmez. Mümkünse glukokortikoid tedavisi kesilmelidir.

- **Osteonekroz**

Özellikle SLE'li hastalarda yüksek doz glukokortikoid kullanımıyla vasküler mekanizmalara bağlı gelişebilir. En çok kalça eklemi ve diz tutulumu görülür ve aktivite ile artan ağrı ilk bulgu olabilir.

- **Enfeksiyon riskinin artması**

Orta ve yüksek doz glukokortikoid tedavisinde ve diğer immünsüpresif ilaçlarla kombinasyon durumunda enfeksiyon riski ve sıklığı artmıştır. Bakteriyel, viral (özellikle Herpes), fungal (özellikle candida) ve fırsatçı enfeksiyonlarda artış görülür.

- **Gastrointestinal yan etkiler**

Gastrit, ülser, pankreatit ve gastrointestinal kanama görülebilir.

- **Dermatolojik yan etkiler**

Alopesi, akne, stria, ciltte incelme, kolay morarma, kıllanma artışı görülebilir. Yara iyileşmesi gecikebilir.

- **Nöropsikiyatrik yan etkiler**

Öfori, psikoz (pulse tedavi alan SLE hastalarında risk göreceli daha yüksek) ve depresyon görülebilir.

- **Oftalmolojik yan etkiler**

Posterior subkapsüler katarakt ve glokom görülebilir.

- **Renal yan etkiler**

Hipokalemi görülebilir.

- **Diğer**

Hormonal değişikliklere bağlı menstrüasyon düzensizlikleri görülebilir. Preparatların mineralokortikoid etkilerine bağlı olarak sodyum retansiyonu görülebilir. Hipertansiyon riski 10 mg/gün üzerindeki dozlarda artmıştır.

NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) antiinflamatuvar, analjezik, antitrombosit ve antipiretik özellikleri olan ve yaygın kullanılan ajanlardır.

- **Etki mekanizması**

Prostoglandin endoperoksit sentetaz (COX) inhibisyonu ile prostoglandin sentezini azaltarak etkilerini gösterirler. Yan etkilerin ortaya çıkmasında genel olarak COX-1 inhibisyonu sorumludur. COX-2 inhibisyonu ile NSAİİ istenilen etkileri ortaya çıkmaktadır. Klasik NSAİİ her iki enzimi de inhibe ederken, COX-2 inhibitörleri, yapısal yan etki ortaya çıkarmadan inflamasyonu baskılamaktadır. Nonselektif NSAİİ olarak adlandırılan asetilsalisilik asit, naproksen, indometazin, piroksikam, ibuprofen gibi ajanlar her iki enzimi de inhibe eder. Etodolak, nimesulid ve meloksikamın COX-2 inhibisyonu, COX-1'e göre daha fazladır. Celecoxib selektif COX-2 inhibisyonu yapar. NSAİİ antiinflamatuvar etkilerini, inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin aktivitesini değiştirerek gösterir. NSAİİ analjezik etkilerini periferik mekanizmalarla ve daha düşük dozlarda gösterirler.

- **Metabolizma**

NSAİİ oral alım sonrası tama yakın emilirler. Çoğu ajan karaciğerde inaktif metabolitlerine çevrilerek idrar ile atılır.

- **Klinik kullanım**

NSAİİ romatizmal hastalıklarda ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmak amaçlı kullanılır. Bir NSAİİ'ye yanıtız hasta, başka bir NSAİİ'ye cevap verebilir.

• Yan etkiler

Yan etki profili, COX-1 ve COX-2 inhibisyonuna göre değişir.

– Gastrointestinal sistem yan etkileri

NSAİİ gastrik prostoglandinlerin koruyucu etkilerini ortadan kaldırırlar. Genel olarak dispeptik yakınmalar, epigastrik yanma, hazımsızlık ve karın ağrısı görülebilir. Peptik ülserin ve kanama, perforasyon gibi komplikasyonlarının oluşum riski artmıştır. Yaş ilerledikçe (>65-70), birden fazla NSAİİ kullanımını durumunda, peptik ülser hastalığı öyküsü olanlarda, yüksek doz ve uzun süreli NSAİİ kullanımında, romatoid artrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus gibi kronik hastalık varlığında, kortikosteroid ve warfarin gibi ajanlarla birlikte kullanımında NSAİİ ilişkili gastrik ve duodenal ülser riski artmaktadır. Özefajit, diyare, sialoadenit gibi yan etkilere yol açabilirler. NSAİİ hafif düzeyde karaciğer fonksiyon testlerinde artışa neden olabilir ve bu etki ilaç kesildikten sonra geriler. Diğer hepatotoksik ajanlar ile birlikte kullanımı en önemli risk faktörüdür.

– Kardiyovasküler sistem yan etkileri

COX-2 inhibisyonu ile vazodilatatör ve antiagregan olan prostosiklin sentezi azalır. Yüksek doz NSAİİ dolaşan kan hacmini ve kalp atış hızını arttırabilirler. Hiperkalemiye bağlı EKG değişiklikleri görülebilir.

