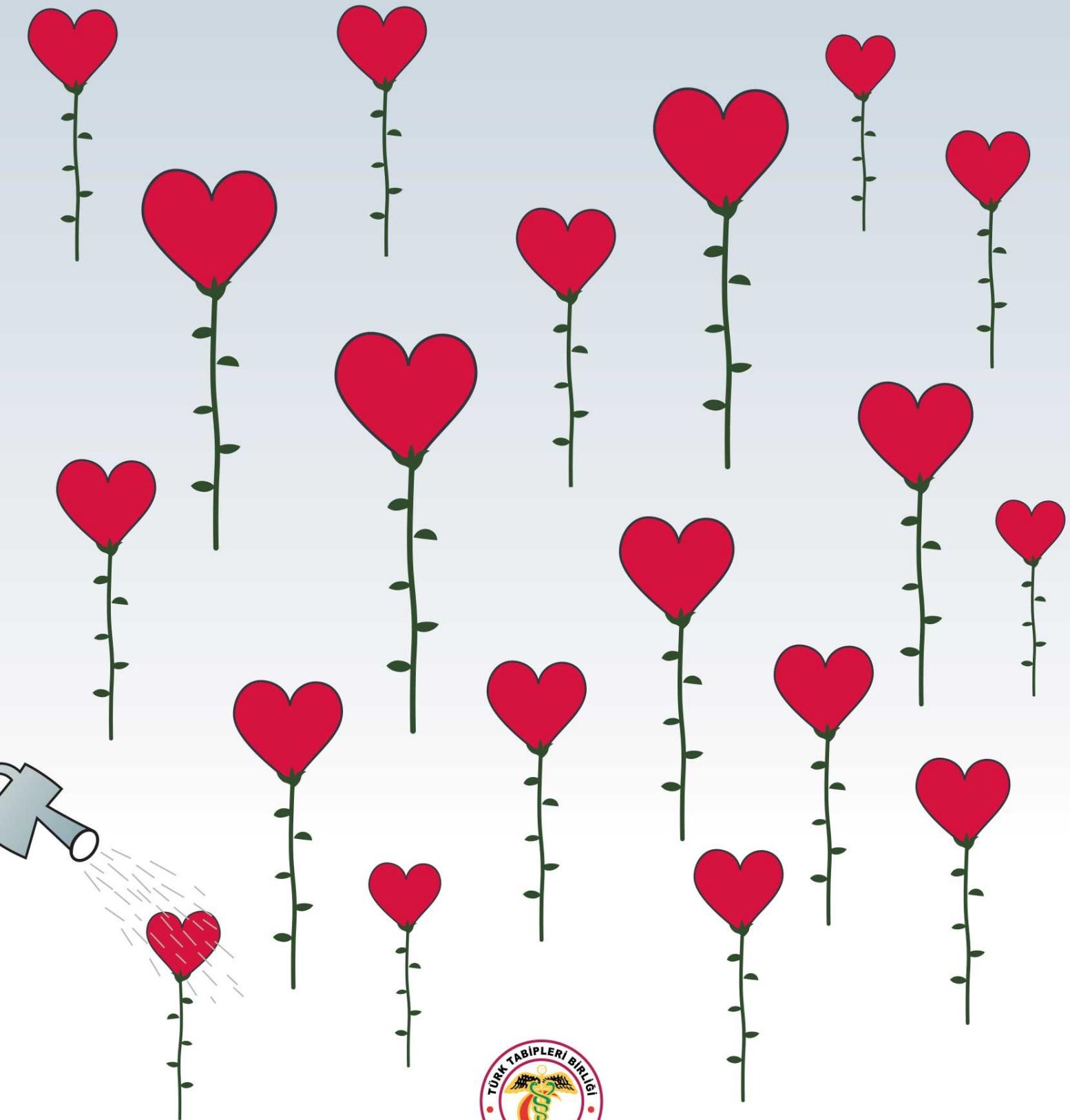


Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2016-2018 Dönem Kitabı

Meslek Sevgisi

Editör: Dr. Cem Heper









MESLEK SEVGİSİ

Editör: Dr. Cem Heper

Kapak: Nejla Akgün

ISBN:

Baskı: Nisan 2018

Grafik/Baskı: Rota Ofset

Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Barışçı İş Merkezi, Fethiye Mah. Sanayi Cad. No: 317
16140 Nilüfer, Bursa
Tel: (224) 242 72 00
info@rotabarisci.com.tr
www.rotabarisci.com.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 yapılması gerekliliği olabileceğinin durumlar ile bilimsel değişimler olabileceği bilinmelidir.

Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2016-2018 Dönem Kitabı

Meslek Sevgisi

Editör: Dr. Cem Heper



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 6

PROSTAT PROBLEMLERİ VE ÇÖZÜMLER 9

Dr. Eray Gürsoy

ENFEKSİYON HASTALIKLARI AÇISINDAN 2017 26

Doç. Dr. Yasemin Heper

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI 45

Doç. Dr. Pınar Vural

2017 YILINDA ENDOKRİNOLOJİDEKİ YENİLİKLER 55

Prof. Dr. Canan Ersoy

ERİŞKİNDE KARDİYAK ARREST VE
KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON 67

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

GÜNCEL BİLGİLER İŞİĞİNDƏ NORMAL FLORA-MICROBIOTA
ve KLİNİK YANSIMALARI 92

Dr. Suna Gedikoğlu

BEL AĞRILARI 102

Doç. Dr. Şüheda Özçakır

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YENİ
YAKLAŞIMLAR: TIBBİ BESLENME 111

Prof. Dr. Mehmet Cansev

GERİATRİK PSİKIATRİ'DE ALZHEIMER HASTALIĞI VE
ÖNLEME STRATEJİLERİ 126

Prof. Dr. Bilgen Taneli

ROMATOLOJİK HASTAYA YAKLAŞIM 183

Dr. Sevtap Şimşek

ERİŞKİNDE TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	201
Prof. Dr. Halis Akalın	
PEDİATRİDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ	223
Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım	
ERİŞKİNDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ	235
Prof. Dr. Canan Ersoy	
HİPERTANSİYON TEDAVİSİ	243
Prof. Dr. Mustafa Gülliü	
ANOGENİTAL HPV	
TEDAVİ SEÇİMİ VE ÖNEMLİ NOKTALAR	248
Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu	
ÇOCUKLarda ATEŞ, DEĞERLENDİRME VE YAKLAŞIM	261
Uzm. Dr. Ahmet Gülen, Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoglu	
DOĞUM SONRASI PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	273
Prof. Dr. Aslı Sarandöl	
YAŞLILIK DEPRESYONU VE TEDAVİSİ	293
Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu	
0-6 YAŞ ÇOCUKLarda GELİŞİM VE DEĞERLENDİRME	315
Emine Tülay Özer	
OBEZİTE CERRAHİSİ	342
Doç. Dr. Ersin Öztürk	
ANEMİLİ ÇOCUK HASTAYA YAKLAŞIM	346
Prof. Dr. Adalet Meral Gunes, Mehtap Ertekin	
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LENFADENOMEGLİLER	358
Prof. Dr. Birol Baytan	
KOLOREKTAL KANSER	371
Doç. Dr. Ersin Öztürk	
KRONİK HEPATİT C'DE TEDAVİ	375
Prof. Dr. Reşit Mistik	

ÖNSÖZ

Bu kitap odamız kurulduğundan beri yapılmakta olan sürekli tıp eğitimi (STE) çalışmalarının yeni bir evresine adanmıştır. STE dönem kitapları ve e-STE çalışmalarımızın başlangıç evresine...

Kitabımızın bölümlerini yazan bütün hocalarımıza, oda üyelerimiz, meslektaşlarımız ve öğrenci arkadaşlarımız adına, mesleğimize yaptıkları katkılar ve mesleki yaşamları ile bizlere örnek oldukları için teşekkür ediyorum. Kitabımızın asıl yaratıcıları onlardır.

Bu kitabın oluşmasını sağlayan en önemli etken, STE etkinliklerine katılan meslektaşlarımızdır. Her biri mesleğiminin seçkin birer örneği olan, katılımları ile verdikleri desteğin önemini bilen hekimlerdir. Eğitim çalışmalarımıza katılıp, mesleki gelişime verdikleri önemi göstermenin yanı sıra, eğitim salonlarını doldurarak bu çalışmalarda eğitimcilik yapan meslektaşlarımızı teşvik ettiler. Varlıklarını sayesinde salonlarımız güzelleştirdi, eğitimcilerimizin hayatlarından harcadıkları, karşılığı verilemez anları değer kazandı. Eğitim toplantılarımız gerçekleştirilebilir ve sürdürülebilir oldu. Bu toplantılarında paylaşılan bilgilerle, nice insanın sağlığına kavuşmasına ve sağlığının korunmasına katkı sağlandı.

Katılımcı meslektaşlarımızın desteği olmasaydı, bu çalışmaların kapsamını ve etkinliğini arttırmayı düşünemeydik. Onlar, komisyonumuzun çalışmalarına ruh kattılar.

Komisyonumuzun çalışmalarında görev alarak, yaptıklarımızın gerçekleşmesini sağlayan komisyon üyesi değerli meslektaşlarımıza; sevgili hocamız Prof. Dr. Safiye Helvacı, Dr. Günhur Başbüyük, Dr. Canan Kahraman, Dr. Cem Yalçın, Dr. Bülent Kavuşturan, Dr. Alper Tunga Türkbayrak, Dr. Merve Soysal'a, ve odamız sekreterliğinde görevli olan arkadaşlarımız Selda Tunca Keskin ve Salih Dülger'e, hepimiz adına teşekkür ediyorum. Çalışmalarımızı onaylayıp destekleyen ve ortaya çıkan bu eserin yaratılmasını sağlayan bütün Bursa Tabip Odası Yönetim Kurulu üyelerine ve Oda Başkanımız Dr. Güzide Elitez'e şükranlarımızı sunuyorum.

Odamızda yapılan "Sürekli Tıp Eğitimi" çalışmaları, hiçbir maddi çıkar veya mevki beklentisi olmadan, hekimlerin yetkinliğinin artmasını, mesleki bilgilerde oluşan bilimsel yenilik ve değişikliklerin öğretilmesini ve öğrenilmesini amaçlar. Sonuçta bilgi paylaştıkça artar. Sevgi de öyle... 2016-2018 STE dönem kitabına "Meslek Sevgisi" adını verdik.

Dilerim, "Meslek Sevgisi" gelecekte herkese açık bir eğitim ortamı haline gelebilir. Gerek kapsamı, gerekse ulaşılabilirliği artarak, sürekli tıp eğitimi alanında, meslek odamızın en hızlı büyüyen etkinliklerinden biri olabilir. Dilerim komisyonumuzun bu yöndeki çalışmaları sürebilir.

Dr. Cem Heper

*2016-2018 Dönemi Bursa Tabip Odası
Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Başkanı*

PROSTAT PROBLEMLERİ VE ÇÖZÜMLER

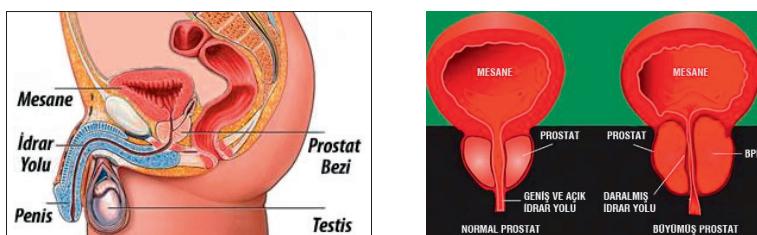
Dr. Eray Gürsoy

Üroloji Uzmanı

Prostat Nedir?

Prostat, yeni doğan çocukların dahil erkek üreme sisteminin parçası olan bir salgı bezidir. Asıl işlevi semenin sıvı kısmını oluşturmaktadır. Spermin yumurtaya olan yolculuğunda koruyucu bazı mineraller ve enzimler salgılayarak meni sıvısının zenginleşmesini sağlar. Prostatın bir başka fonksiyonu da salgıladığı bakteri önleyici sıvılar sayesinde vücutta bakteri girişini önlemektir. Mesanenin alt kısmında üretra adı verilen idrar kanalının başlangıç bölümünde yer alır. Erişkinde bir kestane büyüklüğünde ve yaklaşık 18-20 gram ağırlıktadır. Prostat, idrarın mesaneden çıkıştır ve penis içerisindeki geçerek dışarıya atılmasını sağlayan idrar kanalının başlangıç kısmını sarmaktadır.

Prostat hastalıkları 3 ana gruba ayrılır: İyi huylu prostat büyümesi, prostat iltihapları ve prostat kanseri.



İYİ HUYLU PROSTAT BÜYÜMESİ

Erkeklerde ellili yaşların başından itibaren prostat büyümeye görülmekte ve bu büyümeye beraberinde bazı sorunlar getirmektedir.

Prostat Büyümeye Nedir?

Prostat bezindeki değişiklikler 45 yaş civarında başlamakta ve 50 yaşta büyümeye şeklinde kendisini göstermektedir. Bu büyümeye yaşamın sonuna kadar değişen hızlarda devam etmektedir. İlerleyen yaşla birlikte testosteron denilen erkeklik hormonuna prostatın duyarlılığının artması ve bunun sonucunda prostat büyümeye olduğu düşünülmektedir.

Prostat büyümeye çoğu zaman selim bir olay olarak gerçekleşmekte bu nedenle selim prostat büyümeye veya tıbbi deyimiyle benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak adlandırılmaktadır. Prostat büyümelerinin bir kısmı ise habis büyümeye şeklindeydi ve prostat kanseri olarak tanımlanır. Selim prostat büyümeye ve prostat kanseri bir arada bulunabilen ancak birbirinden kaynaklanmayan iki ayrı hastalıktır.

BPH yaşı artışına paralel olarak giden adeta yaşlanmanın bir parçası olan bir gelişmedir. Bu nedenle görülmeye sıklığı yaşla birlikte artar. Yapılan çalışmalarda ellili yaşların başında erkeklerin yaklaşık yarısında varken seksen yaş üzerindeki erkeklerde görülmeye sıklığı %90'a ulaşmaktadır. Burada büyümeden kast edilen mikroskopik incelemede histolojik olarak hücre değişimi bazında prostat büyümeye hastalığıdır. Yani bu hastaların hepsinde klinik şikayetler ortaya çıkmaz. Prostat büyümeye bu kadar sık görülmekle birlikte her büyümeyenin sorun oluşturması ve tedavi gerektirmesi söz konusu değildir. Prostat yalnızca büyümüş olduğu için

değil; belirtilere neden olursa veya vücuda zarar verecekse tedavi edilmektedir.

BPH Belirtileri Nelerdir?

Prostat, idrar yolunun çevresini sardığı için büyündükçe onu sıkıştırır ve mesaneden idrarın atılmasını zorlaştırbilir. Böylece rahat idrar boşaltmanın bozulması ve tikanıklık hissi oluşacak, ayrıca sık idrara gitme ve yanma gibi rahatsız edici belirtiler ortaya çıkacaktır. En çok görülen belirtilerden biri olan sık idrara gitme, geceleri de yaşandığı için önemli bir rahatsız edici yakınmadır. Diğer bazı belirtiler, mesaneyi tam boşaltamama hissi ve idrar yapma ihtiyacı oluştduğunda erteleyememe halidir.

BPH, idrarı başlatmada zorlanma, zayıf idrar akımı, işeme sonrası damlama ve kesik kesik idrar yapmaya neden olabilir. Çok ilerlemiş olgularda tam tikanma hali ortaya çıkabilir ve acil müdahale gerektirir.

BPH Tanısı Nasıl Konur?

İdrar belirtileri olan kişilerde prostat dışında da sorunlar olabileceği için ayrıntılı bir tıbbi öykü alınması gereklidir. Hasta tarafından ifade edilen belirtiler önemli kişisel farklar gösterdiği için bazı standart soruların cevaplandırılması esasına dayanan skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Skorlama sistemleri yakınmaların şiddetini ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisini belirlemek üzere oluşturulmuştur. Hastalık belirtilerinin hafif, orta ve ağır olarak ayrılmasını sağlar. Alışilmiş muayenelere ek olarak prostatın makattan parmakla muayenesi çok önemlidir. Değerlendirmede idrar tetkiki de yapılır. Hastanın durumuna göre aşağıdaki testler de yapılabilir:

- Prostat spesifik antijen (PSA) testi: Prostat kanseri olasılığına yönelik kan testidir.

Dr. Eray Gürsoy

- İdrar akım testi: İdrar akım hızını ve işeme şeklini gösterir.
- İşeme sonrası kalan idrar miktarı ölçümü: İdrar boşalmasının ne ölçüde etkili sağlanabildiğini gösterir
- Ultrasonografi: Böbrek, mesane ve prostatın görüntülenmesini sağlar.
- Sistoskopi: Üretra ve mesanenin alet kullanılarak gözle doğrudan incelenmesidir.

Ne Zaman Doktora Başvurmamalıyım?

Bir erkek, yukarıda bahsedilen belirtilerin kendinde olduğunu farkederse ve rahatsızlık duyarsa doktora başvurmalıdır. Ayrıca, idrarda kan görürse, ağrı ve yanma ile idrar yapıyorsa veya hiç idrar yapamaz hale gelmişse hemen doktora başvurmalıdır.

Selim Prostat Büyümesi Prostat Kanserine Yol Açar mı?

Daha önce de belirtildiği gibi selim prostat büyumesi ve prostat kanseri ayrı hastalıklardır. İki durum bir arada görülebilir ancak birisi diğerinin nedeni olamaz. İki hastalığın birlikte bulunma nedeni aynı yaş gruplarında ortaya çıkımlarıdır. Prostat kanseri erken evrelerde çoğunlukla belirti vermez. Selim prostat büyumesi için yapılan tıbbi tedaviler ve ameliyatların da kanseri önleme gibi bir özelliği yoktur. Bu nedenle, yılda bir kez fizik muayene ve PSA testi yapmak erken tanı için gereklidir.

Tedavi Seçenekleri Nelerdir?

BPH ile ilişkili yakınmaların tedavisinde temel belirleyici, yakınmaların ağırlık derecesi ve vücutta prostat büyumesinden kaynaklandığı düşünülen bazı etkilerin oluşmasıdır. Sizin için hangi tedavi yönteminin en uygun olduğuna doktorunuzla birlikte karar verebilirsiniz. Aşağıda

BPH tedavisinde uygulanan belli başlı tedaviler hakkında bilgi verilecektir.

Gözleyerek Beklemek

Gözleyerek beklemek, hafif derecede belirtileri olan ve bundan yakınmayan erkeklerde önemli bir seçenekdir. Zaman içinde yakınmaların mutlaka artması söz konusu değildir. Diğer taraftan, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, kanlı idrar yapma, mesanede taş olması, böbrek yetmezliği başlaması gibi durumlar yüksek risk göstergesidir ve ciddi tedavi gerektirir. Bunun dışındaki hastaların bir kısmında idrar yakınmaları zamanla hafifleyebilir. Gözleyerek beklemek, ilaç veya cerrahi tedavilere bağlı yan etkilerden ve yüksek maliyetten kaçınmayı sağlayabilir.

İlaç Tedavileri

Günümüzde orta şiddette yakınmaları olan hastaların tedavisinde en sık yararlanılan yöntemdir. Tedavi için kullanımda olan birkaç grup ilaç vardır. Bütün ilaçlarda etki sürekli kullanım ile olanaklıdır.

Alfa Blokörler

Bir kısmı aynı zamanda yüksek tansiyon tedavisinde de kullanılan bu ilaçlar prostat ve mesane boynundaki düz kasları gevşeterek idrar akımını rahatlatırlar. Alfa blokör ilaçlar sağladıkları rahatlamaya karşın prostat boyutlarını küçültmezler. Genellikle günde bir kez ağızdan alınarak kullanılırlar ve etkileri çok çabuk başlar. Başağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve nefes almakta zorluk gibi yan etkiler görülebilir. Halen kullanımda, etken maddeleri “alfuzosin, dokszazosin, tamsulosin, terazosin ve silodosin” olan beş farklı alfa blokör ilaç vardır. Bu ilaçların tedavi edici güçleri birbirlerine yakındır. Ancak, silodosin ve alfuzosinin tansiyon

düşürücü etkileri diğerlerine göre daha azdır.

5-Alfa Reduktaz İnhibitorları

Bu grupta önceki gruptan farklı olarak prostatı küçülterek etki gösteren, etken madde olarak “finasterid ve dutasterid” içeren ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçların etkiler daha uzun sürede başlamaktadır ve en yüksek etkiye sağlayabilmek için en az 3-6 ay kullanım gereklidir. Prostatı nispeten daha büyük olan hastalarda etki daha belirgindir.

Bitkisel Kaynaklı İlaçlar

Bir ya da birden çok bitkinin kök, çekirdek veya diğer kısımlarından elde edilen karışıklardır. Tedavi edici güçleri ve etki mekanizmaları açısından bilimsel veriler yetersizdir. Bu gruptan en bilinen örnekler olarak Serenoa repens (Saw Palmetto), Pygeum africanum ve Hypoxis rooperi sayılabilir.

Girişimsel Tedaviler

İlaç tedavisi dışında hastalara uygulanan, zorluğu ve ağırlığı geniş bir dağılım gösteren değişik girişimlerdir.

Hafif Girişimler

Yakınmaları fazla olmayan veya yüksek ameliyat riski taşıyan düşük, kanama riski fazla olanlarda tercih edilebilecek yöntemlerdir. Prostatik stentler spiral boru şeklinde, idrar kanalını açık tutmak amacıyla prostat kesimine yerleştirilen gereçlerdir. Anestezi gerektirmeyen ancak özellikle uzun süreli kullanımda sık sorun çıkarmaları en önemli dezavantajdır. Kateterizasyon ya da sonda uygulaması yine ciddi tıbbi sorunları nedeniyle diğer tedaviler uygulanamayan, kısa yaşam bekłentisi olan hastalarda idrar tikanıklığını gidermenin bir yolu olabilir. Sonda mesanede

sürekli kalabilir veya 6-8 saatte bir aralıklı olarak takılıp çıkartılabilir.

Cerrahi Yöntemler

İlaç tedavileri yetersiz kaldığında, tıkalıcı prostat dokusunun çıkartılması diğer bir ifade ile cerrahi tedaviler gündeme gelecektir. Ayrıca, böbrek işlevlerinde bozulma meydana gelmesi, tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları, hiç işeyememe, idrar kesesinde taş, ciddi ve tekrarlayıcı kanamalar olması durumlarında cerrahi tedavi zorunlu hale gelir.

Cerrahi dışı yöntemlerle karşılaşıldığında idrar yakınmalarında düzelleme şansı daha fazladır. Ancak, cerrahi tedavilerin risk ve istenmeyen durumlara yol açma olasılığı daha yüksektir. Selim prostat büyümesi için uygulanan tedaviler diğer yöntemlerde olduğu gibi prostat kanserini tedavi etmez ve daha sonraki kanser gelişimi riskini azaltmaz. Cerrahi tedaviler kapalı veya açık olarak uygulanabilmektedir.

Açık Prostat Ameliyatı: Açık prostat ameliyatı büyük prostati olan hastaların tedavisinde etkinliği en yüksek olan tedavi şeklidir. Buna karşın komplikasyonları da daha fazladır. Büyük prostatlarda artık günümüzde laparoskopik adenomektomi dediğimiz kapalı ameliyatla prostatın büyümüş dokusu çıkartılıp hastanın erken taburcu edilebildiği tedavi şeklinde bulunmaktadır. Ayrıca, BPH ile birlikte büyük bir mesane taşı varlığında veya kapalı ameliyatlar için pozisyon vermeyi engelleyebilecek ortopedik sorunlar bulunduğuunda yine açık ameliyat tercih edilebilir. Açık operasyonda karnın alt bölgesinden kesi yapılarak prostat çıkarılır. Operasyon sonrasında hafif-orta şiddette ağrı olabilir. İdrar sondası yoğunlukla 5-7 günde çekilir ve bu süre içinde hastanede kalınması gerekmektedir. Gerek hastaların doktora daha erken başvurması ve erken dönemde

tanı konması ve gerekse endoskopik yöntemlerin çok büyük gelişmeler göstermesi cerrahi tedavilerin büyük çoğunuğunun kapalı girişimler şekline dönmesini sağlamıştır. Kapalı ameliyatlar, idrar yolundan içeriye girilip kamera görüntüsü yoluyla doğrudan gözlem altında özel aletler kullanılarak uygulanan girişimlerdir.

Kapalı Prostat Ameliyatları: Standart kapalı prostat ameliyatları Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TURP) olarak bilinmektedir.

TURP, BPH tedavisinde en yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemdir. Bütün kapalı ameliatlarda olduğu gibi idrar kanalından içeriye girilerek büyümüş prostat dokusu küçük parçalar halinde kesilip çıkartılır. Açık ameliyat kesisi olmadığından idrar sondasının çıkarılması ve hastanede kalma süresi birkaç günle sınırlıdır.

Bütün tedavilerin amacı hastalığa bağlı yakınmaları azaltmak veya yoketmek ve hastalıktan kaynaklanabilecek başka bedensel zararları önlemektir. İdrar yakınmaları, hastaların TURP ile yaklaşık %90'ında, açık ameliyat ile ise %95'inde önemli ölçüde düzelleme göstermektedir.

Cerrahiden sonra erken ve geç dönemde bazı geçici veya kalıcı sorunlar olabilmektedir. TURP sonrası erken dönemde kanama ve enfeksiyon; açık operasyon sonrasında buna ek olarak yara iyileşmesinde sorunlar görülebilir. Geç dönemde ise ejakülasyon sıvısının (meni) mesane içine geri kaçması, ender olarak idrar kanalında darlık veya penis sertleşmesinde (ereksiyon) zayıflama gözlenebilir.

Lazer Ameliyatları: Büyümüş prostat dokusunun cerrahi olarak tedavi edilmesinde kullanılan enerjilerden bir tanesi de lazer enerjisidir. Lazer kullanılarak yapılan ameliyatlar kapalı, diğer bir ifade ile endoskopik, prostat ameliyatlarına

çok benzer yöntemler ve aletler kullanılarak uygulanmaktadır. Yöntem tanımları kullanılan lazer enerjisi türüne göre farklılık göstermektedir. İki teknik diğerlerine göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar, Holmium lazerle prostat ameliyatları (HoLAP ve HoLEP) ve yeşil ışık (greenlight) olarak bilinen fotoelektif prostat buharlaştırmasıdır (PVP).

HoLAP ve HoLEP, Holmium lazer enerjisi kullanılarak prostatın buharlaştırılması veya kesilerek dışarı alınması şeklinde uygulanan yöntemlerdir. Daha az kanamaya yol açması, iyileşme süresinin kısa olması ve büyük prostatlara da uygulanabilmesi (HoLEP) avantajlarıdır.

Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerin %12'sinde mevcut olup her zaman hayatı tehdit etmez. Bunların sadece %1-3'ü hayatı tehdit eder. Genç yaşta ortaya çıkan prostat kanseri ciddi tümörlerdir.A.B.D.'de 2010 senesinde 217.730 yeni teşhis vakasıyla prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en çok teşhis edilen habis tümör typeidür. Prostat kanseri genelde 50 yaş sonrası erkeklerin hastalığıdır. Kendilerinde prostat kanseri teşhisi konulan erkeklerin %90 dan fazlası, teşhis konulurken 60 yaşından daha yaşlıdırlar. Nüfusun ortalama yaşıının artmasıyla ülkemizde de prostat kanserinin sıklığı gitgide artmaktadır. Yaşları 70 üzerinde olan erkeklerin %30 unda gizli prostat kanseri mevcuttur. Bu tümörlerin sadece bir bölümü herhangi bir zamanda daha hızlı büyümeye başlarlar ve tedavi edilmesi gereken tehlikeli bir hastalığa dönüşür.

Prostat Kanseri oluşumunda nedenler ve risk faktörleri

Hastalığın sebepleri şu ana kadar kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak prostat kanserinde ortaya konulan

3 tane kesin risk faktörü vardır:

- Yaş (yaş ilerledikçe görülme riski artar)
- Genetik (ailesinde, özellikle birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda risk daha yüksektir)
- İrk (Amerika'daki siyah ırkta oldukça yüksektir).

Yaşam tarzı ve hayat şartları hastalanma riskine etki edebilir olarak düşünülmektedir. Bol yağlı ve az fibrinli beslenme muhtemelen prostat kanserinin oluşmasını kolaylaştırmaktadır.

Ağır metal Kadmiyum maddesinin bulunduğu işyerlerinde, örneğin lastik endüstrisinde çalışan erkeklerde, anlaşılan daha yüksek bir risk mevcut olabilir.

Prostat Kanserinin klinik belirtileri

Çok sayıda kanser türlerinde olduğu gibi, prostat kanserinin de tipik erken belirtileri yoktur. Prostat kanserinin başlangıç aşamasında hasta ilk önce herhangi bir şey fark etmez. Bu hastalık ancak nispeten geç bir zamanda rahatsızlıklara yol açar. İdrar yaparken zorluklar ve idrar torbasını boşaltmadan rahatsızlıklar gibi, prostatın habis olmayan iyi cins büyümesi (prostat hipertrofisi) hallerinde sık sık rastlanan belirtiler, kanserde ancak ilerlemiş dönemde ortaya çıkar ve hastanın hastalıktan tamamen kurtulma olanağı mümkün olmayıabilir.

Habis tümör sıklıkla prostat bezin dış kesimlerinde oluşur ve ancak tümör oldukça büyündükten sonra idrar borusunu daraltarak belirtilere yol açar. Bölgesel ağrılar, ve de idrara veya meniye kan karışması halleri de, ilerlemiş safhada tespit edilebilirler. Bu belirtiler, genellikle tümörün artık prostatın yanındaki diğer dokulara sıçradığının belirtisidir.

Siyatik ağrıları ve kemik ağrıları kalça kemiklerinde, bel kemiğinin alt kesimlerinde veya iskeletin diğer kesimlerinde

oluşan kardeş tümörlerden (metastaz) kaynaklanabilir. Çünkü ilerlemiş safhadaki prostat kanserlerinin %60 kadarı kemiklerde metastaz oluşturur. Bunlar bazı hallerde tümörün sebep olduğu ilk ağrılardır.

Prostat Kanserinde erken teşhis imkanları

Hastalık ne kadar erken teşhis edilirse, o kadar iyi tedavi edilebilir. Teşhis anında kanser sadece prostatta sınırlı ise, kanser hastalığından tamamen iyileşme şansı çok yüksektir. Bu nedenle hiçbir işeme şikayet olmasa bile erkeklerin 50 yaşından itibaren yılda bir kez prostat kanseri değerlendirmesi açısından doktora başvurması önerilmektedir. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olanlarda 40 yaşından itibaren değerlendirmesi önerilmektedir. Amaç hastalığın prostatın içinde sınırlı iken, yani hiçbir klinik belirtisinin olmadığı dönemde tespit edilmesidir. Bu aşamada elimizde iki basit ve az ağrı verici muayene metodu vardır: prostat muayenesi ve kanda PSA denilen bir maddenin ölçümü PSA (Prostat Spesifik Antijen) prostat kanserine özel bir madde değildir.

PSA maddesi prostatın salgı bezlerinden salgılanır ve kanda da belirli bir seviyede bulunur. PSA'nın düşük olması o kişiye kesin olarak prostat kanseri olmadığını göstermeyeceği gibi, yüksek olması da kesin bir şekilde kanser varlığının habercisi değildir. Ancak PSA değeri prostat kanseri konusunda bize parmakla prostat muayenesini birlikte hastayı değerlendirmemizi ve prostat kanseri olasılığını göstermesi açısından önemlidir. PSA değerde sınır 4 ng/ml olarak düşünülse bile, günümüzde birçok merkezde 2.5 ng/ml değerinin üstünde dikkatli davranışlarak, alt değerlendirmeler ile, prostat biopsisi önerilebilmektedir. Bu alt değerlendirmeler toplam PSA ile kandaki serbest PSA'nın oranlarının değerlendirilmesi, PSA'daki aylar içindeki artış hızı gibi değerlendirmelerdir.

PSA sadece kanserli durumda değil, iyi huylu prostat büyümelerinde de kanda yükselebilir. Ayrıca prostat üzerinde tahrışe yol açabilen prostat iltihabı, idrar yolu infeksiyonu, prostat taşı, idrar yolundan sonda takılması da kanda PSA yükselmesine neden olabilir.

Parmakla muayenede, sonbarsaktan (rektum) prostat bezi kolayca hissedilebilir ve yüzeydeki küçük düzensizlikler bile bu suretle fark edilebilir. Özellikle sert alanların parmakla hissedilmesi kanser şüphesi anlamındadır. Habis kötü cins tümörler genellikle organın bu yüzeyinde olduğundan, bu parmakla rektal prostat muayene metoduyla, en azından yüzeysel oluşan kanserlerin erken teşhisini, fazla ağrı verici olmayan bir şekilde mümkün kılmaktır.

Şayet doktorunuz parmakla rektal prostat muayenesinde bir sert alan varlığı tespit ederse PSA ne olursa olsun prostattan iğne biopsisi önerilecektir. Ayrıca prostat muayenesinde bir şüphe olmasa bile PSA test neticesi anormal ise yine prostattan iğne ile doku biopsisinin alınması gereklidir.

Kanserin Yayılımı ve Tedavisi

Prostat kanserinin yayılması aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Evre I: Kanser, küçük ve hala prostat içindedir.

Evre II: Kanser daha gelişmiş, ama hala prostatla sınırlı.

Evre III: Kanser, prostat dışına ve seminal veziküle yayılmış.

Evre IV: Kanser, prostat dışında, lenf düğümlerine, rektum ve mesane gibi yakındaki organlara veya dokulara, kemikler ya da akciğer gibi uzak organlara yayılmış göstermiştir.

Prostat kanserinin, evrelerine göre hastalara: Ameliyat, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi gibi yöntemlerle tedavi uygulanır. Tedavinin başarısı için erken teşhis ve düzenli takip kritik önem taşır.

Prostat iltihabı

Prostat iltihabı (prostatit), prostat dokusunun ve çevresindeki dokuların iltihaplanması ile ortaya çıkan durumdur. Prostatitin birkaç çeşidi vardır. Her bir tipinde değişik semptomlar ortaya çıkabilir. Prostatit, ürolojideki kronik hastalıklardan bir tanesidir ve tedavisi uzun zaman almaktadır. Prostatit hastalığının en önemli belirtisi ağrıdır. Ağrı, bazı hastalarda ileri derecede iken bazı hastalarda zaman zaman gelen ve çok sıkıntı vermeyen hafif künt bir ağrı şeklinde olabilmektedir. Hastaların çoğunuğu bu iki uç arasında bir yererde yer alır. Hastalık yaptığı fiziksel rahatsızlıklar kadar, hayat kalitesini düşürmesi ve hastanın psikolojik durumunu olumsuz etkilemesi nedeniyle önem kazanır.

Prostatitin (prostat iltihabı) çeşitleri nelerdir?

Akut bakteriyel prostatit

Prostatitin en az görünen tipidir. Kolaylıkla tanı konur. Prostatitin diğer tiplerine oranla daha kolay tedavi edilir. Sebep, ani gelişen bir bakteriyel enfeksiyondur. Belirgin bulguları olduğundan kolay teşhis edilir. Tipik bir idrar yolu enfeksiyonu tablosu vardır. Hastada yüksek ateş, üzüme, titreme gibi enfeksiyon bulguları olabilir. Hasta kendiliğinden acil servise ya da üroloji doktoruna başvurur. Her yaş grubunda görülebilir.

Belirtileri

- Ağrılı işeme
- Mesaneyi tamamen boşaltmadıda güçlük
- Belin alt kısmına vuran ağrı
- Karın ve pelvik bölgede ağrı
- Yüksek ateş, üzüme ve titremelerdir.

Kronik bakteriyel prostatit

Kronik bakteriyel prostatit akut bakteriyel prostatite benzer

fakat belirtiler daha yavaş gelişir ve hastada yaptığı olumsuz etkiler daha azdır. Erkeklerde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları kronik bakteriyel prostatiti de düşündürmelidir. Her yaş grubunda görülebilir ancak orta ve genç erkek grubunda daha sıklıkla görülür.

Kronik pelvik ağrı sendromu – Nan bakteriyel prostatit (Prostatodini)

Bu grup prostatitin en sık rastlanan formudur. Gerçek sebebi nadiren belirlenebilir. Mevcut bir enfeksiyondan köken alabilir. Pelvik bölgedeki bir enfilemasyondan ya da kas spazmlarının neden olduğu ağrılardan köken alıyor olabilir. Prostattaki enfiamasyon hiçbir belirti de vermeyebilir.

Genellikle hastada ortaya çıkan belirtiler;

- Genital bölgelerde, kasıklarda, pelvik bölgede ağrı
- Sık idrara gitme
- İdrar yapma sırasında ağrı
- Ejakülasyon (boşalma) sırasında ağrı
- Ejakülatın pihtlığı değişik renkte veya kokulu gelmesi
- İdrarin koyu renkte ve kokulu gelmesi gibi semptomlardır.

Asemptomatik enflamatuar prostatit

Bu prostatit tipinde belirti yoktur fakat prostatta bir enfiamasyon vardır. Genellikle hasta prostatit dışı sebeplerden incelenirken teşhis konur. Prostat biyopsisinde enfiamasyon ortaya çıkması belirti olmadığı hâlde menide ya da idrarda iltihap görülmesi asemptomatik prostatit anlamına gelmektedir.

Özet olarak bakıldığından prostatitlerde tedavi şekli, öncelikle hastayı değerlendirmek, prostatitin cinsini anlamaya çalışmaktadır. Akut prostatit deki tedavi zaten problemsiz

olmaktadır. Kronik prostatit çeşitlerinden bakteriyel olsun olmasın 1 ay kadar bir antibiyotik tedavisi yapıyoruz. Antibiyotik tedavisinin yanında alfa bloker adını verdığımız prostat rahatlatıcı ilaçlar veriyoruz. Bunlara ek olarak rektal muayene ve prostat masajı ile prostat içerisindeki enfektif sekresyonların boşaltmayı amaçlıyoruz. Oluşan sekresyonun miktarına bağlı olarak rektal muayene 15 günde ya da ayda bir tekrarlanarak hastanın iltihabi sıvılardan daha çabuk kurtulması sağlanmaya çalışıyoruz.

Hastaların çoğu 4 hafta sonrasında yeterli düzelleme sağlarlar ve antibiyotik tedavisine ara veriyoruz. Daha sonrasında hasta sadece prostat gevşetici ilaçlar ile izleme alıyoruz. 3 ay kadar hasta bu ilaçlarla tedavi ediyoruz. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda sistoskopik inceleme yaparak ultrasonografik görüntülemelerde ve muayeneler sırasında tespit edilemeyen başka bir anormallik olup olmadığına bakıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1099– 109.
2. McVary FT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DR, Ulchaker JC, Wei JT. American Urological Association: Management of Benign Prostatic Hyperplasia 2014 update
3. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res 20 (Suppl 3): 11-18, 2008.
4. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview.

- Rev Urol 7: 3-14, 2005.
5. Silodosin: areview of its use in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia, Keating GM. Drugs.2015 Feb; 75(2): 207-17.
 6. Roehrborn CG, Andriole G, Schalken JA. Dutasteride a novel dual 5-alpha reductase inhibitor, reducer serum DHT to a greater extent versus finasteride and achieves finasteride maximal reduction in a larger proportion of patients. Eur Urol 2003; 2 (Suppl): 635.
 7. Safety, efficacy and outcomes of the new Green Light XPS 180w laser system compared to the Green Light HRS 120w laser system for the treatment of benign prostatic hyperplasia in a prospective nonrandomized single - centre study. Eken A, Soyupak B, Acil M, Arpacı T, Akbaş T.Can. Urol Assoc J. 2015 jan-feb: 9(1-2): e56-60.
 8. Robotik simple prostatectomy: A consideration for large prostate adenomas. Nethsing JB, Ricchiuti DJ, Irvine R, Drevna D. Arch Ital Urol Androl. 2014 Dec 30; 86(4): 2414.
 9. Collaborative Review - Benign prostatic enlargement. Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Fallowing Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Enlargement. Sascha A. Ahyai, Peter Gilling, Steven A.Kaplan, Rainer M.Kurtz, Stephan Madersbacher, Francesco Mentorsi, Mark J.Speakman, Christian G.Stief., europian urology 58 (2010) 384-397.
 10. Endoscopic Enucleation versus Open Prostatectomy for Treating Large Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Maoyin Li, Jianguang Qiu, Qui Hou, Dejuan Wang, Wentao Huang, Cheng Hu, Ke Li, Xin Gao., BJUİ March 31.2015.
 11. Punglia RS: N Engl J Med 2003;349(4):335-342.
 12. Hsu CY. BJU Int 2006;98(5):982-985.
 13. Divrik RT.Üroonkoloji Bülteni 2008;1(1):13-19.
 14. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur

- Urol 2001;40:97-101.
15. Jemal et al, CA Cancer J Clin 2007;57.
16. Ahn, S.G., Kim, S.H., Chung, K.I., Park, K.S., Cho, S.Y., Kim, H.W., 2012. Depression, anxiety, stress perception, and coping strategies in Korean military patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Korean J. Urol. 53, 643–648.
17. Harp VJ, Takacs EB, Powell CR (2010) Prostatitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 82(4): 397–406.

ENFEKSİYON HASTALIKLARI AÇISINDAN 2017

Doç. Dr. Yasemin Heper

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Gerçekte sağlıkla ilgili hiçbir konu tek başına bireysel bir konu olarak ele alınamasa da özellikle enfeksiyon hastalıklarının tarihte olduğu gibi günümüzde de global etkileri nedeniyle ayrı bir önemi olduğu kesindir.

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 2017 yılını değerlendirdiği rapora baktığımızda 42 başlıktan 19 tanesinin doğrudan, ek 7 tanesinin de dolaylı olarak enfeksiyon hastalıkları ile ilgili olması bunu desteklemektedir (1).

DSÖ'nün gözünden genel bakış

DSÖ'nün 2017 yılı değerlendirmelerinden salgınlar dışında kalan (salgınlara ayrı bir başlıkta yer verilmiştir), enfeksiyon hastalıkları ile ilgili başlıklardan bir tanesi önceki yıllarda yaşanan kızamık salgınları nedeniyle DSÖ'nün desteklediği kızamık aşılamaları ile ilgilidir.

2017 yılında Bhutan ve Maldiv'lerde kızamığın eradike edildiği ve özellikle Nijerya ve Hindistan'da milyonlarca çocuğun başarıyla aşılandığı bildirilmiştir. Polio'da gelinen nokta da değerlendirilmiş, Afrika ve Afganistan'da yine milyonların aşılanmış olduğu ve halen hastalığın devam

ettiği Pakistan'da alınan önlemler gözden geçirilmiştir. Pakistan'da 5 ayrı aşı kampanyasında milyonlarca kişi başarıyla aşılanmıştır. Diğer bir başarı öyküsü de elefantiazisin eradikasyonu yolunda kat edilen mesafe olmuştur. Özellikle yoksul ülkelerin sorunu olan ve ihmali edilen, önemsenmeyen tropikal hastalıklarla mücadelede de 2017 yılında gerek tanı, gerek tedavi, gerekse koruyucu ilaç temininde rekor kırıldığı bildirilmiştir. Dünyada körlüğün en onde gelen nedeni olan Trohom ile mücadelede de başarılı bir yıl geçirilmiş, tedavi alan hasta oranı bir önceki yıla göre %63 artmış, Meksika, Kamboçya ve Laos Demokratik Cumhuriyetinde Trahomun eradikasyonu başarılmıştır. Sıtma ve HIV ile mücadelede de ilerlemeler yaşanmıştır. Nijerya ve Brezilya'da yaşanan salgınlar nedeniyle Sarı Humma ile yapılan başarılı mücadeleye ve bu iki ülkede özellikle 2017'de yürütülen başarılı aşı kampanyalarına da yer verilmiştir.

Global olarak önemli bir sorun olan hepatitler konusunda 2017 yılı değerlendirildiğinde, hepatit B ile mücadelede ülkelerin %86'sının hepatit B'nin eradikasyonuna yönelik hedefler koyduğu ve %70'inin bu amaçla ulusal programlar geliştirdiği bildirilmiştir. Buna rağmen halen Hepatit B ile enfekte olan 10 kişiden sadece birinin hastalığının farkında olup, tedaviye ulaşabildiğine dikkat çekilmiş ve bu oranın kabul edilemez olduğu, daha hızlı ilerlemeler gerektiği vurgulanmıştır. Hepatit C'nin üç aylık bir tedavi ile eridike olabilen bir enfeksiyon haline gelmiş olmasına rağmen, Hepatit C hastalarının sadece %7'sinin tedaviye ulaşabilmesi önemli bir sorun olup, bunun önemli bir nedeninin tedavi maliyeti olduğu belirtilmiştir. Bazı ülkelerde, özellikle Hepatit C'nin çok yaygın görüldüğü düşük ve orta-düşük gelirli ülkelerde ilaç fiyatlarında önemli düşüş sağlanabildiği belirtilerek, jenerik ilaçların devreye girmesi ile daha da düşeceği öngörülmüştür.

DSÖ, 2017 yılında ilk "Tüberkülozu sonlandırma"

toplantısını gerçekleştirmiştir. İki gün süren toplantıya çoğu bakan düzeyinde temsilci gönderen 114 ülke, 1000'den fazla katılımcı ile katılmıştır. Sivil toplum örgütleri ve uluslar arası bazı kuruluşların da katıldığı toplantının sonunda bir deklarasyon yayınlanmış, global olarak Tüberkülozu yok etmeye yönelik ortak çalışmaların ilk adımı atılmıştır (2).

Salgınlar

Salgınlar açısından 2017 yılı ele alındığında, önceki yıllarda yaşanan ve bilinen en büyük Ebola salgınının ardından, son salgının yaşandığı Demokratik Kongo Cumhuriyetinde de Temmuz 2017 itibariyle salgının sona erdiği resmen ilan edilmiştir. Bu güzel haberin yanında çok önemli iki salgın 2017'nin en önemli olayları olarak karşımıza çıkmaktadır (1):

Geçtiğimiz yıl Kenya, Zambiya ve Tanzanya'da kolera salgınları olmuş, ancak tarihte bilinen en büyük kolera salgını Yemen'de yaşanmıştır. Yemen'de tam bir insanlık dramı yaşanmış, açlık, savaş, sağlık sisteminin çökmesi, yaşam koşullarının kötüluğunun sonucu olarak Nisan ayı sonunda kolera salgını başlamış, Ağustos ortasında hasta sayısı 500.000'i aşmış, Aralık başında 995.000'i bulmuştur. Bu sürede resmi rakamlara göre ölenlerin sayısı 2226 olarak bildirilmişse de çok daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

Günde 5000 insanın koleraya yakalanmakta olduğu ve ülkede 15 milyon insanın en temel sağlık hizmetlerinden bile yararlanamaması durumun korkunçluğunu gözler önüne sermektedir. Kenya'da 76'sı ölen 3967, Zambiya'da ise 15'i ölen 547 kolera olgusu bildirilmiştir.

Dünyayı çok korkutan önemli diğer bir salgın Madagaskar'daki Veba salgını olmuştur. Madagaskar'da veba, bубоник веба şeklinde, epidemik mevsimi olan Eylül-

Nisan ayları arasında olgu sayısının arttığı endemik bir hastalık olarak zaten bulunmakta iken 2017'de son 50 yılın en büyük salgını yaşanmıştır.

Bu salgının öncekilerden farkı nüfus yoğunluğunun ve turizmin de daha fazla olduğu, hastalığın daha önce görülmediği sahil kentlerinde ve ağır pnömonik veba formunda ortaya çıkması olmuştur. Ekim ortalarında hasta sayısı azalmaya başlayan salgında resmi rakamlara göre 953 konfirme olgudan 390'ı pnömonik veba, 355'i bубоник veba, 1'i septisemik veba olup, ek olarak sınıflandırılmayan 207 veba olgusu bildirilmiştir. Konfirme edilmeyen olgular da eklendiğinde olgu sayısının 1800'ün üzerindedir. DSÖ bu salgının durdurulabilmesi için 1,5 milyon dolar para yardımı yanında ülkeye 1,5 milyon doz antibiyotik göndermiş, salgın daha fazla yayılmadan durdurulabilmıştır.

Geçtiğimiz yıl kolera ve veba salgınları gibi büyümeyen, ancak Dünyayı korkutan başka salgınlar da yaşanmıştır (3, 4).

Ekim 2017'de Uganda'da tümü ölümle sonuçlanan üç Marburg Virüs Kanamali Ateşi olgusu saptanmış, Ebola salgınının kazandırdığı deneyim ile hemen alınan acil önlemler sayesinde salgın önlenmiştir. Bu üç olgu ile temas eden 339 kişi belirlenmiş, izlenmiş ve 21 gün süre ile karantinaya alınmış, ancak başka olgu ortaya çıkmamıştır.

Yemen'de kolera salgını yetmezmiş gibi, Ağustos-Aralık ayları arasında 35'i ölümle sonuçlanan 333 difteri olgusu ortaya çıkmıştır. Olguların %79'u <20 yaşında olup, hastaların %19'u ve ölenlerin de yarıya yakınının < 5 yaş çocuk olması dikkat çekicidir. Benzer bir salgın Bangladeş'de Rohingya mültecilerinde patlak vermiş, Kasım-Aralık gibi sadece iki aylık bir sürede 15'i ölümle sonuçlanan 804 difteri olgusu bildirilmiştir.