– Renal yan etkiler

Kronik böbrek yetmezliği, hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi durumlarında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı renal prostoglandin üretimine bağlıdır. NSAİİ bu durumlarda olumsuz etki ortaya çıkarır.

– Hematolojik yan etkiler

Nadir olarak fatal seyreden aplastik anemi, agranülositoz ve trombositopeni gelişebilir.

– Pulmoner yan etkiler

Prostoglandinlerin bronkodilatatör etkileri vardır ve sentezlerinin inhibisyonu ile bronkospazm meydana gelebilir (özellikle asetilsalisilik asit ile).

– Alerjik yan etkiler

Kaşıntı, şişlik gibi deri semptomları, rinit ve astım gibi solunum semptomları ve anafilaksi görülebilir.

– Diğer

NSAİİ kullanımını bazen lökositoklastik vaskülitte neden olabilir.

SONUÇ

Glukokortikoidler kullanılırken, etki ve yan etki profili iyi bilinmeli ve dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ romatizmal hastalıklarda önemli bir yardımcıdır ve sadece ağrı kesici özelliği ile değil antiinflamatuvar özellikleri ile tedavi yönetiminde faydalı araçlardır.

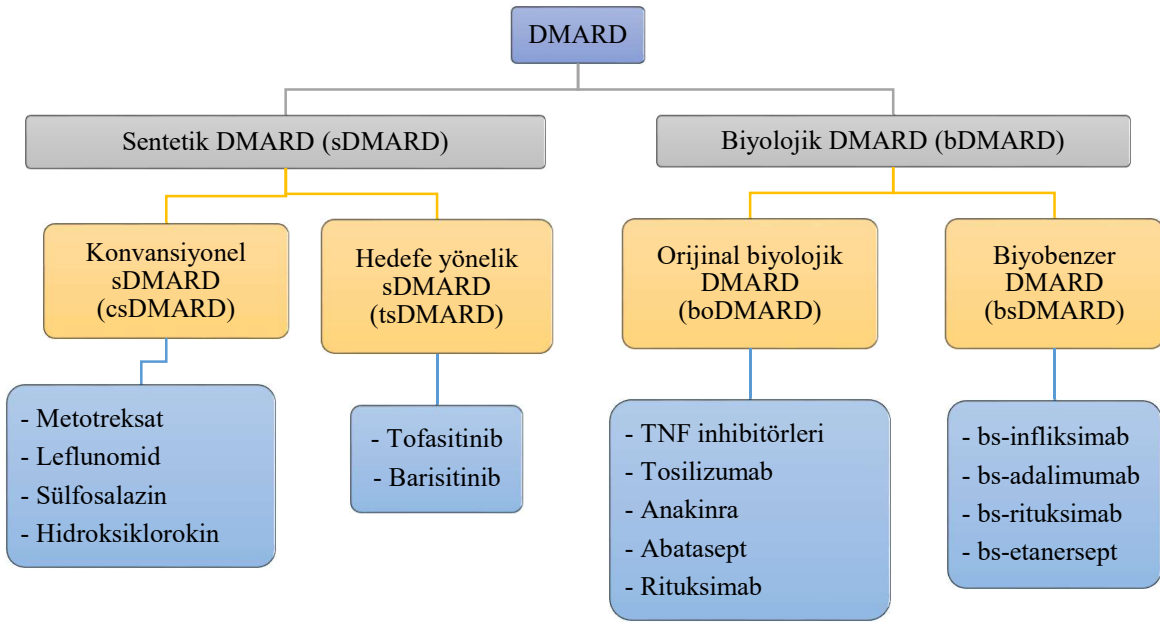
KAYNAKLAR

1. Crofford LJ. Biology and therapeutic targeting of prostanoids. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017:908-31.
2. Kolfenbach JR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: West S, Kolfenbach J, eds. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:646-54.

3. Omma A, Sandıkçı S. Tedavi ajanları. İç: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. Klinik Romatoloji 1. baskı Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınları; 2021:165-86.
4. Patrono C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2019:480-7.
5. Rabow MW, Pantilat SZ. Palliative care and pain management. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis and Treatment. 55th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2016:71-93.
6. Saag KG, Buttgereit F. Systemic glucocorticosteroids in rheumatology. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2019:488-98.
7. Shah A, Clair EW. Rheumatoid arthritis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2015:2136-49.
8. West SG. Glucocorticoids-systemic and injectable. In: West S, Kolfenbach J, eds. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:655-61.