Doç. Dr. Yasemin Heper

Sarı Humma Breziya ve Nijerya'da (341 olgu, 45'i eksitus), Dengue ateşi Burkino Faso'da (9029 olgu, 18'i eksitus), Fildişi sahilinde (623 olgu, 2 eksitus) ve SriLanka'da (80.732 olgu, 215 eksitus), Lassa Kanamalı Ateşi Nijerya'da (501 olgu, 104'ü eksitus) salgınlar yapmıştır.

Liberya'da Mayıs ayında 13'ü ölümle sonuçlanan 31 menengokoksemi olgusu (serotip C) ortaya çıkmıştır. Aynı anda ortaya çıkan bu olguların 29'u bir dini liderin cenaze törenine katılmış, ikisi de bu kişilerle yakın teması olan kişiler idi. Salgın bu grupla sınırlı kalmıştır.

2017 yılı boyunca Arap yarımadasından yine tek veya küçük gruplar halinde MERS olguları bildirilmeye devam etmiş, ancak bir epidemî veya pandemi yaşanmamıştır. Hastalığın ilk ortaya çıktığı 2012 yılından 27 Eylül 2017'ye kadar bildirilen konfirme MERS olgu sayısı 2123 ve ölüm sayısı da 740 olmuştur.

Dünyanın korkulu rüyası olan influenza yine yakın takip edilen bir enfeksiyon olmuştur. 2017 yılı boyunca Çin'de tekrar çok korkulan ve mortalitesi yüksek Avian influenza (H7N9) ortaya çıkmış, ancak küçük gruplar şeklinde görülen olguların tavuklarla yakın teması olanlarla sınırlı kaldığı, insandan insana bulaş görülmediği izlenmiştir. Korkulduğu şekilde, Avian İnfluenza virüsünde insandan insana bulaşmayı kolaylaştıracak bir mutasyonun henüz gelişmediği görülmektedir.

İtalya (183 olgu) ve Fransa'da (13 olgu) Chikungunya salgınları dikkati çekmiştir. Bu virüsün de Avrupa'da yaygınlaşmasından endişe edilmektedir.

2017'de batı Dünyasında alışık olunmayan Hepatit A salgınları yaşanmıştır. Amerika'da San Diego'da (390'ı hastaneye yataklı durumunda kalan 571 olgu), ardından

Los Angeles (34 olgu) ve Santa Cruz'da (76 olgu) salgınlar olmuş, Michigan, Colorado, Utah ve Kentucky eyaletleri de etkilendiştir. San Diego'daki olgular hijyenik koşullarda yaşamayan evsizler ve uyuşturucu bağımlıları iken, diğer eyaletlerde özellikle eşcinsel erkeklerde ortaya çıktıığı gözlemlenmiştir. Avrupa'da da aynı şekilde 15 ülkeden toplam 1173 Hepatit A olgusu bildirilmiş, bunların da büyük çoğunluğunun erkek eşcinseller olduğu görülmüştür. Bu grup için ana risk faktörünün oral-anal cinsel temas olduğu ve aşılanmaları gerektiği sonucuna varılmıştır. Şili'den bildirilen olgu sayısı da 706'dır.

Antibiyotikler

Uzun yıllardır olduğu gibi 2017 de antibiyotik direnci sorununun sıkça işlendiği bir yıl olmuştur. DSÖ 2017'de esansiyel ilaçların güncellendiği uzmanlar komitesi toplantılarından 21.sini gerçekleştirmiştir ve bu toplantıda özellikle antibiyotiklerle ilgili değişiklikler ön plana çıkmıştır (5). Esansiyel ilaçlar listesinde antibiyotiklerle ilgili bazı güncellemelere ek olarak antibiyotikler üç kategoriye ayrılmıştır.

Önümüzdeki yıllarda bu kategorizasyonun tüberküloz, HIV, hepatit ve sıtma ilaçlarına da uygulanması planlanmıştır. Bu yeni sınıflandırmada antibiyotikler ACCES (ulaşılabilen) WATCH (izlenen) ve RESERVE (rezervde tutulan) olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır.

ACCESS (ulaşılabilen): En sık görülen enfeksiyonlarda ampirik tedavide birinci ve ikinci seçenek olan antibiyotikler. Bunlar her yerde ulaşılabilir ve ucuz olmaları istenen antibiyotikler olup birinci seçenek olanlar düşük direnç potansiyeli olan dar spektrumlu, ikinci seçenek olanlar ise daha geniş spektrumlu, direnç potansiyeli daha yüksek olan antibiyotiklerdir.

Ulaşılabilen grubu antibiyotikler

(Birinci sütunlar ilk, ikinci sütunlar ikinci seçenek olanları içermektedir)

Beta-laktamlar		Digerleri	
Amoksilin	Sefotaksim*	Amikasin	Gentamisin
Amoksilin klavulanat	Seftriakson*	Azitromisin*	Metronidazol
Ampisilin	Kloksasilin	Kloramfenikol	Nitrofurantoin
Benzatin benzil penisilin	Fenoksimetil penisilin	Siprofloksasin*	Spektinomisin
Benzil penisilin	Piperasilin tazobaktam*	Klaritromisin*	Trimetoprim sulfametoksazol
Sefaleksin	Prokain benzil penisilin	Klindamisin	Vankomisin (oral)*
Sefazolin	Meropenem*	Doksisiklin	Vankomisin (parenteral)*
Sefiksim*			

*Aynı zamanda WATCH (izlenen) grubunda yer alan ve endikasyonları spesifik durumlarla sınırlanmış olanlar.

WATCH (izlenen): Yüksek direnç potansiyelleri nedeniyle kullanımları seçili enfeksiyon ve hasta gruplarıyla sınırlanması gereken birinci ve ikinci seçenek antibiyotiklerdir.

Bunlar “İnsanlar için kritik önemdeki antibiyotikler” listesinde de yer alan ve lokal/ulusal programlarla endikasyonlarının belirlenmesi ve monitörizasyonları gereken antibiyotiklerdir. İnsanlar yanında hayvancılıktaki kullanımlarının da izlenmesi ve değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu grupta yedi sınıf antibiyotik yer almaktadır.

WATCH (izlenen) grubu antibiyotikler

Kinolon ve florokinolonlar

Üçüncü kuşak sefalosporinler (\pm beta laktamaz inhibitörleri)

Makrolidler

Glikopeptidler

Antipseudomonal penisilinler + betalaktamaz inhibitörleri

Karbapenemler

Penemler

RESERVE (rezervde tutulan): Son seçenek olarak kullanılması gereken antibiyotiklerdir. Bunların etkinliklerinin korunabilmesi için kullanımı sıkı ulusal ve uluslararası politikalarla izlenmeli ve çok seçili hasta gruplarında başka tedavi şansı bulunmayan durumlarla (yaşamı tehdit eden, çoklu dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlar) sınırlı olmalıdır.

RESERVE (rezervde tutulan) grubu antibiyotikler

Azreonom

Dördüncü kuşak sefalosporinler (örn. Sefepim)

Beşinci kuşak sefalosporinler (örn. Seftarolin)

Polimiksinler (plimiksin B, kolistin)

Fosfomisin (i.v.)

Oksazolidononlar (linezolid)

Tigesiklin

Daptomisin

Önemli sorun oluşturmaları nedeniyle DSÖ 2017 yılında yeni antibiyotik geliştirmenin önemini önemle vurgulamış, öncelikli olarak hedeflenmesi gereken mikroorganizmaları şu şekilde belirlemiştir:

Birinci derecede öncelikli (kritik öncelikte)

Doç. Dr. Yasemin Heper

1. Acinetobacter baumannii, karbapenem dirençli
2. Pseudomonas aeruginosa, karbapenem dirençli
3. Enterobacteriaceae, karbapenem dirençli, ESBL-üreten

İkinci derece öncelikli (yüksek öncelikli)

1. Enterococcus faecium, vankomisin dirençli
2. Staphylococcus aureus, metisilin dirençli, vankomisin intermediate ve dirençli
3. Helicobacter pylori, klaritromisin dirençli
4. Campylobacter spp., fluorokinolon dirençli
5. Salmonellae, fluorokinolon dirençli
6. Neisseria gonorrhoeae, sefaloспорin dirençli, fluorokinolon dirençli

Üçüncü derece öncelikli (orta öncelikli)

1. Streptococcus pneumoniae, penisiline duyarlı olmayan
2. Haemophilus influenzae, ampisilin dirençli
3. Shigella spp., fluorokinolon dirençli

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) her yıl düzenlediği etkinliklerden biri olan ve Ekim 2017'de San Diego'da gerçekleşen "IDWeek2017" (Enfeksiyon Hastalıkları Haftası 2017) toplantısında 2017 yılında FDA onayı alan veya almak üzere olan yeni antibiyotikler gözden geçirilmiştir. Onyıllardan sonra ilk kez bu kadar çok sayıda yeni antibiyotiğin gündemde olması özellikle dikkati çekmiştir (7). Bu antibiyotikler kısaca özetlenecek olursa:

Meropenem + vaborbaktam: Bu kombinasyon preparat beta laktamazlar üreten Gram negatif bakterilere etkili olup, kompleks üriner enfeksiyonlar ve akut piyelonefrit için FDA onayı almıştır.

Delafloksasin: İ.v. ve oral formları olup, erişkinlerde akut deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için FDA onayı almış, toplum kaynaklı bakteriyel pnömoniler için de Faz 3

çalışmaları sürmektedir.

Lefamulin: Toplum kaynaklı bakteriyel pnömonilere yönelik Faz 3 çalışmaların sonuçları Eylül 2017'de açıklanmış ve çoklu dirence sahip mikroorganizmalara da etkili olduğu görülmüştür. Venereal enfeksiyon etkenlerine de etkili olduğu bildirilmektedir.

Fosfomisin: Avrupa'da 45 yıldır kullanımda olan bu preparat, komplike üriner enfeksiyonlar, nosokomiyal pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı almak üzeredir.

Sefiderokol: İlk siderafor sefalosporin olarak değişik bir mekanizma ile Gram negatif bakterilere giren, kolitsin ve karbapenem dirençliler dahil olmak üzere P. aeruginoza, A. baumannii ve Enterobacteriaceae'lere etkili bu ajanın Gram pozitif etkinliği bulunmamaktadır. Klinik kullanımına girme öncesi çalışmalar son aşamada olduğu bildirilmiştir.

Plazomisin: Karbapenem dirençliler dahil, çoklu dirençli Enterobacteriaceae'ların oluşturduğu ciddi enfeksiyonlarla ilgili iki Faz3 çalışması tamamlanmıştır. Bu dirençli etkenlerle gelişen kan dolasımı enfeksiyonları ve komplike üriner enfeksiyonlarda kullanılması planlanmaktadır.

Omadasiklin: Toplum kaynaklı pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için önumüzdeki yıl kullanımına girmesi planlanan bu ilk aminometilsiklin günde tek doz, oral veya parenteral olarak kullanılabilir. Tetrasiklin direncinde önem taşıyan ribozomal değişiklikler ve efflux pompalarından etkilenmemektedir.

İklaprim: Bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olup, trimetoprimden daha güçlü olduğu ve trimetoprim dirençli

mikroorganizmalara da etkili olduğu belirtilmelidir. Deri ve akciğerlerde enflamasyon alanlarında yoğunlaşması nedeniyle öümüzdeki aylarda nosokomiyal pnömonilerde ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanıma girmesi beklenmektedir. FDA ilaçın şu anda kistik fibrozisli hastalarda gelişen *S. aureus* pnömonilerinde kullanımına izin vermektedir.

Relebaktam: Yeni bir beta laktamaz inhibitörü olup, imipenemle kombin edildiğinde imipenem duyarlığını arttırdığı bildirilmektedir. Faz 3 çalışmaları süren bu ajan ile imipenem dirençli mikroorganizmalarla gelişenler dahil, nosokomiyal ve ventilatör ilişkili pnömoniler hedeflenmiştir.

Eravasiklin: Çoklu dirençli mikroorganizmalarla oluşan, komplike intraabdominal enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara yönelik geliştirilen bu yeni sentetik florokinolonun klinik çalışmaları tamamlanmak üzere olup, bu yıl FDA onayı alması beklenmektedir. Yeni geliştirilen antibiyotikler yukarıda bahsedilen ve söz konusu toplantıda sunulanlarla sınırlı değildir. Yukarıdakiler sadece kullanıma yeni giren veya girmek üzere olanları kapsamaktadır.

Çalışmaları daha erken aşamada olan başka antibiyotikler de söz konusudur. Örneğin İtalya'da toprak örneklerinden elde edilen bir mikroorganisma tarafından üretilen **Pseudouridimisin** selektif olarak bakteriyel RNA polimerazı inhibe eden ilk nükleozid-analog inhibitörü olup, çok zor direnç geliştiği ve dirençli bakterilere etkili olduğu bildirilmiştir (6) Literatürde çalışmaları devam eden başka antibiyotiklere ulaşılabilir.

Aşılar

Enfeksiyonları önlemek ve korunmak daima öncelikli yaklaşım olmalıdır. Bu nedenle aşılarla ilgili gelişmelere göz

attığımızda 2017 yılında en dikkat çeken yeni aşılar veya aşı çalışmaları şöyle sıralanabilir (8):

Herpes Zoster aşısı (Shingrix, GlaxoSmithKline): Halen kullanımdaki tek zona aşısı olan Merck'in Zostavax'ına göre yaşlı popülasyonda belirgin olarak daha yüksek ve uzun bir koruyuculuk sağladığı gösterilen bu aşının 50 yaş üzeri için FDA onayı almak üzereadir. FDA danışma kurulu tarafından oy birliği ile onay olması yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

Ebola-Zaire aşısı (V920 veya rVSV-ZEBOV, Merck): Nisan 2017'de DSÖ'nün salgın durumunda kullanılması yönünde karar aldığı bu aşısı canlı, attenué bir aşılı olup, etkinliğinin %100 olduğu bildirilmektedir.

Tütün bazlı Grip aşısı (Mitsubishi Tanabe): Yumurtada hazırlanan grip aşılarından farklı olarak daha hızlı, daha fazla ve daha uzun süre koruyuculuk sağladığı bildirilen bu aşının üretiminin de çok daha hızlı olması (yumurta bazlı aşısı üretimi 3-6 ay sürerken bu aşısı bir ayda üretilmekte) salgın durumları için bir avantaj olacaktır. Bitkiye influenza genetik materyali verilerek tütün yapraklarının influenza antijenleri içeren virus benzeri partiküller üretmesi sağlanmaktadır. Firma aynı tenoloji ile farklı grip suşları yanında rotavirüs ve kuduz aşısı çalışmaları da yapmaktadır.

HIV-1 Aşısı (Johnson&Johnson): İnsan çalışmalarında %100 antikor yanımı geliştirdiği, her temasta temas başına %94, altı temas sonrasında toplam %66 koruma sağladığı bildirilen bu aşının diğer bir özelliği çok sayıda farklı HIV suşlarına karşı koruyuculuk sağlayan mozaik bir aşısı olmasıdır. Şu ana kadar en başarılı HIV aşısı gibi gözükmemektedir. Anthrax aşısı (NuThrax, Emergent Biosolutions): FDA onaylı ve halen kullanımda olan şarbon aşısı BioTrax'ın modifiye bir versiyonu olup, daha az aşısı gerektirdiği ve CPG

Doç. Dr. Yasemin Heper

7909 adjuvanı eklenmesi ile daha yüksek koruyuculuk sağladığı bildirilen bir aşıdır.

Hepatit B aşısı (Hepsilav-B, Dynavax Technologies): Araştırmaların henüz sürdüğü bu aşı rekombinan HBsAg yanında 1018 adjuvanı içeren bir aşıdır. Bir ay ara ile iki aşılamanın yeterli olması önemli bir avantaj olarak gösterilmektedir.

Respiratuvar Sinsityal Virüs aşısı (RSV F Vaccine Novavax): Dünyada infant ve küçük çocuklarda sıtmadan sonra ikinci sırada yer alan ölüm nedeni olması nedeniyle özellikle infantların RSV'den korunmasına yönelik geliştirilen bu aşıda doğurgan çağdaki kadınların aşılanarak infantların korunması hedeflenmektedir. Çalışmalarda yüksek oranda koruyuculuk sağladığı bildirilmektedir. Rekombinan RSV F-proteini içeren bir nanopartikül aşıdır.

Dengue aşısı (TAK-003 veya TDV, Takeda): Canlı, attenüe tetravalan bir aşı olup, çocuk, genç ve erişkinlerde tüm Dengue tiplerine karşı yüksek koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Halen kullanımda olan Sanofi'nin Dengvaxia aşısının tüm serotiplere eşit oranda koruyuculuk sağlamaması nedeniyle söz konusu aşı avantajlı görülmektedir.

C. difficile aşısı (PF-06425090, Pfizer): C. difficile'nin hastalıkta majör rol oynayan iki toksinine karşı (Toksin A ve B) antikor oluşturacak şekilde tasarlanan bu aşının devam eden klinik çalışmaları, aşının 65-85 yaş grubunda güvenilir olduğu, iyi tolore edildiği ve hastaliktan koruduğunu gösterilmiştir.

Kılavuzlar

Enfeksiyon hastalıklarında yararlandığımız bazı kılavuzlar

2017 yılında güncellenmiştir.

Bunlardan en önemlilerinden biri sepsis ile ilgidir. Sepsis kılavuzunu güncelleme çalışmaları 2016 yılı sonunda tamamlanmış ve 2017'de yayınlanmıştır. Önce sepsis tanımı değiştirilmiş, özgüllüğü çok düşük olduğu için yoğun olarak eleştirilen SIRS kriterleri kaldırılmıştır (9). Sepsis "konağın enfeksiyona karşı disregüle immün yanıtının nedeniye gelişen, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu" şeklinde tanımlanmıştır. Organ hasarı da SOFA skorunda akut olarak ortaya çıkan ≥ 2 puan değişiklik olarak belirlenmiştir. Ağır sepsis tanımı kaldırılmış ve septik şok tanımı da değiştirilmiştir. Yeni tanıma göre septik şok "sirkulatuar, sellüler ve metabolik anomaliliklerin tek başına sepsise kıyasla daha yüksek bir mortalite riski taşıması durumu" olarak tanımlanmıştır. Septik şokta hastaların, ortalama arteriyel kan basınclarını ≥ 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı göstergeleri ve hipovolemi olmaksızın serum laktat düzeylerinin >2 mmol/L olması ile klinik olarak tanı alabilecekleri belirtilmiştir. SIRS kriterleri kaldırılmış, bunun yerine "yoğun bakım dışında, enfeksiyon düşündürülen erişkin bir hastada yüksek mortalite riski quickSOFA skorunun ≥ 2 olması ve bu puanı solunum sayısının ≥ 22 /dakika, mental durumda bozukluk veya sistolik kan basıncının <100 mmHg saptanması nedeniyle olması" tanımına yer verilmiştir.

Sepsis ve septik şoka yaklaşım ve tedavideki öneriler söz konusu kılavuzlarda görülebilir (10). Kılavuzda başlangıç resüstasyonu, tanı, antibiyotik tedavisi, kaynak kontrolü, sıvı tedavisi, vazoaktif ajanlar, steroid kullanımı, transfüzyon, immünglobulin kullanımı, plazmaferez, antikoagülanlar, mekanik ventilasyon, sedasyon ve analjezi, kan şekeri kontrolü, renal replasman tedavisi, bikarbonat kullanımı, venöz tromboembolizm profilaksi, stres ülser profilaksi, beslenme ve hasta bakım hedeflerini oluşturma başlıklarını

Doç. Dr. Yasemin Heper

altında detaylı öneriler yer almaktadır. Burada kısaca antibiyotik kullanımı ile ilgili bazı noktalara değinmekte yarar vardır. Öncelikle sepsis düşünülen hastalarda en kısa zamanda 2 set (aerob + anaerob) kan kültürü alınması ve en geç bir saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması gerekmektedir. Geniş spektrumlu tek antibiyotik kullanılabileceği gibi birden fazla antibiyotik de kombine edilebilir. Ancak yeni kılavuzda eskisinden farklı olarak antibiyotik dozlarının farmakokinetic ve farmakodinamik prensiplere göre optimize edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Yine önceki kılavuzdan farklı olarak şok tablosunda olmayan sepsislerde ve nötropenik sepsis/bakteriyemi de geniş spektrumlu antibiyotik verilmesini, ancak kombine antibiyotik verilmemesi önerilmektedir. Pankreatit, yanık gibi ağır enflamasyon durumlarında profilaksi amacıyla da sistemik antibiyotik verilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Önceki yıllarda olduğu gibi, 7-10 günlük tedavi yeterli görülmektedir. Ancak klinik yanıtın yavaş alındığı, odağın temizlenemediği, bakteriyemi etkeni *S. aureus* ise, bazı fungal veya viral enfeksiyonlarda ve immün yetmezliklerde süre uzatılabilir. Yeni kılavuzda hızla klinik yanıt alınan ve kaynak kontrolü başarılı olan hastalarda (intraabdominal veya üriner sepsis gibi) daha kısa tedavi sürelerinin de düşünülebileceği belirtilmektedir. Hasta geniş spektrumlu ampirik tedavinin deeskalasyonu için günlük olarak değerlendirilmelidir. IDSA, yeni kılavuzdaki bazı yaklaşımları eleştirmiştir ve bu yeni kılavuzu desteklemediğini belirtmiştir (11).

Diğer biri de DSÖ'nün Duyarlı Tüberküloz Tedavi ve İzlem Kılavuzu'dur (12).

Hepatit B tedavisi ile ilgili olarak EASL kılavuzu da 2017'de güncellenmiştir. Hepatit tedavisi ile uğraşanlar bu kılavuzları zaten yakından izlediği için detaylara girilmeyecektir (13).

IDSA, 2017'de enfeksiyöz diyarelerle ilgili kılavuzunu yenilemiştir. Önceki kılavuz 2001 yılında yayınlandıktan, aradan geçen sürenin uzunluğu dikkate alındığında özellikle tanı yöntemlerindeki gelişmelerin etkili olduğu görülmektedir. Diyare her hekimin karşılaştığı bir klinik tablo olduğundan söz konusu kılavuzun tüm hekimler tarafından gözden geçirilmesi yararlı olacaktır (14).

HIV ile ilgili kılavuzlara baktığımızda en önemli kılavuzların 2016'de güncellendiği görülecektir. Geçtiğimiz yıl İsveç ulusal kılavuzu ve İngiltere'de gebelerde HIV tedavisi kılavuzu güncellenmiştir (15, 16).

Dünyanın büyük bir bölümünde HIV enfeksiyonlarının artış hızı belirgin şekilde düşmüş veya en azından sabit kalmışken, Doğu Avrupa ve Orta Asya'da artışın sürdüğü, Doğu Avrupa'daki artışın da özellikle Rusya'dan kaynaklandığı bildirilmektedir (17). Ne yazık ki ülkemiz artış hızı açısından Dünyada birinci olmuştur. 31 Aralık 2017 itibarıyle resmi rakamlara göre hasta sayımız 15.000 civarında olsa da 2010-2016 için artış hızı %427'dir. Özellikle genç nüfusta ve erkek eşcinsellerdeki artış daha belirgindir. Dünyada geçtiğimiz yıl yine HIV'den korunma en çok işlenen konulardan biri olmuştur. Ülkemizin de bu konuyu hızla ele alması gerekmektedir. HIV'den korunma açısından en fazla tartışılan konu temas öncesi/sonrası ilaçla profilaksidir. Özellikle temas öncesi profilaksi sosyal ve davranışsal olası sonuçları bazı yönlerden tartışılmaya devam etse de geçtiğimiz yıllarda tüm HIV kılavuzlarına girmiştir. Son olarak profilaksinin adölesan ve çocukların da güvenli olduğu kabul edilmiştir. Kanada da HIV profilaksisi ile ilgili yeni bir kılavuz yayımlamıştır (18, 19). Aşilarla ilgili her ülke kendi gereksinimine göre kararlar almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde de ACIP önerileri her yıl güncellenmektedir. Bu yıldıza güncellemede önceki yıllara göre önemli bir değişiklik yapılmış ve HIV

Doç. Dr. Yasemin Heper

enfeksiyonu olan kişiler menengokok aşısı endikasyon grubuna alınmıştır (20).

Son bir güncelleme de influenza aşları ile ilgilidir. Yumurtada üretilen grip aşlarının yumurta alerjisi olanlarda da güvenle kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışmaya dayanarak, influenza aşılaması öncesinde yumurta alerjisi öyküsü alınmasının gerekmendiği ve aşı için bir kontrendikasyon olmadığı kanısına varılmıştır (21).