GİRİŞ

Romatolojik hastalıklarda hastalığın ilerlememesi, kontrol altında tutulması ve erken remisyon sağlanması için erken tanı ve uygun tedavi modalitelerini kullanmak çok önemlidir. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, immünsüpresif ajanlar ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (disease-modifying anti-rheumatic drugs: DMARD) romatizmal hastalıklarda kullanılan ilaç gruplarıdır. Özellikle hastalığın seyrini değiştiren, progresyonunu yavaşlatan ve/veya durduran, yapısal hasarın gelişimini engelleyen DMARD'lar eklem fonksiyonlarını korunmasını sağlar. Etkileri birkaç ay içinde başlayan bu ilaçlar yavaş etkilidir. Bu ilaçların gruplandırması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. DMARD'ların sınıflandırması.

SENTETİK DMARD (SDMARD)**• Konvansiyonel sDMARD (csDMARD)****– Metotreksat**

Metotreksat (MTX) bir folik asit analogu olup, ilk olarak 1950'lerde inflamatuvar artrit tedavisinde etkinliği gözlenmiş, ancak 1988 tarihinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Romatoid artrit tedavisinde gold standart olan ve radyolojik ilerlemeyi yavaşlatan bu ilaç, psöriatik artrit, reaktif artrit, juvenil idiyopatik artrit, sistemik

lupus eritematozus (SLE), granülomatöz polianjitis, polimiyaljiya romatika, dermatomyozit ve polimiyozitte de kullanılmaktadır.

Steroid azaltmada önemli rolü olan bu ilaç, folik asit analogu olduğu için, hücre içine girdiğinde poliglutamatlara metabolize olarak dihidrofolat redüktazı ve timidilat sentetazı inhibe eder ve DNA sentezini durdurur. Antiinflamatuvar etkisi adenozin artışına bağlıdır. Uyarılmış nötrofil fonksiyonu ve lenfosit proliferasyonu ile TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, interferon- γ 'nın üretimini azaltır.

Başlangıç dozu 7.5-10 mg/hafta olup en fazla verilebilecek doz 25 mg/hafta'dır. Haftada bir kez oral, subkutan veya intramusküler verilebilir. Oral biyoyararlanımı değişmekle beraber, parenteral kullanımda tama yakın etkin doza ulaşır. Oral MTX'i tolere edemeyen veya 25 mg/hafta kullanmasına rağmen şikayetleri devam eden hastalara genellikle subkutan MTX verilebilir. MTX karaciğerde metabolize olup; %80 civarında böbreklerden, geri kalanı da safradan atılır. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda tercih edilmesi önerilmez. Etkisi 4 hafta ila 3 ay arasında başlar ve 6 aya kadar uzayabilir.

Hastalarda yan etkiyi azaltmak için 24-48 sa. sonra folik asit başlanmalıdır. MTX'e bağlı toksik bulgular en hafif belirtilerdir. Genellikle düşük dozlarda ortaya çıkan; bulantı, kusma, ishal, yorgunluk ve iştahsızlıktır. Folik asit genelde hafif olan bu şikayetlerin iyileşmesine yardımcı olur.

Diğer yan etkiler şunlardır:

- **Mukoza:** Stomatit
- **Hematolojik:** Lökopeni (hematolojik olarak en sık), anemi, trombositopeni, pansitopeni ve makrositoz (hematolojik yan etki riskini arttıran faktörler: aşırı dozda ilaç, ilacı her gün kullanma, albümin düşüklüğü, böbrek yetmezliği, kotrimoksazol kullanımı)
- **Hepatik:** Asemptomatik enzim yüksekliği, hepatik fibroz ve siroz (hepatik yan etkiler için risk faktörleri: hiperkolesterolemi, obezite, ilaca başlamadan önce bilinen ALT-AST yüksekliği, folik asit takviyesinde eksiklik, tedavi edilmeyen hepatit B veya C varlığı)
- **Akciğerler ve plevra:** Akut interstisyel pnömoni (hipersensitivite pnömonisi), interstisyel fibrozis, plevral efüzyon, plörit ve nonkardiyojenik pulmoner ödem
- **Cilt:** Alopesi, raş, subkutan nodüller (romatoid artrit)
- **Renal:** Proteinüri
- **Santral sisnir sistemi:** Ruh hali değişikliği, baş dönmesi
- **Lenfoproliferatif hastalık ve enfeksiyon riski artışı**

Diyaliz tedavisi alan, orta-ağır böbrek yetersizliği olan ve aktif hepatitli hastalar ile gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı kontrendikedir. MTX intoksikasyonu şüphesinde ilaç hemen kesilir, folik asit 2-3x1 verilir. Ayrıca hastaya 4x15 mg folinik asit 150 cc mayi içinde infüzyon şeklinde başlanır. Nötrofil 500/mm³ altında ve ateş varsa febril nötropeni protokolü uygulanır.

– Leflunomid

Pirimidin yolağında bulunan dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek, hem DNA hem RNA sentezini durduran ve özellikle aktif T lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını azaltan bir izoksazol türevi ön ilaçtır. Romatoid artrit dışında psöriatik artrit ve büyük damar vaskülitlerinde de kullanılır. Bu ilaç ayrıca membran glikolizasyonunu inhibe ederek endoteldeki kemokin ve adezyon moleküllerinin çoğalmasını inhibe eder. Böylece TGF- β 1 artıp, COX-2 (siklooksijenaz-2) baskılanır.