Sonuç

Enfeksiyon hastalıkları global olarak herkesi etkileyebilme potansiyeline sahip olan, iklim, doğa, savaşlar, göçler, seyahatler, yoksulluk, altyapı, hijyen, insan davranışları, çalışma koşulları, kültür vs gibi insanı etkileyen her türlü çevresel faktörle doğrudan ilişkilidir. Unutulmamalıdır ki çok büyük çoğunluğu bireysel, bölgesel, ulusal veya global önlemlerle önlenebilen hastalıklardır. Öte yandan silah olarak kullanılarak korkunç amaçlara da hizmet edebilirler. Önümüzdeki yıllarda da tüm insanların barış ve daha iyi koşullara kavuşabilmesi tüm hekimlerin ortak dileği olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. http://www.who.int/features/2017/year-review/en/#event_2017-year-in-review
2. http://www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf?ua=1
3. <http://www.contagionlive.com/news/the-10-biggest-infectious-disease-outbreaks-of-2017>
4. <http://www.who.int/csr/don/archive/year/2017/en/>
5. <http://www.who.int/medicines/publications>

- essentialmedicines/EML_2017_ExecutiveSummary.pdf?
ua=1
6. Sonia I. Maffioli, Yu Zhang, David Degen, Thomas Carzaniga, Giancarlo Del Gatto, Stefania Serina, Paolo Monciardini et al. Antibacterial Nucleoside-Analog Inhibitor of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*, 2017; 169 (7):1240
 7. <https://www.medscape.com/slideshow/ten-new-antibiotics-6009164>
 8. [http://www.businessinsider.com/new-vaccines-in-development-hiv-cancer-ebola-heroin-addiction-2017\)](http://www.businessinsider.com/new-vaccines-in-development-hiv-cancer-ebola-heroin-addiction-2017)
(<https://news.medgenera.com/10-vaccine-development-2017-top-vaccine-2017/>)
 9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10
 10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-377 veya *Crit Care Med*. 2017; 45(3):486-552
 11. Gilbert DN, Kalil AC, Klompas M, Masur H, Winslow DL. IDSA POSITION STATEMENT:Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2017; 22 doi: 10.1093/cid/cix997. [Epub ahead of print]
 12. Guidelines for Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and patient Care – Update 2017, WHO
 13. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2):370-398
 14. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM el al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin*

- Infect Dis. 2017; 65(12):e45-e80
15. Eriksen J, Albert J, Blaxhult A, Carlander C, Flamholc L, Gisslén M, Josephson F et al. Treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2016. Infect Dis (Lond). 2017; 49(1):1-34
 16. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, Mullen RM, Anam F, Otieno T, Guyatt GH et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. BMJ. 2017; 358:j3961
 17. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book
 18. Bamford A, Tudor-Williams G, Foster C. Post-exposure prophylaxis guidelines for children and adolescents potentially exposed to HIV. Arch Dis Child. 2017; 102(1):78-83
 19. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, Tremblay C, O'Byrne P, Thomas R, Kille J et al. Biomedical HIV Prevention Working Group of the CIHR Canadian HIV Trials Network. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. CMAJ. 2017; 189(47):E1448-E1458.
 20. Campos-Outcalt D. Practice Alert: ACIP vaccine update, 2017. J Fam Pract. 2017; 66(3):166-169
 21. Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 120(1):49-52

OTİZM

SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Doç. Dr. Pınar Vural

Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tanım

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) belirtileri erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur. İlk kez 1943 te LeoKanner tarafından tanımlanmıştır. Sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyretmektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı kılavuza(DSM-V'e) göre Otizm, "Otizm Açılmı Kapsamında Bozukluk" olarak adlandırılıp, kendini iki alandaki yetersizlikle kendini göstermektedir:

- 1) Toplumsal İletişim ve Etkileşimde Güçlükler
 - Toplumsal-Duyusal karşılıkta yetersizlik
 - Sözel olmayan iletişimde yetersizlik
 - İlişki kurma ve sürdürmede yetersizlik
- 2) Sınırlı-Yineleyici Davranış Örüntüler (Tekrarlayıcı Davranışlar)
 - Basmakalıp ve tekrarlayıcı motor hareketler
 - Aynılıkta ısrar,rutine sıkı bağlılık
 - Sınırlı ve yoğun ilgi alanı
 - Duyusal az veya çok uyarılama

Tanı koyarken Toplumsal İletişim ve Etkileşimde Güçlükler alanındaki belirtilerin tümünün izlenmesi ve Sınırlı-Yineleyici

Davranış Örüntüler (Tekrarlayıcı Davranışlar) alanından en az 2 belirtinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca bu belirtilerin zihinsel yetersizlik sebebi ile olmaması, erken çocukluk çağında başlaması ve çocuğun sosyal toplumsal hayatında bir işlev bozukluğuna yol açması gerekmektedir. OSB tanısı konulurken dil gelişim seviyesi, zihinsel düzey, tıbbi bozukluk ve nörogelişimsel bozukluk veya katatoni eşlik ediyorsa belirtilmelidir.

Etyoloji

OSB 'nun etyopatogenezinde karmaşık genetik faktörler ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Nöranatomik araştırmalar beyindeki değişimin / farklılaşmanın yaşamın ilk 3 yılında gerçekleştiğini bildirmektedir.

Makroanatomik Değişiklikler arasında ventriküllerde genişleme, gri ve beyaz maddeyi etkileyen volüm artışı, çocukların önemli bir kısmında 6-14 ay aralığında baş çevresinde büyümeye sayılabılır. Beyin büyümesinde en sık frontal lob, temporal lob ve amigdalanın etkilendiği, ayrıca erken dönemde serebellar vermisin bazı alt bölgelerinde hipoplazi söz konusudur.

Mikroanatomik değişiklikler ise hipokampus, septalnukleuslar ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde küçük, yoğunlaşmış nöronlar ile birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma kortikal disgenetik lezyonlar ve beyin sapında özellikle inferior olive'de gelişimsel anormallikler, amigdala, temporal lobun fusiformu ve serebellumda daha az sayıda hücre bulunmasıdır.

OSB'da **nörofizyolojik değişiklikler** ise %50 oranında görülen EEG anormallikleri, Empati alanı olarak tanımlanan amigdala, ventromedial prefrontal korteks, temporoparietal birleşke, orbitofrontal korteks, ön singulat ve diğer ilişkili

beyin bölgelerinde işlev farklılıkları olarak bildirilmiştir.

fMR görüntüleme çalışmalarında, fotoğraflardan duyguları anlamaya çalışırken amigdalanın hipoaktif olduğu belirtilmiştir. Yüz okuma sırasında sağ fusiform girusta aktivasyonun azalması bildirilmiştir.

Nörokimyasal değişiklikleri inceleyen çalışmalar ise özellikle serotonin ve gabaerjik sistem otizmle ilişkilendirilmiştir (Chugani 2011).

OSB'da **Genetik Etmenler** giderek artan bir sıklıkta incelenmektedir. İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın %36-91, çift yumurta ikizlerinde %0-27 olduğu bildirilmiştir. OSB'lilerde %10-37 kromozomal anomalii bildirilmiştir. 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 ve 22 nolu kromozomlar üzerinde yer alan genlerdeki varyanslar artmış otizm riski ile ilişkilendirilmiştir. DNA' daki mikrodelesyon ve duplikasyonlar da OSB ile ilişkilendirilmektedir.

Bununla birlikte otizmde pek çok olgu sporadiktir. Ebeveynlerden birinin gonadında ya da embriyonun erken evresinde de novo mutasyon gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu gibi ailelerde ailenin ikinci çocuğunun otizmli olma ihtimali zayıftır. Ancak o otizmli birey çocuk sahibi olduğunda bu risk yüksektir.

OSB ile ilgili **çevresel risk faktörleri** olarak bugüne dek üzerinde durulan konular; ileri baba yaşı, annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar, cıvaya maruziyet, tarım ilaçlarına maruziyet, hava kirliliği, egzoz dumanına hamilelikte sıkılıkla maruz kalma, beslenme, D vitamin eksikliği, aşılardır. Yapılan bütün çalışmaların sonucunda ileri baba yaşı şu an otizm için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. D vitamin eksikliğinin otizmin etyopatogenezindeki rolü son yıllarda çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Erken çocukluk çağında

D vitamini eksikliği iki şekilde OSB' nin etyopatogenezinde rol oynamaktadır.

Birincisi beyin üzerine direk etki (homeostazis, bağıışıklık sistemi ve nörogelişimsel etki), ikincisi genleri etkileme yoluyla olmaktadır. Aşılarla otizm ilişkisi sık gündeme gelmektedir. Aşılarla otizm arasında hiçbir bağlantı saptanmamış hatta aşılara ara veren ülkelerde o dönemde otizm sikliğinde artış görülmüştür.

Otizm için belirlenen risk faktörleri:

- OSB'li kardeş,
- Ailede şizofreni benzeri psikotik bozukluk öyküsü,
- Ailede duygusal bozukluğu öyküsü,
- Ailede mental veya davranışsal bozukluk öyküsü,
- Ebeveynlerin 40 yaşından büyük olması ,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Prematürite,
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalmış olması,
- Doğumsal anomalisi sahip olması,
- Erkek cinsiyet,
- Büyükşehirde ikamet etmek olarak belirlenmiştir.

OSB da genellikle başka tıbbi durumlar da eşlik etmektedir. %34-84 sıklıkla zihinsel yetersizlik eşlik etmektedir. Ayrıca epilepsi OSB olan çocukların normal populasyondan 10-30 kat fazla izlenmektedir. Sindirim sistemi problemleri (Kabızlık :%2, gıda alerjisi:%5-%8), Frajil X sendromu, Tuberoz skleroz, Serebral palsi, Down sendromu, Kas distrofisi, Nörofibromatozis yine eşlik eden hastalıklar arasındadır.

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar OSB prevalansı 1970 lerden günümüze çok arttığını ve son yıllarda 1:68 olarak

bildirmiştir. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir.

Tanı

OSB için biyolojik marker yoktur. OSB tanısı klinik değerlendirme ile davranışsal özelliklere dayalı konulur. Sınıflama sistemleri (özellikle DSM de) tanımlanan kriterler ile küçük çocukların OB tanısı koymak zordur. 2 yaşтан küçük çocukların pek çok belirtiyi görmek ve değerlendirmek mümkün değildir. 1 yaştan küçük çocukların klinik gözlem ile sosyal-iletişimsel yetersizlik test edilebilir. Farklı yaşam dönemlerinde farklı belirtiler ile karşımıza gelir.

0-1 yaş arası klinik özellikler

- Göz teması az,
- Gülümsemeye sosyal yanıtı kısıtlı,
- Yabancı kaygısı yoktur,
- İsmiyle seslenildiğinde bakmaz,
- Dokunma ve diğer duyusal uyaramlara aşırı veya az tepki,
- 6 aylık ağlama, 9 aylık babıldama yok ya da seyrektir,
- 1 yaşında anlamlı kelime genellikle görülmez,
- Hipotoni ve hipertelorizm görülebilir,
- Kucağa alınmaktan hoşlanmaz,
- Yalnız kalmaktan mutlu olur,
- Motor taklit gelişmemiştir,
- Meme emmede sorun yaşayabilir,
- Objelerin parçalarına aşırı veya atipik ilgi
- Tekrarlayıcı belli objelerle oyun
- İkinci ve üçüncü parmakta sindaktili olabilir.

1-3 yaş arası

- En sık başvuru yaşı,

- En sık başvuru sebebi: Konuşma gecikmesi.
- Kucağa alınmak için kollarını açmaz,
- Ortak dikkatte sorun vardır,
- İlgisini paylaşmaz,
- Taklit yeteneği kısıtlıdır (bay-bay, öpüçük, ce-ee oyunu),
- Seslenince bakmaz,
- Yaşılara ilgisi yok veya zayıftır.
- Duyguları anlamakta zorluk yaşıar,
- Çevreden izole görünür,
- 3 yaşında oyun kurma ve yürütebilmeyi başaramaz,
- Senaryolu oyunu başlamamıştır,
- 2 yaşında iki kelimeli cümleler kuramaz, komutları anlayamaz,
- Stereotipiler başlamamıştır (parmak ucunda yürüme, dönme, sallanma, el çırpması, kol çırpması)
- Dönen cisimlere, ışıklı ve parlak nesnelere ilgi başlamamıştır.

Okul öncesi dönem (4-5 yaş)

- Jest ve mimik kullanımı kısıtlı,
- Sosyal etkileşimde isteksiz,
- Yaşıl ilişkisini sürdürmez,
- Hayali oyunu yoktur,
- Duyguları anlamakta zorlanır,
- Dil becerilerindeki sorunlar devam edebilir (kısa cümleler, monoton ses tonu, ekolali),
- Motor stereotipiler sıktır,
- Törensel davranışlar (oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynaması) söz konusudur.

Okul Çağı

- Dil ve iletişim becerileri açısından bakıldığından, pek çok otistik çocuğun dil becerisi zayıftır ve konuşma paterninde sorunlar devam eder.

- Ağır retardelerde motor stereotipiler genellikle devam eder, iyi işlevlilerde törensel davranışlar ve dar ilgi alanları daha ön plandadır.
- Bu yaş grubunda eşlik eden psikiyatrik bozukluklar (DEHB, OKB, tikler, duygudurum bozuklukları) sık görülür.

Ergenlik

- Özellikle normal IQ'lu bireyler arkadaş gruplarından dışlanma ve farklı olduğunu hissetme nedeni ile sıklıkla depresyon geçirmekte, intihar düşüncesi ve girişimi yaygın olabilmektedir.
- Davranışsal sorunlar ön plandadır. Değişime direnç, öfke nöbetleri, kendine ve başkalarına zarar verme ve uygunsuz cinsel davranışlar söz konusu olabilir.

Bir çocukta otizm spektrum bozukluğundan şüphelenmek için bu özelliklerin hepsinin olması gerekmemektedir ve tek bir belirtinin varlığında bile klinik değerlendirme yapılmış çocukların risk taşıyıp taşımadığı aileye bildirilmelidir.

Ayırıcı Tanı

- **Dil Bozuklukları :** İşaret etme ve jest-mimik kullanımı otizmlilerden daha iyidir. Yaş ilerledikçe sosyal becerileri artar. Otizmlilerlerden sözel olmayan iletişim ve sosyal beceriler ile ayrırlırlar.
- **Mental Retardasyon :** İlk bir yaşta otizmlileri diğer gelişimsel bozukluklardan ayıran en önemli fark ismi çağırılınca baktırıldıklarıdır. Üç yaşında ise OSB' lilerin çevreden izole görünümleri, ilgi çekmekte isteksizlikleri ve sese garip duyarlılıklarıdır.
- **Tepkisel Bağlanma Bozukluğu:** Ayırıcı tanı kolay değildir fakat iyi ve ayrıntılı bir anamnezle çocukların bakım koşulları

öğrenilebilir. Önemli faktörlerden biri tedaviye daha iyi yanıt vermeleridir. Sadece çevresel koşullara bağlı gelişen tabloların çok daha kısa sürede ve çevresel koşullar uygun hale dönüşünce iyileşebileceği bildirilmektedir.

- **Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni :** İyi bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama öyküsü ayırıcı tanıda yardımcıdır. Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal - iletişimsel alanda güçlük yoksa, gerileme ve psikotik belirtiler sonradan eklenmişse bu psikotik süreçtir. Ancak erken yaştan itibaren gelişimsel aksamalar varsa öncelikli tanı OSB' dir.
- **Görme ve İşitme Engelliler :** Görme engellilerde otizm prevalansı oldukça yüksek bulunmuş ve bu durum MSS' nin eşlik eden diğer bozuklukları (MR, epilepsi vs.) ve görme engelinin şiddeti (total körlük) ile ilişkilendirilmiştir. İşitme engellilerde de eşlik eden başka MSS hastalıkları olmayan bireylerde otistik belirtiler çok az görülmektedir.
- **Selektif Mutizm:** Tanıdık bireylerle sözel ve sözel olmayan etkileşim normaldir.
- **Landau-Kleffner Sendromu:** Erken çocuklukta görülen edinsel afazi ve otistik davranış ile tanımlanır. Uyku ve uyanıklık EEG' lerinde tipik bozuklukların gösterilmesi ile tanı konur. Ayırıcı tanıda EEG ve nöroloji konsultasyonu yardımcı olur.
- **Rett Bozukluğu:** En önemli ayırıcı tanı ölçütü baş çevresinin OSB'lilerde azalmamasıdır.

Gidiş

OSB sıkılıkla yaşam boyu süren bir durumdur. Son 10 yılda küçük yaşlarda tanı konan ve uygun eğitim alan olguların önemli kısmı (%10-37) otizm tanısını kaybettiği bildirilmektedir. Yine de uzun süreli takip çalışmaları (20-

30 yıl önce tanı alan grubun) bu günkü değerlendirmesinde, %20 iyi gidiş (bağımsız hayat), %31 Orta gidiş (Yarı bağımsız hayat), %49 Kötü gidiş (tam bağımlı hayat) bildirmektedir. Prognozu etkileyen önemli faktörler IQ düzeyi, altı yaş öncesi dil becerilerinin gelişmesi, belirti şiddeti erken tanı ve eğitimdir.

Tedavi

Temel tedavi uygun eğitsel yaklaşımındır. En çok davranışçı yaklaşımların etkin olduğu bildirilmiştir. Ev eğitim programları ve ebeveynin eğitim programına dahil olması çok önemlidir. Eğitsel tedavilerle sosyal - iletişimsel alanda gelişme, istenmeyen davranışların azaltılması ve yeni becerilerin kazanılması hedeflenmektedir. Olguların çoğunda hareketlilik, uykusuzluk, öfke, takıntı ve dikkat sorunu gibi problemler için psikiyatrist denetiminde ilaç kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Amaral D., Dawson G., Geschwind D.,
Autism Spectrum Disorders, Oxford University Press, New York, 2011, s: 241-249
2. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.
3. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, et al.
Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the autism and developmental disabilities monitoring network. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics 2016;37:1-8.
4. Çuhadaroğlu Çetin F, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel

- Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2008.
5. Leann E. S. et all, AdultsWithAutism: Outcomes, FamilyeffectsandTheMultifamilyGroupPsychoeducation Model, CurrPyschiatryRep 2012; 14(6): 732-738.
 6. Matson J., Sturmey P., International Handbook of AutismandPervasiveDevelopmentalDisorders, Springer, New York, 2011, s: 521-535
 7. Motavalli Mukaddes M., Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2014.
 8. Rey J., IACAPAP Textbook of Child andAdolescentMentalHealth, İnternationalAssociationfor Child andAdolescentPsychiatryandAlliedProfessions, Geneva, 2012.
 9. Türkbay T., Kaplan-Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Güneş Tıp Yayınevi, İstanbul, 2009.
 10. Warren Z. et all, A SystematicReview of EarlyIntensiveInterventionforAutismSpectrumDisorders, Pediatrics, 2011; 127; e1303.

2017 YILINDA ENDOKRİNOLOJİDEKİ YENİLİKLER

Prof. Dr. Canan Ersoy

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İş Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Endokrinolojide 2017 yılında pekçok farklı alanda yenilikler olmuştur. Burada ağırlıklı olarak tiroid hastalıkları, lipid metabolizması ve diyabet alanındaki klinik uygulamalar ve kılavuzlardaki değişikliklerden ve ülkemizde 2017 yılında kullanıma giren yeni ilaçlardan bahsedilecektir.

Hipertiroidizm gebelerde de görülebilen bir durumdur. Hipertiroidizmin gebelikte prevalansı % 0.2 civarındadır.

Tanı düşük tiroid stimulan hormon (TSH) ve yükseltmiş serbest tiroksin (sT4) düzeylerinin saptanması ile konur.

Graves hastalığı gebelerde en sık rastlanan hipertiroidizm nedenidir. Diğer nadir nedenler; toksik multinodüler guatr, toksik adenom, trofoblastik hastalıklar, viral tiroiditler, TSH salgılayan hipofiz adenomları olarak sıralanabilmektedir.

Gebeliğin geçici tirotoksikozu tüm bu durumlardan farklı olarak artmış human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri

Prof. Dr. Canan Ersoy

ile ilişkili, tedavi gerektirmeyen, hCG'nin azalması ile kendini 18-20. gebelik haftasında sınırlayan bir tablodur. Gebede tedavi ile en kısa sürede ötiroid durum sağlanmalıdır çünkü hipertiroidik gebelerin fetüslerinde ölü doğum, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı sıklığı artmaktadır, gebelerde ise preeklampsi ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir.

Hipertiroidisi saptanmış bir gebede tedavide ilk trimester için seçilecek antitiroid ilaç tiyonamidlerden propiltiyourasildir.

Propiltiyourasının transplasental geçiği daha azdır ve proteinlere daha fazla bağlanır. Tedaviye 150 (50-300) mg/gün propiltiyourasıl ile başlanır. En önemli fetal yan etki hipotiroidizmdir.

İlk trimesterde propiltiyourasıl kullanıldıktan sonra, 2. trimesterde eşdeğer metimazol dozuna geçilmelidir. Önceki yıllarda tedavi kılavuzlarında gebelik boyunca yalnızca propiltiyourasıl kullanımı uygun görülürken, 2017 yılından itibaren gebelerde 2. trimesterdan sonra metimazole geçiş uygun bulunmuş ve bu şekilde önerilmiştir. Metimazol kullanırken hamile kalanlarda yine ilk trimester için propiltiyourasile geçilmelidir.

Tiroid kanserlerine son yıllarda daha sık rastlanmaktadır. Bu kanserlerin sınıflandırılması tanı, tedavi ve takip yönünden önemlidir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017 kılavuzunda tiroid tümörleri sınıflamasında 2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "Tiroid Tümörleri" sınıflamasının kullanılmasını önermekteydi.

WHO 2017 yılı sonlarında güncel tiroid kanserleri sınıflamasını yayınladı (Tablo 1).

Tablo 1: 2017 yılı WHO tiroid kanserleri sınıflaması²

Foliküler adenom

Hyalinize trabeküler adenom

Diğer kapsüllü foliküler patern tiroid tümörleri

- Foliküler tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)
 - İyi diferansiyeli tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)
 - Non-invazif foliküler tiroid neoplazm (Papiller nükleer özellikler +) (NIFTP)
-

Papiller tiroid karsinomu (PTC)

- Papiller karsinoma
 - Foliküler varyant PTC (FVPTC)
 - Kapsüllü varyant PTC
 - Papiller mikrokarsinoma
 - Kolumnar hücreli varyant PTC
 - Onkositik varyant PTC
-

Foliküler tiroid karsinomu (FTC)

- Minimal invazif FTC (MIFTC)
 - Kapsüllü anjiyoinvazif FTC (AIFTC)
 - Yaygın invazif FTC (WIFTC)
-

Hurtle (Onkositik) hücreli tümörler

- Hurtle hücreli adenom
 - Hurtle hücreli karsinom
-

Kötü diferansiyeli tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu

Skuamöz hücreli karsinom

Medüller tiroid karsinomu (MTC)

Miks medüller ve foliküler tiroid karsinomu

Mucoepidermoid karsinom

Sklerozan mukoepidermoid karsinom (eozinofili+)

Müsinoz karsinom

Tablo 1: 2017 yılı WHO tiroid kanserleri sınıflaması²

Ektopik Timoma

İğsi epitelyal tümör (Timus benzeri diferansiasyon+)

Intratiroidal timik karsinom

Paragangliom ve mezenkimal/stromal tümörler

- Paraganglioma
- Periferik sinir kılıfı tümörleri

Schwannoma

Malign PNST

- Benign vasküler tümörler

Hemanjiom

Kavernöz hemanjiom

Lenfanjiom

- Anjiyosarkom

- Düz kas tümörleri

Leyomiyom

Leyomiyosarkom

- Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid tümörler

- Langerhans hücreli histiyositoz
- Rosai-Dorfman hastalığı
- Foliküler dendritik hücreli sarkom
- Primer tiroid lenfoması

Germ hücreli tümörler

- Benign teratom
- İmmatür teratom
- Malign teratom

Sekonder tümörler

Dislipidemi, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, lipoprotein(a) veya apolipoprotein B düzeylerinin genel popülasyona göre 90. persentilin üzerinde ya da yüksek dansiteli lipoprotein

(HDL) kolesterol veya apolipoprotein A-1 düzeylerinin 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonlarının normal ve normal dışı değerleri Adult Treatment Panel-III'de tanımlandığı gibi kabul görmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonlarının değerlendirilmesi^{3,4}

Lipid fraksiyonu	İstenen	Hedefe yakın	Sınırda yüksek	Yüksek	Çok yüksek
LDL kolesterol (mg/dL)	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
Totalコレsterol (mg/dL)	< 200		200-239	≥ 240	
Triglicerid (mg/dL)	< 150		150-199	200-499	≥ 500
HDLコレsterol (mg/dL)	>40 (erkek) >45 (kadın)				

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017 lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzunda kardiyovasküler hastalık riskinin hesaplanması SCORE sistemini önermiştir. Bu skorlama sistemi ile 10 yıllık ölümcül aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini hesaplamak mümkündür.