İlaç oral alınıp tamamı gastrointestinal sistemden emilir. Plazma yarılanma ömrü ortalama 15 gündür (5-40 gün arası). Karaciğerde metabolize olan bu ilaç, enterohepatik dolaşıma katılır. Yan etkileri ishal, karın ağrısı, kramp, bulantı, dispepsi, hepatotoksisite, hipertansiyon, kilo kaybı, interstisyel pnömoni, nöropati ve pansitopenidir. Teratojen olan ilaç gebelik, emzirme, aktif hepatitte kullanılmaz. Ayrıca AIDS, obstrüktif safra yolu hastalıkları, interstisyel akciğer hastalığı, MTX'e bağlı pnömoniti olan ve rifampisin tedavisi alan hastalarda kullanılmaz. Warfarinin etkisini artırabilir.

Gebelik planı varlığında leflunomid arındırma tedavisi uygulanır. Bu tedavide 11 gün süre ile günde 3 kez 8 g kolestiramin (kolestran toz) veya günde 4 kez 50 g aktif kömür verilir. Leflunomidin 14 gün sonra bakılan iki örnekte plazma düzeyi <0.02 mg/L ise gebelik planlanabilir.

– Sülfosalazin

5-amino salisilik asit ve sülfapiridin moleküllerinin azo bağı ile birleşmiş bir kombinasyonu olan bu ilaç hem antiinflamatuvar hem de antibiyotik etkilidir. Etkisi MTX'e benzer şekilde AICAR transformilaz enziminin inhibisyonuyla adenozin salınımı neticesinde meydana gelir. Sülfosalazin prostaglandin yapımını inhibe eder. Ayrıca oksijen radikallerini temizler, lenfositlerin sayısını, nötrofillerin kemotaksisini, hareketini, proteolitik enzim üretimini ve degranülasyonu ile B hücre üretimini baskılar. Etki mekanizması NF-kB inhibisyonu ve makrofaj apoptozu üzerinden TNF- α inhibisyonu üzerindedir. Oral alınan ilaç kolonda bakterilerce parçalanır.

Diğer DMARD'lara göre daha hızlı etki gösterir ve etki süresi ortalama 3-6 haftadır. Kombine romatoid artrit ile periferik eklem tutulumu olan spondilartritlerde tercih edilebilir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında da kullanılır. Başlangıçta oral olarak 500-1.000 mg/gün başlanan ilacın maksimum dozu 3.000 mg'dır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olanlarda kullanımı kontrendikedir. Aplastik anemi, agranülositoz, alveoler fibroz, aşırı duyarlılık reaksiyonları, santral sinir sistemi etkileri (baş ağrısı, baş dönmesi), renal ve hepatik toksisite, gastrointestinal sistem iritasyonu, hemoliz ve methemoglobinemi, ciltte raş, ilaca bağlı lupus, sekresyonların sarı renge dönmesi, geçici oligospermi, eozinofili, ilaç erüpsiyonu bilinen önemli yan etkileridir. Yan etki türüne göre ilacın kesilmesi veya doz azaltımı yapılabilir.

Düşük maliyetli olan bu DMARD gebelik ve emzirme süresince kullanılabilir. Hafif şiddette hastalık aktivitesine sahip veya hastalığa bağlı eklem erozyonu az olan hastalarda, hepatit C enfeksiyonu veya diğer karaciğer bozukluğu olan hastalarda tercih edilebilir.

– Hidroksiklorokin (antimalaryal ilaç)

Klorokin ve hidroksiklorokin en fazla kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Özellikle hidroksiklorokin romatizmal hastalıklarda kullanılan antiinflamatuvar ve immünmodulator etkisi olan bir ilaçtır. Zayıf bazik olan bu ilaçlar hücre membranını geçerek sitoplazmadaki veziküllere (lizozomlar-endozomlar) girer ve birikir. Lizozomal asidifikasyonu bozup, pH'yı 4'ten 6'ya yükseltir. Böylece lizozomal membran stabilizasyonu, antijen işlenmesi ve sunumunun azalması, hücresel sitotoksitenin inhibisyonu gerçekleşir ve ilacın immünmodulator etkisi ortaya çıkar. Ayrıca, monositlerce üretilen IL-1, IL-6 ve IFN-gama'yı azaltır. Apoptozun upregülasyonu ve otoimmünitenin azaltılmasını sağlar. Fosfolipaz A2'yi inhibe eder.

Antioksidan, antitrombotik (trombosit adhezyon ve agregasyonunu inhibe eder), hipolipidemik özellikleri de vardır. Plazma glukoz seviyesini düşürür, bunu golgi cisimciğinde insülinin yıkılmasını engelleyerek gösterir. UV ışınlarını absorbe eder. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit, dermatomiyozit (cilt bulgularında), Sjögren sendromu, skleroderma, mikst bağ dokusu hastalığı, palindromik romatizmada kullanılabilir.

Yan etkileri şunlardır:

- **Gastrointestinal sistem:** Bulantı, kusma, diyare
- **Santral sinir sistemi:** Baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, tinnitus
- **Cilt:** Pruritik makülopapüler döküntü, cilt renginde koyulaşma
- **Nöromusküler:** Toksik nöropati, miyopati, periferik his kusurları
- **Kardiyak:** Kardiyomiyopati, QT uzaması
- **Göz:** Odaklaştırma (akomodasyon) bozuklukları, korneal deposit, retinopati
- **Endokrin:** Hipoglisemi

Tedavi başlangıcında odaklanma (akomodasyon) kusuru, korneada birikerek görmede bulanıklık ve retinada ilaç birikimine bağlı görmede bozulma olabilir. Retinopati tedavinin ilk beş yılında nadir görülmekle beraber retinopati riskini artıran durumlar şunlardır: Evre 3 veya üstü kronik böbrek hastalığı, yüksek doz hidrosiklorokin kullanımı, kullanım süresi, eş zamanlı tamoksifen kullanımı.

Hastaların ilaç kullanımının başında, ilaca başladıktan beş yıl sonra ve daha sonra her yıl oftalmolojik muayene yaptırmaları gerekir. İlaç dozu ideal vücut ağırlığında 6.5 mg/kg; gerçek vücut ağırlığında 5 mg/kg veya daha düşük dozda kullanılır.

● Hedefe yönelik sDMARD (tsDMARD)

Janus kinaz (JAK) hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanan, sitokinlerle aktive olan hücre içi enzimlerdir. Aktive olan JAK'lar reseptörlerin tirozin fosforilasyonuna, daha sonra ise transkripsiyon faktörleri olarak çalışan STAT'ların (sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörleri) aktive edilmesine sebep olur. Böylece JAK'lar inflamatuvar ve immünmodulatör cevaplarda rol alır. Dört JAK proteininden oluşan JAK yolağı (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) ikili ya da üçlü kombinasyonlarla farklı bazı moleküllerin sinyalizasyonunda rol alırlar. JAK'ların bloke olmasıyla birçok immün sistem hücresi etkilenir.

– Tofasitinib

Tofasitinib 2012 tarihinde FDA tarafından romatoid artrit tedavisi için onaylanan ilk JAK inhibitörü ilaçtır. Selektif JAK inhibitörü olan ilacın, özellikle JAK1 ve JAK3'e yüksek, JAK2'ye düşük, TYK2'ye ise çok düşük afinitesi vardır. JAK1'in blokajıyla özellikle IFN- α , IFN- γ , IL-6 tarafından sinyallenmeyi; JAK3'ün blokajıyla ise özellikle IL-2, IL-4, IL-15, IL-21 tarafından sinyallenmeyi engeller. JAK-2'nin inhibisyonuyla ise IL-3, IL-5, IFN- γ , eritropoetin, trombopoetin, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör sinyallerini azaltır. Önceden aldığı tedavilerden fayda görmeyen orta-şiddetli aktif romatoid artrit hastalarında tek başına veya MTX ile kombine uygulanabilir. Ayrıca aktif psöriatik artritli hastalarda da endikasyonu vardır. Oral olarak 2x5 mg şeklinde uygulanır.

Oral kullanılan ilacın yarı ömrü 3.5 saattir. 24 saatte plazmadan tamamen temizlenir. Tofasitinibin %70 hepatic, %30 renal klirensi vardır. İlaça başlamadan önce, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubinler, böbrek fonksiyon testleri, PPD veya quantiferon testi,

akciğer grafisi ile HIV, hepatit B ve C taraması (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV) yapılmalıdır. Görülebilen yan etkiler şunlardır: enfeksiyon riskinde artış, lipid profilinde kısmi artış (LDL, HDL), karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeylerinde artış, anemi, nötropeni, lenfopeni, Herpes zoster riskinde artış.

– **Barisitinib**

2017 yılında romatoid artrit tedavisinde kullanım onayı alan, JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. Oral olarak 1x2 mg (yaşlı ve/veya rekürren/kronik enfeksiyon riski yüksek hastalarda) veya 1x4 mg şeklinde uygulanır.

BIYOLOJİK DMARD

TNF, IL-6, IL-1, IL-17, IL-12 ve IL-23 gibi inflamasyonda önemli moleküller ile B ve T lenfositler üzerindeki sinyal yollarını hedefleyen tedavilerdir.