Bu sistemde hastanın yaşı, cinsiyeti, sistolik kan basıncı,

total kolesterol değeri ve sigara kullanımı varlığı başlıca kriterlerdir. Hesaplama sonucunda 10 yıllık ölümcül ASKvh riski $\geq\%10$ ise çok yüksek risk, $\geq\%5<10$ ise yüksek risk, $\geq\%1<5$ ise orta risk ve $<\%1$ ise düşük risk olasılığı saptanır ve tedavi planlaması buna göre yapılır.

Yaşam tarzı değişikliği ve beslenme düzenlemesi sonrası çok yüksek risk grubunda LDL değeri >70 mg / dL, yüksek risk grubunda >100 mg / dL, orta risk grubunda >115 mg / dL ve düşük risk grubunda >190 mg / dL ise ilaç tedavisi başlanır.

Bilinen ASKvh, tip 2 diyabet, komplikasyonlu tip 1 diyabet ve kronik böbrek hastalığı olanlar, skorlama sistemi uygulanmadan doğrudan çok yüksek riskli kabul edilerek LDL değeri <70 mg / dL altına indirilmek üzere ilaç tedavisi başlanır. Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 3'te gösterilmiştir. Pitavastatin 2017 yılında ülkemizde kullanıma giren bir statindir.

Tablo 3: Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar; etki mekanizmaları, günlük dozları, lipoprotein fraksiyonları üzerine etkileri, yan etkileri ve kontrendikasyonları^{4,6,7}

İlaç Grubu	Etki mekanizması	Ajanlar ve Günlük dozları	Lipid/ Lipoprotein Etkileri	Başlica Yan Etkiler	Kontrendikasyon
HMG CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)	Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaril CoA redüktaz enziminin inhibisyonu ile etki gösterir.	Lovastatin (20-80mg) Pravastatin (20-40mg) Simvastatin (20-80mg) Fluvastatin (20-80mg) Atorvastatin (10-80mg) Rosuvastatin (5-40mg) Pitavastatin (2-4 mg).	LDL %18-55 ↓ HDL %5-15 ↑ TG %7-30 ↓	Miyalji, miyopati, rhabdomiyoliz Karaciğer enzimleri nde artış. Diyabet gelişimi Periferik nöropati İmpotans.	Mutlak: Aktif veya kronik karaciğer hastalığı Rölatif: Siklosporin, makrolidler, çeşitli antifungaller ve sitokrom P-450 inhibitörleri ile birlikte kullanımı.

2017 Yılında Endokrinolojideki Yenilikler

İlaç Grubu	Etki mekanizması	Ajanlar ve Gündük dozları	Lipid/ Lipoprotein Etkileri	Başlıca Yan Etkiler	Kontrendikasyon
Kolesterol absorpsiyon İnhibitörleri (Ezetimib)	Jejunal fırçamısı kenarlarındaki NPC1L1 taşıyıcı proteinini selektif olarak bloke ederek intestinal lümendeki mikroellerin entero-sitlere alımını engeller. Hepatik NPC1L1 proteini ile etkileşerek bilyer kolesterol absorpsiyonunu azaltır.	Ezetimib (10mg)	LDL %17↓ HDL Değiştirmez TG Değiştirmez	Karaciğer enzimlerinde artış?	Aktif veya kronik karaciğer hastalığı
Fibratlar	Nükleer transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör aktive edici reseptör ₋ (PPAR ₋) agonistleridir.	Gemfibrozil (600mg BID) Fenofibrat (200-267 mg)	LDL %5-20↓ HDL %10-20↑ TG %20-50↓	Safra taşı, Deri döküntüleri, bulantı, abdominal şişkinlik, miyalji, miyopati	Mutlak: Ağır renal yetersizlik Ağır KC yetersizliği
Safra asitini bağlayanlar (Resinler)	Bağırsaklarda safra asitleri ile çözünür olmayan bileşikler oluşturur ve dişki ile atılır. Hepatositlerde kolesterol içeriğinde azalmaya LDL-K reseptör ekspresyonu artışı ve serum LDL-K düzeylerinin azalmasına yol açar.	Kolestramin (4-6 g) Kolestipol (5-20 g) Kolesevelam (2.6-3.8 g)	LDL %15-30↓ HDL %3-5↑ TG Değiştirmez veya artırırlar	Gastrointestinal rahatsızlık Kabızlık Diğer ilaçların emilimin de azalma.	Mutlak: Disbetaipoprotei nemi TG > 400 mg / dL Rölatif: TG > 200 mg / dL
Nikotinik asit	Hepatik VLDL-K üretimini azaltarak LDL-K seviyelerini düşürmekte ve HDL-K'den VLDL-K'ye lipid transferini ve HDL-K klerensini azaltarak HDL-K seviyelerini artırmaktadır.	Hemen salınımı (1.5-3g) Uzamış salınımı (Niascor) (1-2 g) Sürekli salınımı (1-2 g)	LDL %5-25↓ HDL %15-35↑ TG %20-50↓	Flushing Hiperglisemi Hiperürisemi, gut GIS intoleransı Hepatotoksitesi	Mutlak: Kr. karaciğer hastalığı Ağır gut Rölatif: Diyabet Hiperürisemi Peptik ülser

İlaç Grubu	Etki mekanizması	Ajanlar ve Günlük dozları	Lipid/ Lipoprotein Etkileri	Başlıca Yan Etkiler	Kontrendikasyon
Omega-3	PPAR üzerinde olduğu düşünülmektedir	Eicosapenta enoic acid ve docosahexae noic acid (2-4 g)	TG %30 ↓ VLDL ↓ HDL ↑	Antitrombotik etki, kanama eğilimi	?
Sterol/ Stanol	Kolesterolün intraluminal solubilizasyonu bozarak emilimini inhibe ederler	Sitosterol Campesterol Stigmasterol (2-3 g)	LDL %10 ↓ TG %6-20 ↓ HDL değiştirmez	?	Sitosterolemi

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan ve bir kısmı 2017 yılında sonuçlanan kardiyovasküler sonlanım çalışmaları tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında bazı değişikliklere yol açmıştır. Bu çalışmalardan ilki Empareg çalışmasıdır. Bu çalışmada amaç bir sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü olan empagliflozinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektir. Empagliflozin 2017 yılında ülkemizde kullanıma giren bir sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitördür. Çalışmaya 42 ülke ve 590 merkezden yüksek kardiyovasküler riske sahip 7020 tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 3.1 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken 10 mg, 25 mg empagliflozin veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise anstabil angina için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada empagliflozin kolunda kardiyovasküler ve herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

İkinci çalışma olan Canvas çalışması canagliflozinin yapılmıştır. Canagliflozin ülkemizde henüz kullanımda değildir. Çalışmada amaç bir sodyum glukoz ko-transporter

2 inhibitörü olan canagliflozinin primer ve sekonder prevansiyonda kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektedir. Çalışmaya 30 ülke ve 667 merkezden yüksek kardiyovasküler riske sahip olan 6656 tip 2 diyabetik hasta sekonder prevansiyon amaçlı, 3486 tip 2 diyabetik hasta primer prevansiyon amaçlı dahil edilmiş ve 3.4 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken canagliflozin veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise kalp yetmezliği ve renal faktörler için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada canagliflozinle sekonder prevansiyon kolunda kardiyovasküler nedenlere, nonfatal MI ve nonfatal inmeye bağlı ölümler plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır.

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riski hangi mekanizma ile azalttıkları net değildir. Olası mekanizmalar; renin anjiotensin aldosteron sistemini etkileyerek vasküler tonusu azaltmaları, kan basıncını düşürmeleri, sol ventrikül kütle indeksini azaltarak diastolik fonksiyonu düzeltmeleri ve kardiyovasküler hastalık durumunda artan bazı biyobelirteçlerin (NT-pro BNP ve hsTn1) düzeyini kontrol etmeleri olarak bildirilmektedir.

Leader çalışması bir GLP-1 analogu olan liraglutid ile yapılmıştır. Çalışmanın amacı liraglutidin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektedir. Çalışmaya 32 ülke ve 410 merkezden yüksek kardiyovasküler riske sahip 9340 tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 3.8 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken 1.8 mg liraglutid SC veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden

ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise anstabil angina veya kalp yetmezliği için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada liraglutid kolunda kardiyovasküler ve herhangi bir nedene bağlı ölüm plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatis oranları liraglutid kolunda plaseboya göre düşük bulunmuştur.

Liraglutidin kardiyovasküler riski hangi mekanizma ile azalttığı net değildir. Liraglutidin aterosklerotik vasküler hastalığın progresyonunu yavaşlattığı, atriyal kardiyomiyositlerde ve koroner vasküler düz kas hücrelerinde GLP-1 reseptörlerini uyararak koroner kan akımını ve miyokard hücrelerine glukoz alımını artttığı düşünülmektedir.

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak Amerikan Diyabet Cemiyeti 2017 yılı sonunda tip 2 diyabette antihiperglisemik tedavi kılavuzunu güncelleyerek 2018 yılı kılavuzunu yayinallyamıştır. Bu kılavuzda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin tedavisine 2. bir antihiperglisemik tedavi ilave edileceğse ve hastanın tanı konmuş ASKVH'ı varsa eklenecek bu ilaçın major advers kardiyovasküler olayları ve/veya kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış ajan olması önerilmektedir.

Ülkemizde 2017 yılında bir dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörü olan linagliptin oral antidiyabetik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca ultra uzun etkili bazal analog insülin glarjin U-300 kullanıma girmiştir. Bu aynı zamanda ülkemizde kullanıma giren ilk konsantre insülinidir. Yine 2017 yılı sonlarında bir ultra uzun etkili bazal analog insülin olan degludek insülinin aspartla birlikte formüle edildiği şekli (%70 degludek insülin +%30 aspart insülin) ülkemizde kullanıma girmiştir.

Endokrinolojinin diğer alanlarında olduğu gibi diyabette yıllar içinde gelişmeler devam etmektedir. Geliştirilmiş insülin pompaları, multihormon yapay pankreaslar, adacık hücreleri ile ilgili çalışmalar sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017
- 2- WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, (Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J), 2017
- 3- 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. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002; 106(25): 3143-421
- 4- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu, 2017
- 5- ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemia, Atherosclerosis; 217, Supplement 1, 2011, 1-44
- 6- Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19(3): 441-5
- 7- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoglu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia

- and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232(2): 346-60
- 8- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28
- 9- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018; 137(4): 323-334
- 10- Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2018; 1-5
- 11- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenfelz RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-22
- 12- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014; 114(11): 1788-803
- 13- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1):S73-S85

ERİŞKİNDE KARDİYAK ARREST VE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) kardiyak arrestin tanı ve tedavisi amacıyla yapılan uygulama ve işlemlerin tamamı olarak adlandırılmaktadır. KPR uygulamalarının başlangıcı oldukça eskilere dayanmakla birlikte bu konudaki çağdaş yaklaşımlar 1959 yılında Peter Safar tarafından gündeme getirilmiş ve 1960'larda ağızdan ağıza solunum ile yeterli ventilasyon ve eksternal sternal kompresyon ile kalp masajının tanımlanması KPR'nin temelini oluşturmuştur.

1966'dan günümüze kadar belli aralıklarla yapılan toplantırlarda KPR uygulamaları standardize edilmiş, uluslararası uygulama kılavuzları oluşturulmuş ve son olarak yeni kılavuz 2010 yılında yayımlanmıştır.

Kardiyak arrest, bilinci kapalı hastada büyük arterlerde (karotis, femoral arter) nabız alınamaması yani dolaşımın durmasıdır. Günümüzde erişkin ölümlerinin başlıca nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin ~%40'ında nedenin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmektedir. Yine koroner arter hastalığına bağlı erişkin ölümlerinin %60'ından fazlasından ani kardiyak arrest

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

sorumludur. Kardiyak arrest olgularında kollaps sonrası erken dönemde kaydedilen ilk ritim %59-64 ventriküler fibrilasyon(VF)'dur. Hastane dışındaki olgularda, eğer KPR ve defibrilasyon ilk 3-5 dk içinde uygulanabilirse sağ kalma oranı %50-70'e ulaşmaktadır. Özellikle hastane dışı kardiyak arrestlerde acil tıp komuta merkezi, halktan KPR uygulayıcı ve otomatik eksternal defibrilatör kullanımı arasındaki ilişki yaşam şansını artıran bileşenlerdir.

Başarılı bir resüsitasyon için gerekli, yaşamsal önem taşıyan basamaklar "Yaşam Kurtarma Zinciri" kavramında özetlemektedir. Yaşam Kurtarma zinciri kardiyak arresti erken tanıma ve yardım çağımıza, erken KPR, erken defibrilasyon ve resusitasyon sonrası bakım olmak üzere 4 halkadan oluşur. İlk halka ile genel durumu kötüleşen hastanın tanınması, yardım çağrıması ve gerekli tedavinin sağlanması için özel uyarı sistemleri kurulması ve hastane dışında ani kardiyak ölüm riskini gösteren bazı uyarıcı bulgular konusunda farkındalık yaratılması için çaba sarf edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. 2. ve 3. halkalar erken KPR ve defibrilasyonun kalp ritmi ve kontraksiyonunun yeniden başlatılmasındaki önemini tanımlar. Derhal başlatılan KPR hastanın yaşama Dönme şansını 2-3 kat artırır.

KPR uygulamamak yerine sadece toraks kompresyonları ile yapılan KPR'de fayda sağlar. KPR ve kollapstan sonraki 3-5 dakika içinde uygulanan erken defibrilasyon hayatı kalma şansını %49-%75'e kadar yükseltir. Defibrilasyondan önce her bir dakikalık zaman kaybı yeniden yaşama Dönme şansını %10-12 azaltır. Son halka ise hastanın yaşam kalitesini artırmak için erken ileri yaşam desteği ve resüsitasyon sonrası bakımın önemini anlatır. Resüsitasyon sonrası dönemdeki tedavi kalp, beyin ve diğer organların fonksiyonlarını korumaya yönelik yapılan tedavilerdir.

Yaşam zincirinin ilk üç basamağında ortak olan, en önemli

özellik uygulamaların olası en erken dönemde başlatılmasıdır. Birçok ülkede, acil yardım sistemlerinin haber almalarından, kazazedeye ulaşmalarına kadar geçen ortalama zaman 8 dakika veya daha kısadır. Bu dönemde kazazedenin hayatı kalma şansı, KPR uygulanması ve erken defibrilasyonun çevrede bulunanlar tarafından acil olarak uygulanmasına bağlıdır. Böylece kalp ve beyine küçük ama önemli bir kan akımı sağlanmış olur. Beyin dokusu oksijen ve glikozun varlığına son derece duyarlıdır. Beş dakikadan az süren dolaşım yetersizliği, geri dönüşü olmayan serebral hasara yol açabilir. Hatta hasta daha önceden oksijensiz kalmış ise bu süre daha kısa olabilir. KPR'deki gecikme, başarılı bir sonuç elde etme şansını azaltacaktır. Bu nedenle; kurtarıcıların, önerilen algoritma doğrultusunda, temel yaşam desteğini en kısa sürede uygulamaya başlamaları sağlanmalıdır.

TEMEL YAŞAM DESTEĞİ

Temel yaşam desteğinin (TYD) amacı, arrest nedeni ortadan kalkana kadar yeterli dolaşım ve solunum sağlanmasıdır. Herhangi bir araç-gereç kullanılmadan havayolu açıklığının sağlanması, toraks kompresyonları, ventilasyon ve eğer mevcutsa otomatik eksternal defibrilasyon uygulamasını içerir. İlk değerlendirme ile kardiyak arrest tanısı konur konmaz, orada bulunan kişi tarafından hemen başlatılmalıdır.

Önce hasta (kazazede), kurtarıcı ve olay yerindeki kişilerin yani ortamın güvenliği sağlanmalıdır. Ardından bilinç durumu değerlendirmek için hastaya, omuzlarından hafifçe sarsarak yüksek sesle nasıl olduğu sorulur.

Sesli veya hareket etme şeklinde yanıt alınırsa, hasta düzenli aralıklarla değerlendirilerek izlenmelidir. Koşullar uygunsa, hareket ettirilmemeli ve gerekli ise yardım çağrılmalıdır. Hasta yanıt vermiyorsa, yakındaki diğer bir kişiden yardım

istenir. Bu kişi yardım çağrırmaya giderken, kurtarıcı KPR'ye devam eder. Hasta, baş-boyun ve gövdesi birlikte hareket ettirilerek dikkatlice sırt-üstü yatar pozisyonuna getirilir.

Havayolu açıklığını sağlamak üzere Head tilt-chin lift manevrası uygulanır. Bu amaçla hastanın başı, alına yerleştirilen ele nazikçe geriye itilip, diğer elle çenesi öne doğru çekilir. Hastada boyun travması şüphesi varsa, Jaw Thrust (Baş ve boyun sabit tutularak sadece alt çenenin öne çekilmesi) manevrası tercih edilir ya da hastanın başını geriye itmeden, sadece çenesinin öne çekilmesi yeterli olacaktır.

Havayolu açık tutulurken “Bak-Dinle-Hisset” yöntemi ile hastanın solunumunun normal olup olmadığı 10 sn içinde kontrol edilir. Bu amaçla kurtarıcı yanağını hastanın ağızına yaklaştırip toraks hareketlerine bakar, solunum sesini duymak için ağızını dinler ve yanağıyla hava giriş ve çıkışını hissetmeye çalışır. Hasta normal soluyorsa derlenme (Recovery) pozisyonuna alınır. Pozisyon verildikten sonra hastanın solunumu tekrar kontrol edilir ve izlenir. Hastanın solunumu değerlendirildiğinde; solunumu yoksa veya normal solumuyorsa (Gasping dahil), kurtarıcı önce diğer bir kişiyi yardım çağrırmaya gönderir veya tek başına ise kendisi çok kısa sürede, ambulans çağrılmak için telefonla 112'yi arayarak yardım çağırır. Daha sonra derhal toraks kompresyonlarına başlar.

Kardiyak arrestten sonraki ilk birkaç dakikada Gasping tarzında solunum %40 oranında görülebilir ve bu durumda zaman kaybını önlemek adına hızla KPR'ye başlanması gerektiğini gerektirir. Ayrıca KPR'ye başlamak için nabız kontrolünün, dolaşımın varlığı/yokluğunu değerlendirmede yetersiz bir yöntem olduğu ve sağlık mensubu olmayan kurtarıcılar için önerilmediği unutulmamalıdır. Nabız bakma işlemi, bu konuda eğitimli olan sağlık personeli tarafından

gerçekleştirilmelidir.

Toraks kompresyonlarına başlarken; önce bir el ayası göğüs kafesinin ortasına gelecek şekilde sternum üzerine yerleştirilir, sonra diğer el bu elin üzerine aynı şekilde yerleştirilerek iki elin parmakları birbirine kenetlenir. Hastanın toraksına vertikal durumda, dirsekler bükülmeden her kompresyonda sternumu en az 5cm (6 cm'i aşmamalı) çöktürecek kadar bası uygulanır. Elin sternum ile teması kesilmeden bası kaldırılır ve göğüs kafesinin eski konumuna dönmesi beklenir. Kompresyon ve dekompreşyon süreleri eşit, hızı en az 100-120/dk olacak şekilde 30 kompresyon uygulanır. Uygulama sırasında kostalar üzerine, abdomenin üst kısmına veya sternumun alt ucuna bası uygulanmadığından emin olunmalıdır.

KPR sırasında kaliteli toraks kompresyonları uygulanması esastır. Kaliteyi belirleyen özellikler uygun derinlik (en az 5cm), uygun hız (100-120 bası/dk) ile uygulanması ve göğüs kafesinin kompresyon sonrasında başlangıç konumuna geri dönmesine izin verilmesidir. Vurgulanması gereken bir diğer özellik ise toraks kompresyon uygulamasına sadece zorunlu durumlarda en az ara verilmesi (defibrilasyon için 5 sn, 2 yapay solunum için 5 sn gibi) ve en kısa sürede tekrar başlanmasıdır. Etkin bir KPR uygulamasında, uygulama süresinin >%60'ını torakal kompresyonların oluşturmaması önerilmektedir.

30 toraks kompresyonundan sonra tekrar havayolu açılır, ardından iki etkin yapay solunum yaptırılır. Yapay solunum ağızdan ağıza, ağızdan buruna veya ağızdan stomaya yapılabilir. Erişkinlerde ağızdan ağıza yapılan uygulama tercih edilir. Ağızdan buruna solunum ise, kazazedenin ağızının ciddi şekilde yaralandığı veya açılamadığı, kurtarıcının kazazedeye suyun içinde solunum uyguladığı veya ağızdan ağıza uygulamada hava sızdırılmazlığı

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

sağlanmada güçlükle karşılaşıldığı durumlarda uygulanabilecek alternatif bir yöntemdir. Kurtarıcı, hastanın alnına yerleştirdiği elin işaret ve başparmakları ile burun deliklerini kapatır. Derin bir soluk aldıktan sonra, dudaklarını hastanın dudaklarının etrafına hava kaçağı olmayacak şekilde yerleştirir. Bir saniye süre ile ekspiryum havasını hastanın akciğerlerine üfleyerek ilk soluğu gerçekleştirir. Böylece hastanın akciğerlerine ~%17 oksijen içeren 500-600 ml kadar hava verilmiş olur. Bu sırada göğüs kafesinin yükselip yükselmediği gözlenmelidir. Daha sonra ekspiryuma izin verilir ve aynı şekilde 2. solunum uygulanır. 2 yapay solunum uygulaması 5 sn içinde tamamlanır.

İntratorasik basıncı artırarak kalbe olan venöz dönüşü ve kardiyak debiyi azaltması, gastrik distansiyona yol açması nedeniyle hiperventilasyon ve hiperinflasyondan kaçınılmalıdır. Eğer ilk soluk verilirken zorlukla karşılaşılıyorsa; hastanın ağız içi kontrol edilir ve herhangi bir yabancı cisim görülebiliyorsa bir elin işaret parmağı ile temizlenir, baş ve çeneye verilen pozisyon kontrol edilir. Daha sonra en fazla 2 kez solutma denenir. Yine de başarılı olunamıyorsa toraks kompresyonları uygulamasına geçilerek 30 kompresyon gerçekleştirilir. Böylece erişkin bir olguda kompresyon/ventilasyon oranı 30/2 olacak şekilde KPR'ye devam edilir. Hasta herhangi bir yaşam belirtisi (normal soluk alma, gözlerini açma, hareket etme gibi) gösterinceye kadar temel yaşam destegine ara verilmez. Eğer hastada yaşam belirtisi saptanırsa temel yaşam destegine ara verilerek solunum kontrol edilir. Eğitimli sağlık personeli solunumu 10 sn içinde değerlendirirken, bir eli ile karotis nabzını kontrol ederek dolaşımı da değerlendirebilir.

TYD sırasında, kurtarıcı hastaya etkili yapay solunum yaptıramıyorsa veya uygulamak istemiyorsa, kombine uygulama daha etkili olmakla birlikte KPR, sadece toraks kompresyonu uygulaması şeklinde yapılabilir. Toraks

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon

kompresyonları sürekli ve hızı 100/dk olacak şekilde uygulanmalıdır. Sadece kazazede hareket eder, gözlerini açar veya normal solumaya başlarsa, kontrol etmek için durulmalı, aksi takdirde KPR'ye ara verilmeden devam edilmelidir.

İki kurtarıcı ile uygulanan KPR'de, yardım çağırma öncelik taşımaktadır. Yanıt vermeyen hastada bir kişi yardım çağrımıza giderken, diğeri tek başına resüsitasyona başlar. İlkinci kurtarıcı, yardım çağrıktan sonra hasta başına geri döndüğünde, resüsitasyona ilk başlayan kurtarıcı 2 solunum uygularken sternumda kompresyon uygulayacağı yeri saptar ve hazır bekler. İki kişi ile yapılan KPR'de kurtarıcıların hastanın her iki yanında karşılıklı olarak durmaları ve h a v a y o l u e m n i y e t i s a ğ l a n a n a k a d a r kompresyon/ventilasyon oranının 30/2 olarak devam ettirilmesi önerilmektedir. TYD sırasında torakal kompresyonların kaliteli olarak sürdürülebilmesi için kompresyon yapan kişinin 2 dakikada bir diğer kurtarıcı ile yer değiştirmesi önerilmektedir.

Tek kurtarıcı ile KPR uygulanırken; kurtarıcı hastanın normal solumadığını anlar anlamaz yardım çağırma üzere hastanın yanından çok kısa bir süre (yakındaki bir telefondan 112'yi aramak) için ayrılabilir. Ancak suda boğulma olgularında veya çocuklarda önce 5 kez yapay solunum, ardından 1 dakika KPR uygulanır; daha sonra yardım çağrımıza gidilir.