• **Orijinal biyolojik DMARD (boDMARD)**

– **TNF inhibitörleri**

İnformasyonu hücreden hücreye ileten, sitokin ailesinin önemli bir üyesi olan TNF'ler (tümör nekroz faktör), TNF- α ve TNF- β (lenfotoksin- α) dan oluşur. TNF'ler, TNFR1 (tüm hücre çeşitlerinde bulunur) ve TNFR2 (endotelial hücreler ve hemopoetik hücrelerde bulunur) reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Daha çok aktive makrofajlarca üretilen TNF'nin, özellikle romatoid artrit olmak üzere inflamatuvar bozukluklarda önemli bir yeri vardır. TNF; kemikte ve kıkırdakta rezorbsiyon, antijen sunan hücrelerde HLA2 üretimi, kollagenaz ve PGE2 uyarılması, IL-8'in indüklenmesi ile kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, adhezyon molekülleri aracılığıyla endotel hücrelerinin aktivasyonu, makrofajlar ile T ve B lenfositleri uyarmak, dendritik hücrelerin olgunlaşmaları ve aktivasyonlarını sağlamaktır. TNF inhibitörü ilaçlar bu etkilerin azalması ve/veya stoplanmasını sağlayarak etki gösterir.

Orta ve şiddetli romatoid artrit, psöriazis, psöriatik artrit, hidradenitis süppürativa, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, ülseratif kolitte kullanılabilir. Bu ilaçlarla tedavide amaç; belirti ve bulgularda iyileşme, yapısal hasarı engelleme ve fiziki fonksiyonlarda iyileşme sağlamaktır. anti-TNF ilaçlardan monoklonal antikor olanlar; infliksimab, adalimumab ve golimumab iken, füzyon proteini özelliğinde olan etanersept, PEG (polietilen glikol) ile konjüge insan Fab fragmanı ise sertolizumabdır.

○ **İnfliksimab**

Kimerik monoklonal antikor olan infliksimab, TNF- α 'yı bağlar, ancak TNF- β 'yı bağlayamaz. Ortalama yarı ömrü 8 ila 9.5 gün arasında olan ilaç intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Romatoid artrit tedavisinde MTX ile kombine edilerek 3 mg/kg 0. 2. ve 6. haftada uygulanan ilaç daha sonra 8 haftada bir uygulanmaya devam eder. Gerektiğinde 10 mg/kg'a kadar doz artırımı veya doz aralığının 4-6 haftaya kadar düşürülmesi söz konusu olabilir. Psöriatik artrit ve ankilozan spondilitte ise 5 mg/kg dozunda, MTX ile veya olmaksızın 0. 2. ve 6. haftalarda uygulandıktan sonra 6-8 haftada bir uygulanmaya devam edilebilir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psöriaziste de kullanılabilir.

○ **Adalimumab**

%100 insan monoklonal antikor olan ilaç TNF'nin reseptörleriyle bağlanmasını engeller. TNF- β 'ya etki etmez. TNF üreten hücrelerin parçalanmasını uyarır. Yarı ömrü 10 ila 20 gün

(ortalama 10 gün) arasında değişir. Subkutan uygulanan ilacın önerilen dozu 40 mg/iki hafta şeklindedir. Ankilozan spondilit, juvenil idiyopatik artrit, psöriazis, psöriatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit hastalarında endikedir. Gerektiğinde doz aralığı azaltılarak 1 haftaya kadar düşürülebilir.

○ **Golimumab**

MTX ile kombine olarak orta ve şiddetli romatoid artrit tedavisinde kullanılan %100 insan monoklonal antikorudur. Ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve ülseratif kolitte de endikasyonu vardır. 50 mg/dört hafta şeklinde subkutan olarak uygulanır ve yarı ömrü iki haftadır. Ülseratif kolitte kullanılan dozu daha yüksektir.

○ **Etanersept**

TNF- α ve TNF- β 'yı bağlayarak, bunların TNFR (TNF reseptörü) ile etkileşmesini engeller. Yarı ömrü 4.1-12.5 gün olup, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artritte haftada iki kere 25 mg ya da haftada bir kere 50 mg subkutan olarak uygulanır. Psöriaziste ilk 3 ay daha yüksek dozlar (haftada iki kere 50 mg) uygulanır.

○ **Sertolizumab**

Orta ve şiddetli romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve Crohn hastalığında kullanılan Fab pegile fragmanı içeren insan monoklonal antikorudur. 0. 2. ve 4. haftalarda 400 mg uygulanması sonrası, iki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg olarak uygulanır. Anti-TNF grubu ilaçların yan etkilerine bakıldığında ajan ilişkili olarak enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları ve kullanılan ajana karşı immünojenite gelişmesidir. Hedef ilişkili yan etkilere bakıldığında hepatotoksisite, sitopeniler, demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyon riski, interstisyel akciğer hastalığı, malignite riskinde artış sayılabilir. Enfeksiyon riski aşırı inflamatuvar aktivite, özellikle yüksek doz kortikosteroid kullanımı, ileri yaş, komorbidite varlığı, planlanan büyük cerrahi girişim ile artar.