Bahsedilen şekilde uygulanan TYD'ne, kazazede normal soluyuncaya kadar, profesyonel ekip gelip uygulamaları devralıncaya kadar veya yorgunluktan tükeninceye kadar ara verilmeden devam edilmelidir.

Erişkinlerde TYD'nin hareket planı arka sayfadaki şekilde özetlenmiştir.

Erişkin TYD



Otomatik Eksternal Defibrilasyon

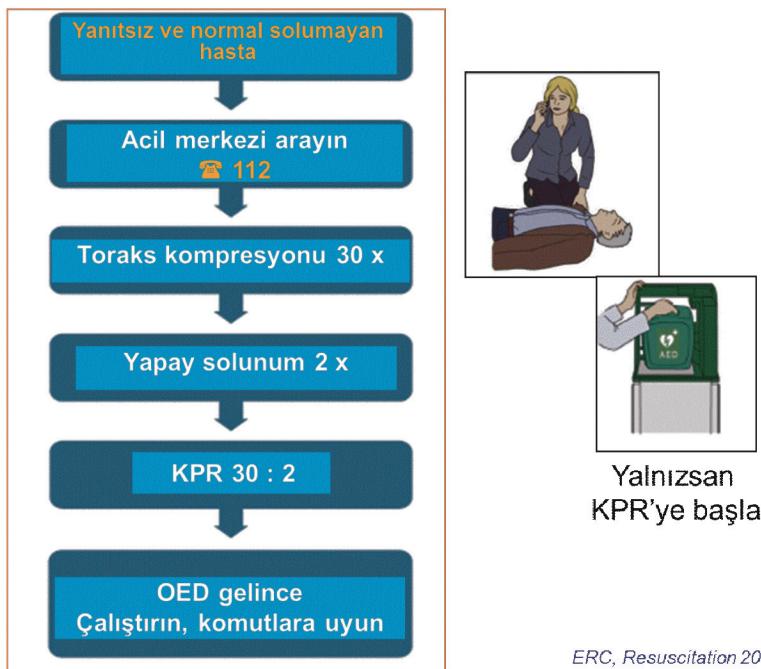
Otomatik eksternal defibrilatörler (OED), kazazedenin kardiyak ritmini analiz eden, şayet VF mevcut ise şok uygulanmasını sağlayan ve kurtarıcıya yol göstermek için sesli ve görsel uyarılar ile onları yönlendiren cihazlardır. OED cihazları sadece VF ritmini doğru olarak tanır ve VF varlığında şok uygularlar. Geliştirilmiş yeni modelleri küçük, kullanımı basit, güvenilir ve ucuzdur. Bu nedenle ambulanslarda, işyerlerinde ve insanların kalabalık oldukları yerlerde OED'lerin bulundurulması teşvik edilmeli, ayrıca sağlık personeli olmayan kurtarıcılar ile acil durumlar ve kardiyak arrest olguları ile nadiren karşılaşan sağlık mensuplarının OED kullanımı konusunda eğitim almalarına önem verilmelidir.

OED kullanırken yapılması gerekenler sırasıyla;

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon

- 1) Kazazede ve çevrede bulunanların güvende olduğundan emin olunur.
- 2) Kazazede yanıt vermiyor ve normal olarak solumuyorsa, OED temini ve ambulans çağrıması için birisi gönderilir veya kurtarıcı fazla zaman kaybetmeden ambulans çağrıır.
- 3) TYD algoritmasına göre KPR'ye başlanır.
- 4) Defibrilatör gelir gelmez; çalıştırılıp, elektrot/pedler çiplak göğüs kafesi üzerine yapıştırılır. Birden fazla kurtarıcı varsa, bu işlem yapıldıktan sonra KPR'ye devam edilir. Sözlü/görsel uyarıların yönlendirdiği şekilde hareket edilir. OED ritim analizi yaparken, hiç kimse hastaya dokunmamalıdır.
- 5) Şok endikasyonu varsa; hiç kimsenin kazazedeeye dokunmadığından emin olunur. Şok düğmesine tarif edildiği gibi basılır (OED tam otomatikse şoku kendi uygular). Sesli/görsel uyarıların yönlendirdiği şekilde uygulamaya devam edilir.

OED kullanımını gösteren hareket planı



6) Şok endikasyonu yoksa; KPR'ye hemen yeniden başlanır. Sesli/görsel uyarıların yönlendirdiği şekilde hareket edilir.
7) OED uyarılarını izlemeye; kalifiye yardım gelip hastayı devralıncaya, kazazede normal soluyuncaya veya kurtarıcı yorgunluktan tükeninceye kadar devam edilir.

OED kullanımını gösteren hareket planı 75. sayfada verilmiştir:

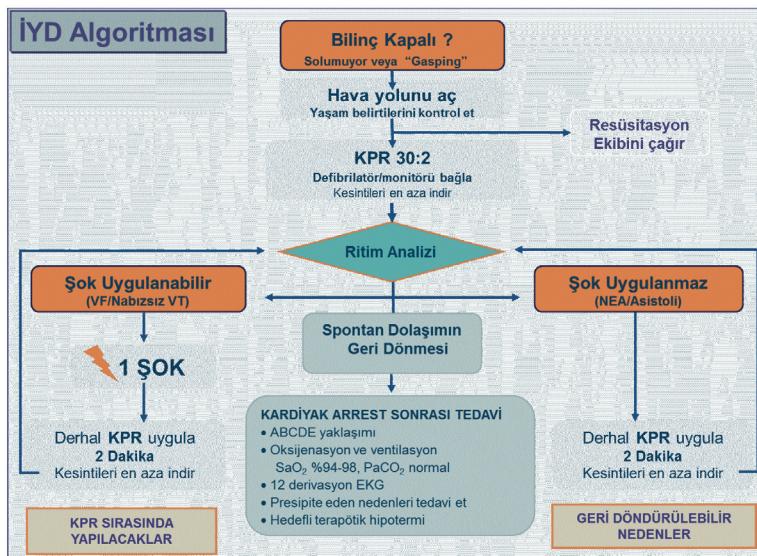
Güvenli defibrilasyon uygulaması için yapışkan pedleri sıkıca yapıştırmaya, defibrilasyon uygulaması sırasında, (ventilasyon oksijen desteği ile sağlanıyorsa) oksijen kaynağını hastadan en az 1m uzağa almaya ve hastaya kimsenin temas etmemesini sağlamaya dikkat edilmelidir.

İLERİ YAŞAM DESTEĞİ

İleri yaşam desteği (İYD) uygulaması, TYD'nin yanı sıra kardiyak arrest nedeninin saptanmasını, bu nedenin tedavisini ve başarılı bir resüsitasyon sonrası dönemdeki tedaviyi kapsamaktadır. Dolayısıyla bu konuda eğitim almış bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir.

Aşağıdaki şekilde erişkinlerdeki İYD hareket planı verilmiştir. TYD ile başlanan uygulamaya, istenen yardımın (ekibin ve / veya gerekli araç-gereçlerin) gelmesiyle monitörizasyonun sağlanması ve ritim analizi sonrası önerilen İYD uygulamalarının gerçekleştirilmesi ile devam edilir. Her iki dakikalık KPR uygulaması sırasında yapılması gereken bazı uygulamalar vardır. Yüksek kaliteli KPR (hız, derinlik, tam dekompresyon) uygulamaya özen göstermek, KPR'ye ara verildiğinde yapılacak işleri planlamak, oksijen vermek, ileri havayolu yöntemleri ve kapnografiyi düşünmek, havayolu güvencesi sağlanınca kompresyonları kesintisiz uygulamak, her 3–5 dakikada bir adrenalin vermek ve geri döndürülebilir nedenleri düzeltmek bunlar arasında yer alır.

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon



Geridöndürülebilir Nedenler

Tüm kardiyak arrestlerin potansiyel nedenleri veya kardiyak arresti agreve eden faktörler mutlaka aranmalı ve bulunmaları halinde, resüsitasyon uygulanırken hızlı bir şekilde tedavi edilmelidirler. Bunların kolay hatırlanması açısından bu nedenler, aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi, baş harflerine göre iki gruba ayrılmıştır:

Geri Döndürülebilir Nedenler

4 H	Hipoksi	4 T	Tansiyon pnömotoraks
	Hipovolemi		Tamponad (kalp)
	Hipotermi		Toksisite
	Hiper/hipokalemi, hipokalsemi, asidemi ve diğer metabolik bozukluklar		Tromboembolik ve mekanik dolaşım obstrüksiyonu (koroner, pulmoner)

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

Kardiyak Arrest Ritimleri

Kardiyak arrest ritimleri iki gruba ayrılır:

1. Şok uygulanabilir ritimler: VF, nabız alınamayan ventriküler taşikardi (VT)
 2. Şok uygulanmayan ritimler: Asistoli, nabızsız elektriksel aktivite (NEA)
- Tedavide iki arrest ritmi arasındaki en önemli fark VF/VT'de defibrilasyon uygulanmasıdır.

1. Şok Uygulanan Ritimler (VF ve Nabızsız VT)

Erişkinlerde gelişen ani kardiyak arrest başlangıcında en sık görülen ritim VF'dir. TYD'ne başlanarak kardiyak arrest saptandığında yardım çağrılır ve defibrilatör de istenir. 30/2 oranında kompresyon/ventilasyon uygulamasına başlanır.

Tanık olunan ani kollaps durumunda veya monitörize hastada VF görüldüğünde defibrilatöre hemen ulaşlamıyorsa prekordiyal vuru uygulaması düşünülebilir. Bu amaçla yumruk yapılmış elin ulnar kenarı ile sternumun alt yarısına bir kez 20 cm yüksektен sert bir şekilde vurulur ve yumruk geri çekilir. Kardiyak arrestin ilk birkaç saniyesinde etkili olabildiği konusunda bilgiler bulunmakla birlikte, tek başına prekordiyal vurunun şok uygulanan bir ritmi döndürebilmek olasılığının çok düşük olduğu belirtilmektedir.

Defibrilatör geldiği anda yapışkan pedler veya elektrotlar jellendikten sonra göğüs kafesi üzerine biri sternumun sağına, sağ klavikuların altına, diğeri ön-orta aksiller alana apeksin hemen altına (V6 hizasına) yerleştirilir. Hastanın ritmi tanımlanır.

Nabızsız VT veya VF doğrulanırsa, tek bir şok uygulanır.

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon

İlk şokun enerji seviyesi defibrilatör bifazik ise 150-200 J monofazik ise 360 J olmalıdır. Şoktan sonra ritim ve nabız kontrolü yapılmadan hemen 2 dakika süreyle KPR uygulanmalıdır. Defibrilasyon sonrası monitörde perfüzyon sağlayan bir ritim görülse bile ilk birkaç dakika ritim yavaştır ve kalp kontraksiyonları etkili değildir. Nadiren nabız alınabilir ve bu nedenle oluşan gecikme uygulamanın etkinliğini azaltır. Dolayısıyla kardiyak fonksiyon yeterli oluncaya kadar toraks kompresyonlarına hemen devam edilmelidir.

İki dakikalık KPR'den sonra hızla monitör değerlendirildiğinde VF/VT hala devam ediyorsa ikinci şok uygulanır ve tekrar KPR'ye başlanır. İkinci ve bunu izleyen tüm defibrilasyon uygulamaları; bifazik defibrilatörler ile cihazın verebileceği en yüksek enerji seviyesi kullanılarak, monofazik defibrilatörler ile 360 J'lük enerji seviyesi ile uygulanır.

İkinci şoktan sonra 2 dakika süreyle uygulanan KPR'nin sonunda monitör tekrar kontrol edilir, endike ise 3. şok uygulanır ve tekrar KPR'ye başlanır. 3. şoktan sonra VF/VT hala devam ediyorsa, 2 dakika süre ile uygulanacak KPR sırasında kompresyonların başlangıcında 1 mg adrenalin intravenöz yoldan bolus şeklinde verilir. Ardından kompresyonlara devam edilirken Amiodaron 300 mg intravenöz bolus uygulanır.

VF/VT, kardiyak kateterizasyon sırasında veya kardiyak cerrahiden sonra erken postoperatif devrede gelişirse, toraks kompresyonlarının vasküler sütürleri bozacağı düşünülperek, ardı ardına üç şok uygulanması düşünülebilir. Üç şok stratejisi tanık olunan arrestlerde de VF/VT varsa, hasta defibrilatöre bağlı ise uygulanabilir. Bu durumlarda, toraks kompresyonlarının spontan dolaşımının geri dönüşünü sağlaması pek mümkün değildir.

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

Şok uygulamaları sırasında hastaya kimsenin temas etmemesi gerektiğinden göğüs kompresyonlarına ara verilir, ancak kesintinin süresi en az 5 sn indirilmelidir. Koordine bir uygulama ile toraks kompresyonlarına verilen ara kısaldıkça, defibrilasyonun başarılı olma olasılığı artmaktadır. Bu nedenle, her defibrilasyon uygulaması sırasında, defibrilatör şarj oluncaya kadar toraks kompresyonlarına devam edilmesi önerilir. Ancak kompresyonları uygulayan kişi korunabilmek için mutlaka eldiven giymelidir.

İki dakikalık KPR sonunda kısa süreli ritim kontrolü yapılır ve ritim organize ise nabız palpe edilmeye çalışılır. Hastada spontan dolaşımın döndüğünü düşündüren yaşamsal belirtiler olmadıkça veya nabız varlığı konusunda şüphe varsa KPR'ye devam edilmelidir.

KPR sırasında yaşamsal belirtiler (normal solunum, hareket, göz açma) geri dönerse monitör kontrol edilir. Organize bir ritim varsa nabız palpe edilir. Nabız varsa resüsitasyon sonrası bakıma ve gerekli ise periarrrest aritmilerin tedavisine geçilir.

İnatla devam eden VF'de geri döndürülebilir nedenler gözden geçirilerek tanı konulursa hızla tedavi edilmelidir. Monitör ve defibrilatör elektrotlarının pozisyonu, teması ve iletken materyelin yeterliliği kontrol edilmelidir.

2. Şok Uygulanmayan Ritimler (NEA ve Asistoli)

NEA kalpte normal/normale yakın bir elektriksel aktivite varken, etkili kontraksiyon olmaması sonucu kalp debisi ve nabızın yokluğu şeklinde tanımlanır. Nedeni genellikle "Geridönürlülebilir Nedenler" olarak bilinen klinik tablolardır. Bu tablolardan təşhis edilir ve düzeltildiğinde NEA tedavi edilebilmektedir. Bunlar dışında NEA veya asistoli durumunda sağkalım pek olası değildir.

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Monitörde ilk görülen ritim NEA veya asistoli ise 30/2 oranında KPR'ye başlanır ve intravenöz erişim sağlandığı gibi 1 mg adrenalin uygulanır ve her 3-5 dk'da bir tekrarlanır. Asistoli görülürse KPR'ye devam ederken, monitörün elektrot bağlantıları mutlaka kontrol edilmelidir.

Olası en kısa sürede havayolu güvence altına alınmalı, ventilasyon sırasında göğüs kompresyonlarına ara verilmemesi sağlanmalıdır. İki dakikalık KPR sonrası ritim yeniden kontrol edilmeli ve bir değişiklik yoksa hemen KPR'ye devam edilmelidir. Organize bir ritim varsa nabız kontrol edilmelidir. Nabız varsa resüsitasyon sonrası bakıma başlanmalıdır. Nabız yoksa veya nabızın varlığından tam emin olunamıyorsa hemen KPR'ye devam edilmelidir. KPR sırasında yaşam belirtileri geri dönerse ritim, ardından nabız kontrol edilmelidir.

Asistoli veya NEA'nın tedavisi sırasında ritim VF'ye dönecek olursa, algoritmanın diğer tarafı izlenir.

Havayolu Sağlanması ve Ventilasyon

Hava yolu açıklığını sağlama ve sürdürmenin optimal yolu endotrakeal entübasyondur. İleri havayolu teknikleri, konusunda deneyimli personel tarafından denenmelidir. Entübasyon ve laringoskopi sırasında, tüpün vokal kordalar arasından geçirildiği kısa zaman aralığı dışında toraks kompresyonlarına ara verilmemeli ve bu kısa zaman aralığı 10 sn'yi geçmemelidir. Entübasyon gerçekleştirildikten sonra yerinin doğruluğu mutlaka (inspeksiyon, oskültasyon, varsa kapnografi ile) kontrol edilmeli ve tespit edilmelidir.

Kapnografi entübasyon tüpünün yerinin doğrulanması ve yer değiştirmesinin saptanmasının yanı sıra, KPR kalitesinin ve spontan dolaşımın geri dönüşünün izlenmesi açısından da önemlidir.

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

Entübasyon ile havayolu güvenliği sağlanınca göğüs kompresyonu (100 bası/dk) ve ventilasyon (10-12 soluk/dk) uygulaması birbirinden bağımsız olarak sürekli gerçekleştirilir. Böylece ventilasyon için göğüs kompresyonlarına ara vermek gerekmeyeceği ve koroner perfüzyon basıncında duraksamalara bağlı belirgin düşme dönemleri oluşmayacağından daha yüksek bir ortalama koroner perfüzyon basıncı sağlanabilecektir. Ayrıca aşırı ventilasyondan (yüksek hacim/hız) kaçınmak gereklidir.

Endotrakeal entübasyon yapılamadığında veya uygulayacak eğitimli ve deneyimli bir kişi yoksa havayolu sağlamada kolaylıkla kullanılabilen diğer seçenekler; laringeal maske (Klasik LMA, Proseal LMA), I-gel, laringeal tüp ve kombi tüptür. Alternatif havayolu gereçleri yerleştirildikten sonra da, ventilasyon için ara verilmeden göğüs kompresyonlarına devam edilir. Ancak en iyi havayolu yönetimi, kurtarıcının niteliği ve KPR'nin bulunduğu aşamaya göre farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle hastane öncesi dönemde supraglottik havayolu uygulamaları ile endotrakeal entübasyona bağlı gözlenen olumsuzluklar (torakal kompresyonlarda kesinti, tekrarlayan entübasyon denemeleri ve hiperventilasyon olasılığının artmış olması, farkdilemeyen özefagus entübasyonu gibi) azalmış olmasına rağmen, el ventilatörü, supraglottik havayolu gereçleri ve endotrakeal tüp ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda birbirinden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir.

İlaç Uygulama Yolları

KPR sırasında vasküler erişim intravenöz veya intraossöz yolla sağlanır. Periferik venöz yol, santral venöz yola göre daha kolay, çabuk ve güvenilir şekilde yerleştirilir. Periferik yoldan ilaç verilmesinden sonra, ilacın santral dolaşma ulaşımını kolaylaştırmak için enjeksiyonun ardından en az 20 ml bolus sıvı verilmeli ve ekstremite 10-20 sn süreyle

Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon

yukarıya kaldırılmalıdır. Hastada santral ven kateteri varsa şüphesiz tercih edilmelidir. Bu yol kullanıldığında, pik ilaç konsantrasyonu daha yüksek ve dolaşım zamanı daha kısa olmasına rağmen santral kateter yerleşimi sırasında KPR'ye ara verilmesi ve bazı komplikasyonların gelişebilmesi nedeniyle öncelikle periferik venöz yol açılması önerilir.

İntravenöz yol açılamıyorsa intraossöz yol düşünülmelidir. İntaossöz enjekte edilen ilaçlar, santral venöz kateterden enjeksiyon ile karşılaşırabilir bir sürede yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu amaçla geliştirilen intraossöz erişim gereçleri bu yolu kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sırasında Kullanılan İlaçlar

KPR sırasında ilaç tedavisinin temel ilkesi defibrilasyon, torakal kompresyon ve yapay solunumdan sonra uygulanmasıdır.

Adrenalin: Alfa adrenerjik etki ile oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu serebral ve miyokardiyal kan akımını arttırır. Yüksek koroner kan akımı VF dalgalarının frekansını yükselterek defibrilasyon ile dolaşımın geri dönme olasılığını da artırmaktadır. 3. şoktan sonra VF/VT hala devam ediyorsa, izleyen iki dakikalık KPR sırasında ilk olarak 1 mg dozunda verilir ve arrest süresince 3-5 dk'da bir tekrar edilmelidir.

Antiaritmik ajanlar: Üçüncü şoktan sonra VF/VT hala devam ediyorsa, izleyen 2 dakikalık KPR sırasında amiodaron 20 ml %5 dekstroz içinde (veya diğer uygun bir solüsyonda) 300 mg dozunda, bolus şeklinde enjekte edilir. Tekrarlayan veya devam eden VF/VT durumunda 5. Şoktan sonra 150 mg ek doz uygulanır ve ardından 900 mg / gün

Prof. Dr. Suna Gören, Uzm. Dr. Selcan Bayraktar

hızında infüze edilir. Amiodaron yoksa alternatif olarak lidokain 1 mg/kg uygulanabilir ve gerekirse 0,5 mg/kg ek doz verilir. Fakat önce amiodaron verildiyse lidokain uygulanmamalıdır.

Magnezyum: Hipomagnezemi (sıklıkla hipokalemi ile birliktedir) şüphesi olan şoka dirençli VF'de veya Torsades de Pointes varlığında başlangıç dozu olarak 2 g (8 mmol, 4 ml %50 magnezyum sülfat) 1-2 dk'da periferik olarak verilir ve 10-15 dakika sonra tekrar edilebilir.

Sodyum Bikarbonat: KPR sırasında rutin sodyum bikarbonat kullanımını karbondioksit yükünü arttırması, dokulara oksijen verilimini inhibe etmesi, miyokard kontraktilitesini bozması ve hipernatremiye yol açması nedeniyle önerilmemektedir. Sadece bazı durumlarda iv olarak kullanılabilir. Bunlar; ağır asidoz ($\text{pH} < 7,1$), hiperkalemi ve trisiklik antidepressan toksisitesidir. Başlangıç dozu 50 mmol (50ml %8.4 solüsyon) iv olup, doz klinik duruma ve seri kan gazı sonuçlarına göre tekrarlanır.

Kalsiyum: NEA'nın nedenleri olan, hiperkalemi, hipokalsemi ve kalsiyum kanal blokerlerinin aşırı dozlarında kullanılır. Başlangıç dozu 10 ml %10 kalsiyum klorid (6.8 mmol Ca+2) gerekirse tekrarlanabilir. Kalsiyum solüsyonları ve sodyum bikarbonat aynı veden eş zamanlı verilmemelidir.

İntravenöz sıvı olarak % 0.9 sodyum klorür veya laktatlı ringer solüsyonu tercih edilir. Kolloidlerin bir üstünlüğü gösterilememiştir. Hipovolemi varlığında hızlı sıvı infüzyonu yarar sağlamakla birlikte normovolemi durumunda gereksiz sıvı yüklenmesi olumsuz etkilere yol açacaktır.

Resüsitasyon Sonrası Bakım

Spontan dolaşımın geri dönüşü kardiyak arrest sonrası

ulaşılacak hedeflerin ilk basamağıdır. Bundan sonra KPR sonrası dönemi olumsuz etkileyen beyin hasarı, miyokard disfonksiyonu, sistemik iskemi-reperfüzyon yanıtı ve inatçı presipitan patolojiler gibi faktörlerin tedavileri önem taşır. Tekrarlayan kardiyak arrest ve sekonder beyin hasarına yola açan hipoksi ve hiperkarbi önlenmelidir. FiO₂, arteriyel oksijen saturasyonu %94-98 olacak şekilde titre edilmeli ve normokarbiniin devamlılığı sağlanmalıdır. Hipotansiyon, düşük kalp debisi ve aritmi şeklinde karşımıza çıkabilecek hemodinamik instabilité sıvı tedavisi, vazoaktif ilaçlar hatta intra-aortik balon desteği ile düzeltilmelidir. STEMI olgularında erken koroner anjiografi ve perkutan koroner girişim uygulanabilir. Nörolojik derlenmeyi sağlamada miyoklonus ve / veya konvülsyonların acil ve etkin tedavisi önem taşır. Hipoglisemiden kaçınılmalı, ancak kan şeker düzeyi 180 mg / dl'nin altında tutulmalıdır. Kardiyak arrest sonrasında ilk 48 saatte hipertermi (≥ 37.6) sıklıkla görülür ve antipiretikler ve / veya aktif soğutma ile tedavi edilmelidir. Komatöz olgularda en erken sürede başlanan, 24-48 saat süresince vücut sıcaklığı 34-36°C olacak şekilde uygulanan terapötik hipotermi önerilmektedir.

KPR'nin sonlandırılması konusunda kılavuzlarda; hastane dışında TYD / sadece defibrilasyon uygulanan durumlarda spontan dolasım geri dönmez, şok uygulanmayan bir ritm var veya tanık olunmuş kardiyak arrest değil ise KPR'yi sürdürme veya hastanın sağlık kuruluşuna transferi önerilmemektedir. İYD uygulanırken geridöndürülebilir bir neden yok ise VF devam ettiği sürece KPR sürdürülür, ancak asistoli kesintisiz 20 dk.dan uzun süredir devam ediyorsa yine KPR'nin sürdürülmesi önerilmemektedir. Fakat bu kriterler kişisel, uluslararası, yerel, kültürel, yasal, geleneksel, sosyal ve ekonomik birçok faktörden etkilenebilmektedirler. Yine günümüzde yenilenen yaklaşımalar ve gelişen teknolojilerin kullanımına girmesi (hastane öncesi dönemde terapotik hipoteminin olabildiğince erken uygulanması,

hasta transportu sırasında mekanik KPR cihazlarının kullanımı, inatçı kardiyak arrestte ECMO destekli KPR, erken PKG gibi), bahsedilen sonlandırma kriterlerinin değişebileceği ve sağkalım oranlarının daha da iyileştirileceği konusunda umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation.Cochrane Database Syst Rev. 2012 12;9:CD004128.
2. Auble TE, Menegazzi JJ, Paris PM. Effect of out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality: a metaanalysis. Ann Emerg Med 1995 25:642–658.
3. Bahr J, Klingler H, Panzer W, Rode H, Kettler D. Skills of lay people in checking the carotid pulse. Resuscitation 1997 35:23–26.
4. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002 346:557–63.
5. Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, et al. Gasping during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. Circulation 2008 118:2550–2554.
6. Caffrey S. Feasibility of public access to defibrillation. Curr Opin Crit Care 2002 8:195–198.
7. Christenson J, Andrusiek D, Everson-Stewart S, et al. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. Circulation 2009 120:1241–1247.
8. Diskin FJ, Camp-Rogers T, Peberdy MA, Ornato JP, Kurz MC. External validation of termination of resuscitation guidelines in the setting of intra-arrest cold saline, mechanical CPR, and comprehensive post resuscitation

- care. *Resuscitation* 2014;85:910–914.
- 9. Dumot JA, Burval DJ, Sprung J, et al. Outcome of adult cardiopulmonary resuscitations at a tertiary referral center including results of “limited” resuscitations. *Arch Intern Med* 2001;161:1751–1758.
 - 10. Eftestol T, Sunde K, Steen PA. Effects of interrupting precordial compressions on the calculated probability of defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002;105:2270–2273.
 - 11. Engdahl J, Bang A, Lindqvist J, Herlitz J. Factors affecting short- and long-term prognosis among 1069 patients with out-of-hospital cardiac arrest and pulseless electrical activity. *Resuscitation* 2001;51:17–25.
 - 12. Ewy GA, Sanders AB. Alternative approach to improving survival of patients with out-of-hospital primary cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:113–8.
 - 13. Gatward JJ, Thomas MJ, Nolan JP, Cook TM. Effect of chest compressions on the time taken to insert airway devices in a manikin. *Br J Anaesth* 2008;100:351–356.
 - 14. Haman L, Parizek P, Vojacek J. Precordial thump efficacy in termination of induced ventricular arrhythmias. *Resuscitation* 2009;80:14–16.
 - 15. Hasegawa K, Hiraide A, Chang Y, Brown DFM. Association of prehospital advanced airway management with neurologic outcome and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013;309:257–266.
 - 16. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J* 2001;22:511–519.
 - 17. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:137–142.

18. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:549–556.
19. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, et al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007; 116:2900–2907.
20. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010; 303:2165–2171.
21. Lippert FK1, Raffay V, Georgiou M, Steen PA, Bossaert L. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 10. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation*. 2010; 81:1445–51.
22. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015; 95:1–80.
23. Morrison LJ, Verbeek PR, Zhana C. Validation of a universal prehospital termination of resuscitation clinical prediction rule for advanced and basic life support providers. *Resuscitation* 2009; 80: 324–328.
24. Morrison LJ, Eby D, Veigas PV, et al: Implementation trial of the basic life support termination of resuscitation rule: Reducing the transport of futile out-of-hospital cardiac arrests. *Resuscitation* 2014; 85:486–491.
25. Mosesso Jr VN, Davis EA, Auble TE, Paris PM, Yealy DM. Use of automated external defibrillators by police officers for treatment of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1998; 32:200–207.
26. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1269–1276.
27. O'Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac

- arrest program. Circulation 1997 96:2849–2853.
28. Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. Circulation 1998 97:1429–1430.
29. Parakos JA: Cardiopulmonary Resuscitation, In: RS Irwin, FB Cerra, JM Rippe, Intensive Care Medicine 4th Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia. New York 1999, p: 283-313.
30. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. Resuscitation 2009 80:611–612.
- Pellis T, Kette F, Lovisa D, et al. Utility of pre-cordial thump for treatment of out of hospital cardiac arrest: a prospective study. Resuscitation 2009;80:17–23.
31. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation 2015 95:81–99.
32. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. Eur Heart J 1997 18;1231–1248.
33. Soar J, Foster J, Breitkreutz R. Fluid infusion during CPR and after ROSC—is it safe? Resuscitation 2009 80:1221–2.
34. Soar J, Nolan JP. Airway management in cardiopulmonary resuscitation. Curr Opin Crit Care. 2013 19:181-7.
35. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015 95:100–147.
36. Stiell IG, Wells GA, Field BJ, et al. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival through the inexpensive optimization of an existing defibrillation program: OPALS study phase II. Ontario Prehospital Advanced Life Support. JAMA 1999 281:1175–1181.

37. Stiell IG, Wells GA, DeMaio VJ, et al. Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support / defibrillation system: OPALS Study Phase I results. Ontario Prehospital Advanced Life Support. Ann Emerg Med 1999 33:44–50.
38. Stub D, Nehme Z, Bernard S, Lijovic M, Kaye DM, Smith K. Exploring which patients without return of spontaneous circulation following ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest should be transported to hospital? Resuscitation 2014 85:326–331.
39. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2007 73:29–39.
40. Tibballs J, Russell P. Reliability of pulse palpation by healthcare personnel to diagnose paediatric cardiac arrest. Resuscitation 2009 80:61–64.
41. Tortolani AJ, Risucci DA, Powell SR, Dixon R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation during asystole. Therapeutic factors associated with 24-hour survival. Chest 1989 96:622–626.
42. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation, 2015 95:148 – 201.
43. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. Circulation 1997 96;3308–13.
44. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. N Engl J Med 2000 343:1206–1209.
45. van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. BMJ 2003 327:1312.

46. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARREST). *Resuscitation* 2001; 50:273–2799.
47. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1713–20.
48. White RD, Bunch TJ, Hankins DG. Evolution of a community-wide early defibrillation programme experience over 13 years using police / fire personnel and paramedics as responders. *Resuscitation* 2005; 65:279–283.
49. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158–163.

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA NORMAL FLORA-MICROBIOTA ve KLİNİK YANSIMALARI

Dr. Suna Gedikoğlu

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

Minicanlılar yani mikroorganizmalar; bilinenleri yanında, bilinmeyeni de fazla olan, her zaman ve her yerde olmalarına karşın çıplak gözle göremediğimiz için zaman zaman yok sandığımız olağanüstü canlılardır. Dünyamızın en küçük canlıları olan mikroorganizmalar her yerde bulundukları, canlı ve cansız ortamlar ile çok yakın ilişkileri olduğu halde, sadece hastalık yaptıkları sanısı yaygındır. Oysaki onlar, dünyamız ve yaşamımız için mutlak gereklidir. Dünyamızın ilk canlıları olup, herhalde son canlıları da onlar olacaktır. Doğumun hemen ardından ilişkilerimiz başlamakta ve yaşam boyu da sürmektedir.

Dünya'mızda 13.7 milyar yıl önce sadece hidrojen, elektron, proton bulunduğu, atmosferin yaşam için uygun olmadığı, koşullar değişikçe ilk organik moleküllerin \approx 3.7 milyar yıl önce oluşmaya başladığı, DNA'nın meydana gelişisi ve bir zarla çevrelenmesi ile ilk tek hücreli canlıların var olduğu kabul edilmektedir. Zamanla, bakteri, arkebakteri (prokaryotlar) ve ökaryot olarak isimlendirilen temel

özellikleri farklı olan üç hücre grubu oluşmuştur.

Evrim sürecine bakıldığından; çok hücreli canlıların, yaşam süresi uzadıkça rekombinasyon olasılıkları azalmaktadır. Bu durum canlı türünün evrimsel olarak uyum yeteneğinin azalması anlamına gelir. Oysaki kısa yaşayan, çok yavru verenler evrimsel olarak en başarılı canlılar olarak kabul edilir. Bakteriler uyum yeteneği en yüksek olan canlılardır. Hızla çoğalırlar, değişik genetik aktarım mekanizmaları ile çevrelerindeki olumsuz koşullara süratle uyum sağlar ve bu özelliklerini yeni nesillerine aktarırlar.

Vücutumuzun dış ortamla ilişkisi olan deri ve mukoza ile kaplı bölgeleri daima başta bakteriler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar ile kaplıdır. En klasik tanımı ile; belirli bir yaşta, vücutun belirli bir bölgesinde yer alan, genellikle değişmeyen mikroorganizmalar grubu kalıcı florayı oluşturur. Çeşitli nedenler ile bozulması halinde süratle kendisini yeniler. Normal flora elemanları bulundukları bölgede hastalık oluşturmazlar. Geçici flora ise: yine belirli bir bölgede nonpatojen veya potansiyel patojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulur; saatler, günler, haftalarca kalabilen mikroorganizmalardan oluşur. Normal koşullarda ve sağlıklı bir kişide hastalık yapmazlar.

Alışlagelmiş olan “flora” kelimesi; bitkileri çağrıştırması nedeni ile, 2000’li yılların başlarında irdelenmeye başlanmış ve yerine latince kökenli [biot_’life’ (Oxford English Dictionary-OED)] “biota” sözcüğünün kullanılması uygun bulunmuştur. **Biota**; belirli bir bölgede, habitatta veya jeolojik periyotda bulunan hayvan ve bitkileri tanımlar. **Microbiota** ise belirli bir kişi, vücut bölgesi veya belirli bir lokalizasyondaki bakterilerin toplamını ifade eder. Diğer bir tanım olan mikrobiome, mikrobiota ile sıkılıkla karıştırılır.

Mikrobiome; belirli bir bölgede tanımlanmış olan

mikroorganizma ve genlerinin toplamıdır. Bu bağlamda önemli olan bir diğer terim olan **Metagenomics** ise; saptanmış olan total DNA'yı veya önemli bir markır olan 16S rRNA sonuçlarını kapsar. 16S rRNA evrim sırasında en az değişiklige uğramış olan kromozomal yapılardır. Woese (1987) tarafından tanımlamıştır. 16S rRNA ile tür düzeyinin üstünde benzerlik saptanabilir. O nedenle "imza sekansı" olarak da isimlendirilirler ve doğru tanı için önemlidir.

Mikrobiotayı oluşturan mikroorganizmaların yaşam koşullarında farklılıklar vardır. Konvansiyonel kültür yöntemleri ile saptanmaları; çok büyük maliyet, emek, bilgi, ekip gerektirir. Dolayısıyla, mikrobiotayı belirlemek, nelerden etkilendiği ve olası değişkenlikler ile sonuçlarını saptamada yetersiz kalınmaktadır. Son yıllarda özellikle moleküller yöntemlerdeki gelişmeler, araştırmacıları çok yönlü çalışmalara yönledirmiştir ve elde edilen bilgiler, insan mikrobiyotası hakkında bilinenlerin tartışımasına neden olmuştur. Tüm flora bölgeler için çalışmalar yapmakla beraber, en yoğun ve kapsamlı olanlar bağırsak mikrobiotası ile ilgilidir. Çünkü bakteri içeriği çok çeşitlidir, farklı işlevleri nedeniyle insan sağlığı için önemlidir. Dengesinin bozulması halinde çeşitli hastalıklar ile ilişkili oldukları düşünülerek, bağlantı kurulmaya çalışılmaktadır.

Bağırsaklar, en büyük mikrobiotaya sahiptir, zira mukozası açılmış olsa 400-600 metrekarelük bir alan oluşturur. Buna karşın, vücutumuzun dış yüzeyini oluşturan ve sindirim sistemi mukozası ile devam eden deri, yaklaşık 2 metrekare yer kaplar. Diğer flora bölgeler olan; burun, boğaz mukozası yaklaşık 1 metrekare, bronş mukozası 100 metrekare, ürogenital bölge mukozası yine yaklaşık olarak 1 metrekare alan kaplar. Tümü vücut savunması bakımından önemlidir. Ancak bağırsaklar kapladıkları alan, çeşitli işlevleri ve mikrobiyotası ile son yıllarda pek çok yönden ilgi odağı olmuştur.

Mikrobiota ile ilgili yapılan en kapsamlı çalışma İnsan Microbiome Projesi'dir (Human Microbiome Project-HMP). Başta ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) olmak üzere bir konsorsiyum tarafından yönetilen 173 milyon dolarlık bir projedir ve bu bağlamda pek çok bilgi elde edilmiştir. Proje kapsamında, sağlıklı erişkin 129 erkek, 113 kadının tüm floralı bölgelerinden, belirli aralarla 4788 örnek incelenmiş ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan genomundaki \approx 22.000 gene karşın, insanın sadece bağırsak mikrobiomunda 3.3 milyon anlamlı gen bulunmaktadır. Bir diğer ilginç bulgu, 2 insan arasında genom benzerliği %99.9 iken, aynı kişilerin barsak veya ellerindeki microbiome farkı, %80-90 kadar olabilmektedir.

İnsan mikrobiotasında; 10 trilyon insan hücresına karşı, 100 trilyon mikroorganizmanın yer aldığı kabul edilmektedir. Diğer bir deyişle; insanın %10 insan+%90 mikroorganizma hücresindenoluştugu söylenebilir. Kişilerin mikrobiotaları göreceli olarak sabittir. Kişiler arasındaki farklılıkların; mikroorganizmalarından kaynaklandığı, yani bazı özelliklerinin mikrobiotalarına bağlı olabileceği düşünülebilir. Tahminen; \approx 1000 bakteri türü insanı konak olarak seçebilir. Bakterilerin metabolik özelliklerini ilginçtir. Gerektiğinde kullanabildikleri, insandakinden 100 kat daha fazla sayıda metabolizma ile ilgili genlere sahiptirler. Mikroorganizmalar topluluğu, insanın gereksinim duyduğu metabolik aktivitelere; karbonhidrat, lipit, aminoasit metabolizmalarına katılarak katkı sağlar. İmmün sistem fonksiyonları, bağırsak bariyerine destek ve patojenlere karşı dirence rol oynarlar.

İnsanın mikroorganizmalar ile ilk karşılaşması; steril bir ortamda gelişen bebeğin doğumunun hemen ardından olur. Bebeğin dünyaya geldiğinde ilk karşılaşıştı φ mikroorganizmalar, doğum yöntemine göre farklılık gösterir. Normal vajinal doğum sırasında bebek öncelikle annenin vajinal florası, sezeryan ile doğumda ise cilt florası ile

karşılıdır. Buna ilave olarak; bebeğin, anne sütü veya hazır mama ile beslenme şekline de bağlı olarak mikrobiotalar farklı içerikler ile gelişir. İnsan Microbiome Projesi ve diğer pek çok çalışma, bu konuda önemli veriler ortaya koymuştur. Normal vajinal doğum, anne sütü ile beslenme ve ilk altı ayda antibiyotik kullanılmamış olması, en sağlıklı bağırsak florasının gelişimini sağlamakta, bağırsak mikrobiotasının oturması 2.5 yaş civarında olmaktadır.

Bağırsaklar, en büyük mikrobiotaya sahiptir. Sindirim sisteminin; farklı bölgeleri değişik kapsam ve miktarda mikroorganizma içerir. Bağırsakların yapısı ilginçtir. Bağırsaklar ve beyin, embriyonal olarak aynı doku kümesinden kaynaklanmaktadır. Enterik sinir sistemi, bağırsak duvarı içinde yer alan 500 milyon nörondan oluşur. Merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi; vagus siniri aracılığı ile sürekli iletişim halindedir. Bağırsak otonom yani özerk çalışır. Çeşitli transmitterler ve hormonları üretir. Duygu durumumuzla ilgili en önemli nörotransmitter olan serotoninin %80'i bağırsıklarda üretilmektedir. Beynin bağırsıklara gönderdiği sinyaller, bağırsakların beyne gönderdiği sinyallerin dokuzda biri kadardır. Bağırsaklar çevresel uyarıları hisseder ve verecek tepkileri belirler. Karın hisseder düşünür, hatırlar (karnımızdaki beyin H. Nazlikul). Bağırsaklar immün sistem üzerine de etkilidir. Bağırsak ile ilişkili lenfoid sistem (GALT) tüm bağırsak sistemi boyunca işlev görür.

Bağırsak özellikle de kolon mikrobiotası insan biyolojisi ve evolюyonunun anlaşılmasında çok yararlı bilgiler sağlamıştır. Milyonlarca yılda, vertebralılar ile mikroorganizmaların birlikte evrim geçirerek, özellikle bağırsağın uygun sıcaklık ve besin içeren stabil yapısı nedeniyle, belirli bir mikrobiotanın oluşturduğu düşünülmektedir.

Yeryüzünde bulunan bakterilerin çeşitliliği çok fazla olmakla beraber; iki önemli filum Bacteroidetes ve Firmicutes ile arkebakteri üyesi olan *Methanabrevibacter smithii* barsak florasının %90'ını, 400-500 farklı bakteriel spesies ise geri kalan florayı oluşturur.

Barsak bakterilerin genom kapasitesinin, insan genomundan çok fazla olup, mikrobial genlerin 3.3 milyon kadar oluşu nedeni ile, "unutulmuş organ veya superorganizm" olarak da isimlendirilirler. Barsak mikrobiotası, konak ile simbiyotik ilişki gösterir. Mikrobiota konağın fizyolojik, immünolojik, nutrisyonel özelliklerine katkı sağlar. Gastrointestinal sistem aynı zamanda vücut içi ve dışı arasında bir köprü görevi görür.

Mikroorganizma veya yabancı antijenlerin kolonizasyonu veya geçisi için rol oynayarak immün sisteme katkıda bulunur. Normal mikrobiyal flora bakteri ve antijenlerin bağırsaktan kan dolaşımına geçişini engeller. Bu durum enfeksiyon gelişmesini ve gıdalara karşı allerjik reaksiyonları önleyerek immün sisteme katkı sağlar.

Son yıllarda değişik hastalıkların gelişmesinde barsak disbiyozisinin önemli olduğu düşünülmektedir. Disbiyozis; stres, iklim, ruhsal nedenler, antibiyotik kullanımı, diyet değişiklikleri gibi çeşitli nedenler ile konak - mikroorganizma simbiyozunun bozulmasıdır. Normal koşullarda bağırsak mikrobiotasının oluşturduğu aktif sinyal molekülleri konak metabolizması ile etkileşim halindedir. Örneğin; bağırsak bakterileri tarafından liflerin (fiber) fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) oluşur. Bunların G proteine bağlı reseptörler (GPCRs) ile etkileşimi, enerji metabolizmasını düzenleyen periferik organ ve adipoz hücrelerinde insülin duyarlılığında etkili olur. Konak fizyolojisinde önemli görevi olan bu düzenin bozulması, bir seri olayı başlatabilir. Düşük düzeyli enflamasyon, fazla lipit birikimi, insülin

duyarlılığının kaybı ile metabolik sendrom gelişir. Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi metabolik bozukluklar başta olmak üzere; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, astım, atopik hastalıklar, enflamatuvardır barsak hastalığı, uyku apnesi, hatta otizm ile disbiyozis arasında ilişki kurulmaktadır. Ayrıca; sosyoekonomik koşullar, şehirleşme, yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler, iletişim araçlarının artması ve yoğun bilgi akışı, güventen ve doğadan kopuk yaşam gibi etmenler ile global bir epidemide gelen depresyon ve bazı mental bozuklukların da mikrobiota ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Obezite; enerji alım ve tüketimindeki dengesizlik sonucu, adipoz dokunun artması ile karakterizedir. Obezitenin başlaması, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olup, sonuçta hiperglisemi, hiper trigliseridemi, dislipidemi yani HDL düşük düzeyde olması ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar ile devam eder. Bu sayılanlardan en az üç tanesine klinik olarak tanı konulmuş ise, "metabolik sendrom" var demektir. Sonucunda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişir. Her ne kadar bu durum artmış adipoz dokuya bağlılsa da, vücut kitle indeksi düşük kişilerde de yüksek trigliserit düzeyleri ya da karaciğer yağlanması olabilmektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom diye bilmek için, klinik verilerde önemli olmaktadır.

Özetle; başta bağırsak olmak üzere, mikrobiota değişikleri insan sağlığı için olumsuz pek çok olaya neden olabilmektedir. O nedenle, mikrobiotanın korunması çok önemlidir. Son yıllarda mikrobiotaya katkı sağladığı düşüncesi ile, prebiyotik ve probiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinlikleri, kapsamları ve çeşitleri tartışmalıdır. İlaç olarak kabul edilmeyip, sağlığa katkı sağlayıcı maddeler olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel gıdamız yoğurt önemli bir kaynaktır.

Prebiyotikler

Prebiyotik tanımı 20 yıl kadar önce bir grup bileşik için kullanılmıştır. Prebiyotikler; bağırsak mikrobiotasının içerik ve/ veya kompozisyonuna katkı sağlayan maddelerdir. Konağın gastrik asit ve enzimleri tarafından hidrolize edilmemeli veya absorbe olmamalıdır. Konak için yararlı olan bakterinin çoğalmasını selektif olarak stimüle etmelidir. Yani konağın lehine olarak mikrobiyotayı etkilemelidir. Örneğin; fruktooligosakkarit (FOS), inülin, galaktooligosakkarit (GOS) *Lactobacillus* ve/ veya *Bifidobacterium* spp. için zenginleştirme sağlar.

Probiyotikler

Yaşam için anlamındadır. Uygun miktarlarda kullanıldığında, konağın sağlığına katkı sağladığı kabul edilen canlı mikroorganizmalardır. Ölüm mikroorganizmalar, ürünleri veya herhangi bir bölümü bu grupta yer almaz. Kullanım amacı; bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonunu güçlendirmek, bağırsak mukozasına yabancı bakterilerin yapışmasını azaltmak, çoğalmalarını engellemek, bağırsak pH'sını düşürmek, bağılıklık sistemini uyarmak, bağırsak peristalsizmini uyarmaktır.

Probiyotiklerin çoğunluğu bakteridir. Sağlıklı florada yer alırlar. En sık kullanılanlar; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Bunların dışında; *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* (yanlış olarak; *Lactobacillus* sporogenes olarak isimlendirilmiştir), *Propionibacterium*, *Saccharomyces* kullanılabilmektedir.

Genus, species, suş düzeyinde idantifiye edilmiş olmalıdır. Species idantifikasiyonunda DNA-DNA hibridizasyon altın standarttır. konfirmasyonunda 16S rRNA tanımı önemlidir ve kullanılmalıdır. Kullanılan suşlar uluslararası kültür

kolleksiyonlarında yer almalıdır. Zararlı bakterilere karşı antimikrobial maddeler üretebilmelidir. Nonpatojenik olmalıdır. Aktarılabilir antibiyotik direnç genleri taşımamalıdır. Gıda ile kullanılmaya uygun olmalıdır. Mukozaya tutunabilmeli ve zarar vermemelidir. Mide asidi ve safra ya dirençli olmalıdır. Bağırsak veya vajene kolonize olabilmelidir. Sağlık için etkinliği klinik olarak test edilmiş olmalıdır. En azından, faz 2 çalışması yapılmış olmalıdır. Tercihen bağımsız bir kuruluş tarafından sonuçlar onaylanmalıdır. Hazırlık ve saklanma aşamasında stabil olmalıdır. Tüm bu özelliklere sahip olduğu düşünülen ürünlerin hangisi olduğu, hangi amaca yönelik olarak kullanılabileceği iyi irdelemelidir. Zira piyasada pek çok çeşit ve fiyatta ürün bulunmakta, eczanede satıldığı gibi internet üzerinden dahi sağlanabilmektedir. Bu konularda kullanıcının bilgilendirilmesi yaralı olur.

KAYNAKLAR

1. Demirsoy A. Evrim; Atom altı parçacıkta insana türlerin görkemli yolculuğu. 1. Basım, Asi kitap 2017.
2. Nazlikul H. Duygusal beyin: Bağırsak. 11. Basım, Destek yayınları 2016.
3. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016;4:68.
4. Hill C, Scott K, Klaenhammer TR, et al. Probiotic nomenclature matters. *Gut Microbes*. 2016;7:1.
5. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125:926.
6. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part I. *Gut pathogens*. 2013;5:5.
7. Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data

- Generation Working Group. Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. PLoS One. 2012;6:e39315.
- 8. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature. 2012;486:215.
 - 9. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell. 2006;124:837.
 - 10. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinical. Nat. Rev. Gastroenterol. hepatol. 2012;9:312.
 - 11. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, t al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity and metabolic disease. Genome Medicine. 2016;8:42.
 - 12. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Expert consensus document. Nat. Rev. Gastroenterol. hepatol. 2014;12:507.