Malignite riskinde büyük bir artış görülmemekle beraber, melanom dahil cilt kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Malignite öyküsü olanlarda bu riske dikkat edilmelidir. Kardiyovasküler riskte artış olmamakla beraber, özellikle New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre evre 3-4 kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hastalar, biyolojik tedavi öncesi PPD (tüberkülin deri testi) veya quantiferon testi ile taranmalı, 48-72 sa. sonra bakılan PPD'de endürasyonu 5 mm'den fazla olan hastalar pozitif kabul edilip, anti-TNF tedavi başlamadan en az bir ay önce öncesi izoniazid ile antitüberküloz profilaksiye başlanmalı ve profilaksi dokuz aya tamamlanmalıdır. Monoklonal antikorların tüberküloz riski etanerseptten üç kat daha fazladır. Ayrıca hepatit B reaktivasyonu olabileceğinden, tedavi öncesi muhakkak hepatit açısından da hastalar taranmalı, gerekirse antiviral profilaksi başlanmalıdır.

Hastalara anti-TNF tedavisi öncesi, inaktif influenza, rekombinan pnömokok, rekombinan HPV, canlı zayıflatılmış Herpes zoster (50 yaş ve üstü için), hepatit B virüsü aşılı yapılmalıdır. Canlı aşılar biyolojik tedavi sırasında kontrendikedir. Tedavi ile canlı virüs aşısı arasında en az dört hafta olmalıdır.

– **IL-1 reseptör antagonistleri**

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1; PNL (polimorf nüveli lökosit), makrofaj kemotaksisini, T lenfosit aktivasyonunu, dokudaki makroajlardan proteaz salgılanmasını, PGE2 sentezinin

arttırılmasını, fibroblast proliferasyonunun uyarılmasını sağlar. IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA interlökin 1 ailesindedir. Reseptörleri ise IL-1R1, IL-1R2 ve IL-1RAcP'dir.

○ **Anakinra**

IL-1 α ve IL-1 β 'nin IL-1R1'e bağlanmasını engelleyerek, IL-1 sinyal yolunu bloke eder. IL-1'in regülasyonundaki bozulmalardan kaynaklanan otoinflamatuvar sendromlar, IL-1'in bu hastalıklarda önemli görevleri olduğunu gösterir. Kolşisine direnç ya da intolerans, ailevi Akdeniz ateşi vaskülit, sekonder amiloidoz, erişkin Still hastalığında kullanılabilir. Ayrıca kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar ve diğer otoinflamatuvar sendromlar da kullanılabilir. Subkutan enjeksiyonlarla 100 mg/gün olarak uygulanır. Yarı ömrü 4-6 sa. olan ilacın, üst solunum yolu enfeksiyonları baskın olmak üzere enfeksiyon oranında artış ve enjeksiyon yeri reaksiyonları yan etkileridir.

○ **Kanakinumab**

IL-1 β 'yi hedef alarak etki gösterir. Subkutan 150 mg/sekiz hafta olarak uygulanır. Yarı ömrü 28 gün olan ilacın, enjeksiyon yeri ağrısı ve inflamasyonu, lökopeni, trombositopeni, enfeksiyon riskinde artış, vertigo gibi yan etkileri vardır. İlaç öncesi tüberküloz açısından değerlendirme yapılmalı ve inaktif grip aşısı, pnömokok aşısı ve diğer tüm aşılar yapılmalıdır. Erişkin Still hastalığı, kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu, juvenil idiyopatik artritte kullanılabilir. Kolşisin intolerans veya dirençli, tekrarlayan atakları olan ailevi Akdeniz ateşli hastalarda IL-1 antagonistleri kullanılabilir.

○ **Rilonasept**

IL-1 için yüksek bir bağlanma afinitesi olan, IL-1'in yüzey reseptörleriyle etkileşmesini inhibe eden bir füzyon proteini olup, subkutan 320 mg yükleme sonrası 160 mg/hafta uygulanır. Enjeksiyon yerinde eritem, ödem görülebilir. Muckle-Wells ve ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS) için endikedir.

– **IL-6 reseptör antagonistleri**

IL-6 hematopoez, bağışıklık sistemi düzenlenmesi, inflamasyon ve onkogenез gibi farklı biyolojik etkileri vardır. CRP düzeyleriyle IL-6 düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında doğru orantı vardır.

○ **Tosilizumab**

Kullanılan bir veya daha çok DMARD ya da biyolojik tedaviye yanıt vermemiş romatoid artrit hastalarında tek başına ya da MTX ile beraber kullanılabilir. Juvenil idiyopatik artritte de 2 yaş üstündeki hastalarda, erişkin Still hastalığında, Takayasu ve dev hücreli arteritte, sistemik lupus eritematozus ve sklerodermada kullanılabilir. 4 mg/kg (klinik cevaba göre 8 mg/kg'a kadar çıkılabilir) dozunda 4 haftada bir İV infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyon başına 800 mg geçilemez. Subkutan formu ise haftalık 162 mg uygulanır. Yarılanma ömrü 4 mg/kg/4 hafta İV tedavide 11 gün; 8 mg/kg/4 hafta İV tedavide 13 gün; subkutan uygulamada ise 13 gündür. Tedavi öncesi PPD veya quantiferon ve akciğer grafisiyle tüberküloz maruziyeti ve hepatit B ve C testleri yapılmalıdır. Yan etkileri; ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, enfeksiyon (üst solunum yolu enfeksiyonu, selülit, pnömoni, gastroenterit, herpes zoster, tüberküloz, viral hepatit vb.), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, karın ağrısı, kolesterol düzeyinde artış (gerekirse antilipidemik tedavi verilebilir.), lökopeni (nötropeni) veya trombositopeni, barsak perforasyonu (divertikülit ve divertikülozis varlığında perforasyon riski artar.), cilt reaksiyonları, hipertansiyon.

– Abatasept

CD28 ile CD80/CD86 arasındaki kostimülatör etkileşimi inhibe ederek etki gösteren ve böylece T lenfositlerin aktivasyonunu engelleyen bir ilaçtır. Diğer ilaçlara yeterince yanıt vermeyen romatoid artrit tanılı hastalarda kullanılır. Dört haftada bir subkutan veya yarım saatlik İV infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, orta hafif şiddet gösteren enfeksiyon riskinde artış, immünojenite (abatasept molekülüne karşı antikor oluşumu) yan etki olarak görülebilir.

– Rituksimab

Anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab, İV kullanılır. Altı ayda bir, 1. ve 15. günlerde 500-1.000 mg arasında değişen dozlarda uygulanır. İkinci infüzyon sonrası yarı ömrü 500 mg için 16-16.5 gün; 1.000 mg için ise 18-21 gündür.

ANCA ilişkili vaskülit, sistemik lupus eritematoz (hematolojik hastalık, solunum, nörolojik, kardiyak, renal, kutanöz tutulum ile artrit veya serözit) olan olgularda kullanılır. İnfüzyona bağlı reaksiyonlar (kaşıntı, ateş, boğaz ağrısı, ürtiker, hipertansiyon, hipotansiyon, anafilaksi, bronkospazm), enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, sinüzit, bronşit, nazofarenjit, gastroenterit, influenza) yan etki olarak görülebilir.

Hepatit B ve C reaktivasyonu yapabildiğinden mutlaka ilaç öncesi hastalar taranmalıdır. Hastaya aşı yapılacaksa ilk uygulamadan en az 1 ay önce veya son uygulamadan en az 6 ay sonra uygulanmalıdır.

– Belimumab

B lenfosit stimülatörünü (BLyS) inhibe eden anti-BLyS ajandır. Sistemik lupus eritematozusta kullanılır. Özellikle mukokutanöz (alopesi, ülser), kas-iskelet, artrit, deri vaskülit ve immünolojik alanlarda olur.

– IL-17 inhibitörleri

o *Sekukinumab*

IL-17A'ya selektif bağlanır. Psöriatik artrit, psöriazis ve ankilozan spondilite kullanılır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, Herpes labialis, diyare, rinore, mukozal ve kutanöz kandidiyazis riski artışı ile immünojenisite yan etkileridir.

o *Iksekizumab*

Orta-şiddetli plak psöriazis ve psöriatik artritte endikedir. Yan etkileri; hafif-orta infüzyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonu, bulantı, orofarengeal ağrı, tinea enfeksiyon riski artışı, nötropeni, oral ve vajinal kandidiyazis risk artışıdır. Önerilen doz: 320 mg subkutan yükleme sonrası, 12. haftaya kadar iki haftada bir, sonrasında dört haftada bir 80 mg'lık tek bir enjeksiyon şeklinde devamdır.

– IL-12/23 antagonisti

o *Ustekinumab*

IL-12 ve IL-23'ün ortak epitopu olan p40 birimini hedef alan insan monoklonal antikorudur. Psöriazis ve psöriatik artritte kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon sonrası 12 haftada bir subkutan eneksiyonla devam edilir. Yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, artralji, baş ağrısı, öksürük, enjeksiyon yeri reaksiyonları, nötralizan antikor gelişimidir.

SONUÇ

Romatolojik hastalıklarda hastalığın ilerlememesi, kontrol altında tutulması, eklem hareketliliğinin sağlanması, komplikasyonların gelişmemesi, diğer organ ve sistem tutulumlarının önüne geçilmesi ve böylece erken remisyon sağlanması temel amaçtır. Bu nedenle patofizyoloji daha iyi anlaşıldıkça sürekli yeni ilaçlar keşfedilerek piyasaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
3. Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. Klinik Romatoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınları; 2021.
4. Goldman L, Schafer A, eds. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Elsevier; 2019.
5. Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2019.
6. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis and Treatment, 56th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2017.
7. West S, Kolfenbach J. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.