BEL AĞRILARI

Doç. Dr. Şüheda Özçakır

UÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Bel ağrısı dünyada önde gelen disabilite nedenidir (1). Doğrudan ve dolaylı maliyetleri açısından bakıldığından da önemli bir ekonomik yük oluşturur (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bel ağrılı bir hastanın ortalama yıllık doğrudan maliyeti 1080 TL iken, iş gücü kaybı ile açıklanan dolaylı maliyeti 5511TL ile 5 kat daha fazla bulunmuştur (3). Birinci basamak başvuru tanıları arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (4).

Yaşam boyu prevalansı %80'in üzerindedir (5). Risk faktörleri arasında eşlik eden komorbidite varlığı, psikolojik faktörler, işe ilgili faktörler, yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, sigara gibi sorunlar sayılabilir (6, 7). Bel ağrısı 6 haftadan kısa ise akut, 6 haftadan uzun ise kronik bel ağrısı olarak tanımlanabilir. Altta yatan patolojiye göre omurga dışı sorunlar (ör: böbrek taşı), omurgayı tutan ciddi sorunlar (ör: enfeksiyon, malinite), radiküler ağrı ya da nörojenik kladikasyon ve nonspesifik bel ağrısıdır. Nonspesifik bel ağrısı bilinen spesifik bir patolojiye bağlanamayan bel ağrısını tanımlamak için kullanılır ve birinci basamak başvurularına bel ağrılarının %90'ını oluşturur. Tüm bel ağruları içinde ciddi spinal hastalıklara ait bel ağrısı %1 ve radiküler ya da

Bel Ağrıları

nörojenik kladikasyo ile birlikte olan bel ağrısı da olguların %5-10'unu oluşturur (8). Altta yatan ciddi spinal hastalık varlığını düşündüren klinik bulgular "kırmızı bayraklar" olarak bilinir. Ciddi travma, ateş, kanser, HIV öyküsü, steroid kullanımı, kauda ekina sendromuna ait sfinkter bozukluğu ya da eyer tarzı anestezi, yaygın nörolojik bulgu varlığı ve 65 yaş üstü ilk ağrı epizodu altta yatan ciddi bir sorun olabileceğini akla getirmelidir.

Bel ağrılı hastanın değerlendirmesi muayene odasına girdiği anda başlar. Hastanın duruşu, yürüyüşü ve yüz ifadesi ağrının kaynağı ve şiddeti hakkında fikir verir. İyi bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene tanı için genellikle yeterlidir. Anamnezde ağrının ne zaman ve nasıl başladığı, başlatan bir neden olup olmadığı, sabah tutukluğu ya da gece ağrısı varlığı, ateş halsizlik gibi konstitüsyonel semptomların varlığı, ağrıyi azaltan ve artıran nedenler, eşlik eden nörolojik yakınmalar, varsa uygulanan tedavinin sonuçları sorulmalıdır. Muayene inspeksiyonla başlar. Ayaktaki hastaya arkadan ve yandan bakılarak lomber lordoz, torakal kifoz değerlendirilir, skolyoz varlığı kaydedilir.

Duruştaki asimetri, killanma artışı gibi cilt bulguları incelenir. Palpasyonda kemik çıkıntılar, sakroiliyak eklemler, paravertebral kaslar duyarlılık açısından değerlendirilir. Hareket açıklığının kısıtlı ve / veya ağrılı olup olmadığı fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyonlar yaptrılarak test edilir. Hangi hareketlerde ağrı ortaya çıktıgı ve varsa yayılım yönü kaydedilir. Hastanın muayenesine sırtüstü yatırılarak devam edilir.

Diz ekstansiyonda iken yapılan "düz bacak kaldırma testi" nin pozitifliği (20-70 derece arasında belden bacak arkasına ve diz altına yayılan ağrı varlığı) siyatik sinirin disk hernisi gibi bası yaratan bir patoloji nedeniyle irritasyonunu

düşündürür. Yalnızca uyluk arkasında hissedilen ve çoğunlukla hamstring kaslarındaki gerginliğe bağlı ortaya çıkan lokal ağrı bununla karıştırılmamalıdır. Bel ağrılı bir hastanın alt ekstremite nörolojik muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Duyusal ve motor muayene, derin tendon refleksleri değerlendirilir (Tablo 1, sayfa 107) ve patolojik refleks varlığı test edilir. Sırtüstü değerlendirme olanlığı olmayan hastalarda proksimal kasların kuvveti için çömelme kalkma, distal kaslar için topukta ve parmak ucunda yürüme manevraları yaptırılabilir. Kalça ekleminin hareket açılığı muayenesi ile kalça ekleminden kaynaklanan ağrı dışlanmasıdır. Kladikasyo yakınması olan hastalarda vasküler nedenleri dışlamak için nabızların palpasyonu önem taşır.

Görüntüleme ve kan tetkiki nonspesifik bel ağrılı hastalarda gereklidir. Ülkemiz, MR tetkiki isteme oranlarına bakıldığında OECD ülkeleri arasında ilk sırada yer almaktadır. 2008-2013 yılları arasında bu sayıda 2.5 kat artış gözlenmektedir (9). Bel ağrılı hasta takibinde de görüntüleme gerekliliği konusunda hekimlerin biraz daha duyarlı olmaları gerekmektedir.

Ciddi spinal hastalığa bağlı olduğu düşünülen bel ağrısı varlığında görüntüleme öncelik taşır, hatta kauda ekina şüphesinde acil tanı ve tedavi gereklidir. Ciddi nörolojik defisitin eşlik etmediği radikülopati ya da spinal stenoz tanılarında da başlangıçta tedaviyi değiştirmeyeceği için görüntüleme önerilmez. Bel ağrısı tanıları, ilişkili semptomlar, görüntüleme ve tetkik önerileri Tablo 2, sayfa 108'de özetlenmiştir (10).

Nonspesifik bel ağrısının tedavisinde öncelikle konservatif olanlar, konservatif olanların içinde de ilaç dışı tedaviler tercih edilir. 2016 yılı İngiltere kaynaklı NICE rehberine (11) ve 2017 yılı Amerika kaynaklı ACP rehberine (12) göre akut ve kronik bel ağrısı tedavisinde yatak istirahatı değil aktif olmak önerilir. Medikal tedavide parasetamol ve sistemik

Bel Ağrıları

kortikosteroidler etkili olmadığı için önerilmezken NSAI ilaçlar hem akut hem kronik ağrıda öncelikle tercih edilir.

Akut ağrıda ayrıca kas gevşetici ilaçlar da tedaviye eklenebilir. İlaç kullanımı hastanın komorbid hastalıkları dikkate alınarak mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir. Fizik tedavi yöntemleri öncelikle tercih edilir. Akut ağrıda sıcak ve manuel terapi gibi fizik tedavi yöntemleri, kronik ağrıda çeşitli egzersiz tiplerinin yanında psikolojik yaklaşımalar etkili bulunmuştur.

Girişimsel yaklaşılardan transforaminal epidural steroid enjeksiyonları radiküler ağrı yakınması olan akut hastalara önerilebilir. Kronik ağrılı hastada cerrahi önerilmezken enjeksiyon yalnızca medial dal bloguna yanıt veren hastalarda yapılacak faset eklem radyo frekans uygulamaları ile sınırlı tutulmuştur. İki rehberin önerileri doğrultusunda hazırlanan tedavi şeması Şekil 1, sayfa 110'da gösterilmiştir.

Özet olarak, bel ağrısının %90'ı spesifik bir tanıya bağlı değildir (nonspesifik) ve ek tetkik gerektirmez. Hastaların bel ağrısı ve прогноз ile ilgili bilgilendirilmeleri tedavinin önemli bir parçasıdır. Çoğu hasta tedavi ile ya da tedavisiz kısa sürede iyileşir. İstirahat çoğu zaman gereksiz olup aktif olmak önerilir.

Farmakolojik olmayan tedaviler öncelikle tercih edilmelidir (fizik tedavi, egzersiz, multidisipliner yaklaşım gibi). İlaçlardan NSAI ve kas gevşeticiler etkili olup, uygun hastaya kısa süreli kullanılabilir. Parasetamol, sistemik kortikosteroidler önerilmemektedir. Hastalar tedavi etkinliği açısından izlenmeli, şiddetlenen ağrı, ilerleyen nörolojik defisit, işe dönememe gibi durumlarda tanı ve tedavi açısından gözden geçirilmelidir. Cerrahi konservatif tedaviye yanıt vermeyen radiküler ağrısı olan ve bununla uyumlu görüntüleme bulgusu olan hastalarda tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet2015 Aug 22;386(9995):743-800.
2. Dieleman JL, Baral R, Birger M, Bui AL, Bulchis A, Chapin A, Hamavid H, Horst C, Johnson EK, Joseph J, Lavado R, Lomsadze L, Reynolds A, Squires E, Campbell M, DeCenso B, Dicker D, Flaxman AD, Gabert R, Highfill T, Naghavi M, Nightingale N, Templin T, Tobias MI, Vos T, Murray CJ. US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996-2013. JAMA2016 Dec 27;316(24):2627-46.
3. Icagasioglu A, Yumusakhuylu Y, Ketenci A, Toraman NF, Karatas GK, Kuru O, Kirazli Y, Capaci K, Eriman E, Haliloglu S. Burden of Chronic Low Back Pain in the Turkish Population. Turk Fiz Tip Rehab D2015 Mar;61(1):58-64.
4. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med2001 Feb 1;344(5):363-70.
5. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. J Spinal Disord2000 Jun;13(3):205-17.
6. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. Neuromodulation2014 Oct;17 Suppl 2:3-10.
7. Capkin E, Karkucak M, Cakirbay H, Topbas M, Karaca A, Kose MM, Gokmen F. The prevalence and risk factors of low back pain in the eastern Black Sea region of Turkey. J Back Musculoskelet2015;28(4):783-7.
8. Traeger A, Buchbinder R, Harris I, Maher C. Diagnosis and management of low-back pain in primary care. CMAJ2017 Nov 13;189(45):E1386-E95.
9. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Publishing.

Bel Ağrıları

10. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. Med Clin North Am 2016 Jan;100(1):169- 81.
11. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. BMJ 2017 Jan 6;356:i6748.
12. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017 Apr 4;166(7):514-30.

Tablo 1: Sık etkilenen spinal kökler ve kauda ekina tutlumunda alt ekstremite nörolojik muayenesi

Kök	Refleks	Duyu	Motor	En sık etkilenen düzey
L4	Patella	Kuris mediali	Diz ekstansiyonu ve ayakbileği dorsifleksiyonu	L3-4
L5	-	Kuris laterali	Ayak başparmak dorsifleksiyonu	L4-5
S1	Aşıl	Ayak laterali ve tabanı	Ayakbileği ve parmaklar plantar fleksiyonu	L5-S1
Kauda Ekina	-	Perianal bölge	Eksternal anal sfinkter	Çok düzeyli olabilir

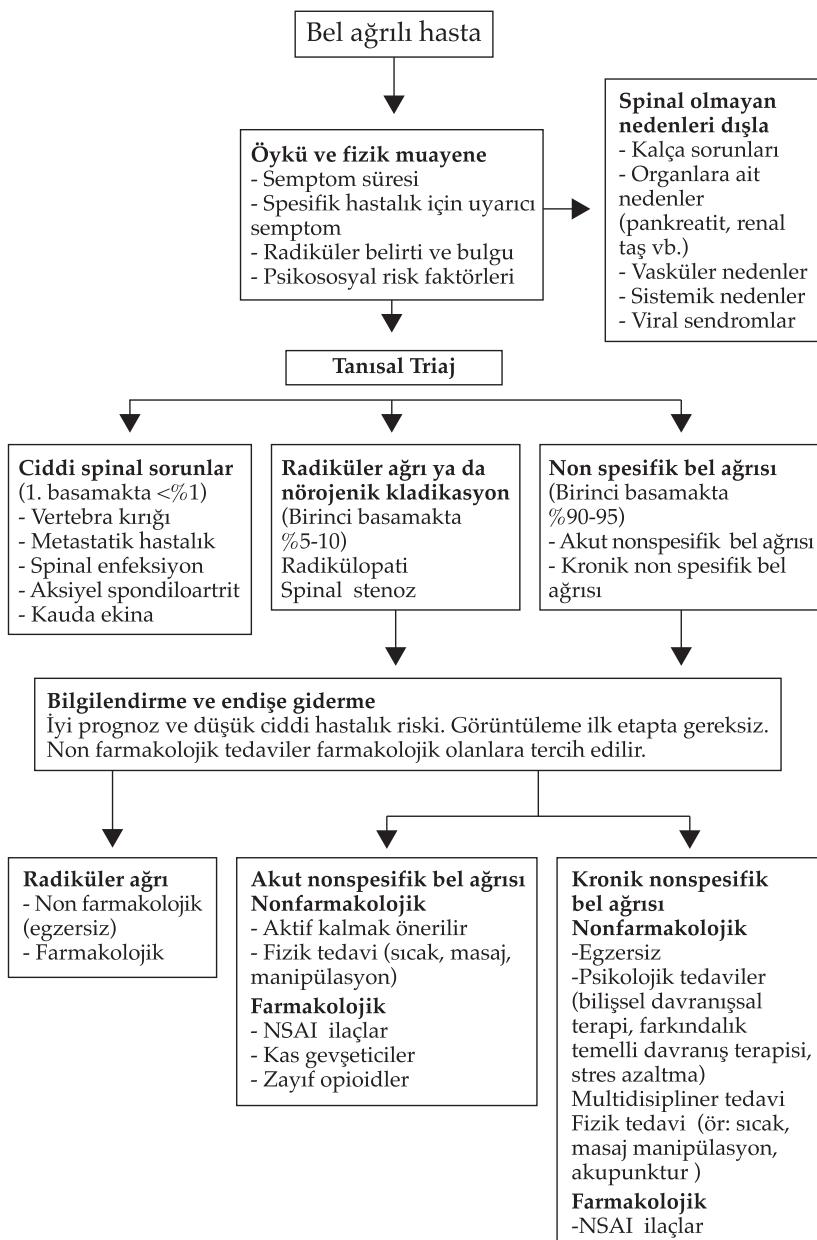
Tablo 2: Bel ağrısı nedenleri, klinik özellikler, önerilen görüntüleme ve tanışal testler (10)

Etiyoloji	Temel Özellikler	Görüntüleme	Ek tetkik
Kas zorlanması (Müsküler strain)	Belde ağrı ve spazm Gluteal ya da uyluk ardına yayılabilir Aktivite ve öne eğilmekle artar	Yok	Yok
Disk hernisi	Belden başlayıp dermatomal olarak bacağa yayılan ağrı Oturmakla artar, ayakta daha rahat Motor ve duyusal yakınmalar eşlik edebilir	Semptom süresi bir aydan uzun ya da şiddetli / ilerleyici ise MR	Yok
Lomber Spondiloz	Yayın bel ağrısı, aktivite ile artar	Semptom süresi <1 ay ise düz röntgen	Yok
Nörojenik kladikasyon ile birlikte spinal stenoz	Bacağa yayılan bel ağrısı ekstansiyon ve ayakta durma ile artar fleksiyon ve oturma ile azalır. Motor / duyusal değişiklikler eşlik edebilir.	Semptom süresi bir aydan uzun ya da şiddetli / ilerleyici ise MR	Yok
Spondilolistezis	Tek ya da çift taraflı bacağa yayılan ağrı Fleksiyon ve ekstansiyonda artar Motor / duyusal değişiklikler eşlik edebilir	Semptom süresi bir aydan uzun ya da şiddetli / ilerleyici ise düz röntgen	Yok
Ankilozan Spondilit	Genç erkeklerde daha sık Sabah tutukluğu Bel ağrısı kalçalara doğru yayılır Aktivite ile azalır	AP pelvis grafi	ESR, CRP, HLA-B27

Bel Ağrıları

Etiyoloji	Temel Özellikler	Görüntüleme	Ek tetkik
Enfeksiyon: Epidural abse, osteomyelit	Sinsi başlangıçlı, artan ağrı, gece ağrısı, konstitüsyonel semptomlar, yeni geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, radikülopati ya da motor duyusal değişiklikler eşlik edebilir.	Düz röntgen ve MR	CBC, ESR, CRP
Malignite	Yeni başlayan bel ağrısı ile birlikte kanser öyküsü varlığı. Açıklanamayan kilo kayıbı, Yaşı >50 Radikülopati ya da motor duyusal değişiklikler eşlik edebilir.	Düz röntgen ve MR	CBC, ESR, CRP, PTH, TSH, TIT, protein elektrofo- rezi
Kauda Ekina Sendromu	İdrar retansiyonu ya da fekal inkontinans Rektal tonusun azalması Eyer tipi anestezi Kuvvet kaybı eşlik edebilir.	MR	Yok
Kompres- yon fraktürü	Osteoporoz öyküsü, kortikosteroid kullanımı, ileri yaş.	Düz röntgen	Osteoporoz tetkik
Travma	Travmanın şiddetine göre farklılık gösteren muayene bulguları.	Düz röntgen, BT, MR	Yok

Şekil 1: Güncel rehberlere göre tanı ve tedavi yaklaşımları



NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR: TIBBİ BESLENME

Prof. Dr. Mehmet Cansev

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tibbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Özet

Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar günümüzde milyonlarca insanı etkileyen multifaktöriyel, ilerleyici ve ölümle sonuçlanan amansız hastalıklardır. Bu hastalıkların kesin tedavisi bulunmamakta ancak ilerleme sürecini yavaşlatan ve hastanın yaşam kalitesini arttırmayı amaçlayan bazı medikasyonlar hali hazırda kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan bu ilaçların en büyük handikapı ise kronik kullanımda ciddi yan etkilerinin bulunmasıdır. Bu hastalıkların nedeni henüz tam olarak anlaşılamadığından nedene yönelik tedavi yaklaşımıları geliştirilememektedir. Ancak bilinen fizyopatolojileri hedef alınarak uzun vadede yan etki profili düşük yeni yaklaşılmlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yakın zamanlı çalışmalarda bu hastalıkların fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen sinaps kaybı ve sinaptik yetersizlik hedef alınmış ve fosfolipid ön maddeleriyle beslenme takviyesi yaklaşımı denenerek yeni sinapsların oluşumunun indüklenmesi sağlanmıştır. Bu yaklaşımın yeni sinaps oluşumunu tetiklediği biyokimyasal, farmakolojik, moleküller biyolojik ve histolojik yöntemlerle kanıtlanarak deney hayvanlarının öğrenme

ve hafıza fonksiyonlarının arttığı ve nörodejeneratif koşullarda beyin hasarının iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Takiben Alzheimer hastalarında yapılan klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanan bu yaklaşım günümüzde dişyanın birçok ülkesinde Alzheimer hastalarına reçete edilen ve yan etki profili çok düşük bir tedavi haline gelmiştir.

Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar sinir hücrelerinin ilerleyici dejenerasyonu ve/veya ölümü ile karakterize tedavisi olmayan durumlardır. Alzheimer, Parkinson, Huntington, Friedreich Ataksisi veya Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) nörodejeneratif hastalıkların önemli örnekleridir. Sinir sisteminde tutulumun yerine bağlı olarak bilişsel ve/veya motor fonksiyonlar etkilenir. Bilişsel bozukluklar ve demans nörodejeneratif hastalıkların belirti ve bulguları arasında hatırlı sayılır bir ağırlığa sahiptir. Demansın en sık nedeni olduğundan Alzheimer hastalığı bu kategorinin onde gelen hastalıklarındandır.

Alzheimer hastalığı multifaktöriyel ve ilerleyici bir demans nedenidir. Hastaların %5'inde ailesel geçiş bulunurken %95'inde hastalık sebebi bilinmeyen bir şekilde kendiliğinden ortaya çıkar ve prodromal Alzheimer olarak adlandırılır. Ailesel tipi daha genç yaşlarda görülse de Alzheimer bir yaşlılık hastalığıdır ve genel olarak 65 yaşından üzerindeki popülasyonda gözlenir.

Yıllık insidansı 65 yaşta %0.3 iken 90 yaş ve üzerinde %6.9'a yükselmektedir. Yakın zamanda yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz raporuna göre 2010 yılında dünya genelinde 35.6 milyon civarında olan demans vakalarının her 20 yılda bir iki katına çıkarak 2030'da 65.7 milyon ve 2050'de 115.4 milyona ulaşması beklenmektedir (Prince ve ark., 2013).

Alzheimer hastalığı klinik olarak hafıza kaybı, konuşma bozukluğu, karar verme yetisinin bozulması ve ileri dönemlerde nöropsikiyatrik semptomlar (agresyon, psikoz, vs.) ile kendini gösterir. Alzheimer hastalığının tanısı bazı nöropsikiyatrik testler ve kan veya beyin omurilik sıvısında (BOS) analiz edilen bazı biyobelirteçler ışığında konabilse de, kesin tanıya post-mortem beyin otopsisinde amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar gibi patolojik oluşumların tespit edilmesi ile varılır.

Etiyopatogenezde rol oynadığı düşünülen faktörlerden amiloid plaklar hücre dışı beta-amiloid proteinin birikimleri iken nörofibriller yumaklar ise hücre içinde tau proteininin anormal fosforilasyonu ve yanlış katlanması şeklinde ortaya çıkar. Bunlara ilaveten nöroinflamasyon, oksidatif stres, genetik mutasyonlar, kolinerjik disfonksiyon, eksitotoksiste ve sinaps kaybı/ sinaptik disfonksiyon diğer etiyopatogenetik faktörler arasında sayılabilir.

Alzheimer hastalığının kesin tedavisi henüz bulunmamaktadır. Bu durumun en önemli sebebi hastalığın nedeninin tam olarak bilinmemesidir. Bu yüzden bilinen etiyopatogenetik faktörlerin hedeflenmesi ile hastalara kısmen yardımcı olabilen medikasyonlar geliştirilmiştir. Bu anlamda dünyanın farklı ülkelerinde çeşitli yaklaşımlar denense de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (Food and Drug Administration; FDA) onayladığı sadece dört ilaç bulunmaktadır: bunlardan üç tanesi (donepezil, rivastigmin, galantamin) kolinesteraz inhibitörü grubunda olup hafif-orta şiddetli hastalıkta endikedir, bir tanesi (memantin) ise N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonist olup orta-ağır şiddetli Alzheimer'da kullanılır. Kolinesteraz inhibitörleri etiyopatogenetik faktörlerden kolinerjik disfonksiyonu hedefleyerek sinaptik aralıkta bulunan asetilkolin miktarını artırmak suretiyle etki gösterir. Memantin ise NMDA reseptörlerini bloke ederek

glutamaterjik eksitotoksisiteyi önler.

Günümüzde kullanılan FDA onaylı bu ilaçlar hastanın bilişsel fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatma ve yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir. Ancak etkinlikleri günden güne azaldığından özellikle ileri dönemde hastalarda doz artırımı ya da kombinasyonla başvurulan yöntemlerdir. Bu ilaçlar vücutta yabancı kimyasallar olduğundan kronik kullanımında çok sayıda ve ciddi yan etkilere neden olurlar. Uzun dönemde kolinesteraz inhibitörü kullanımının iştah ve kilo kaybı, insomni, kas krampları, güçsüzlük, tremor, bulantı-kusma ve diyare gibi yan etkileri ortaya çıkar. Memantin ise yüz ve ekstremitelerde şişlikler, görme bulanıklığı, yorgunluk, sinirlilik, başağrısı, kulak dolgunluğu ve çarpıntı gibi yan etkilere neden olur. Bütün bu yan etkiler hastanın hayat kalitesini düşürdüğü gibi ilaca uyumunu da azaltır ve tedavinin başarısını olumsuz yönde etkiler. Bu nedenlerden dolayı tedavide kullanılabilen yan etki profili düşük farklı yaklaşılara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etiyopatogenetik faktörler içinde bulunan sinaps kaybı ve sinaptik disfonksiyonun hedeflenmesi bu tür bir avantaja sahip yeni bir yaklaşım izin vermektedir. Bu yaklaşımın adı "Tıbbi Beslenme" tedavisidir. Yakın zamanda yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda membran fosfolipid ön maddeleriyle yapılan beslenme takviyesinin beyinde yeni sinapsların oluşmasını sağlayarak Alzheimer hastalığının özellikle erken döneminde ortaya çıkan sinaps kaybını kompanse ettiği ve hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatarak yaşam kalitelerini artırdığı gösterilmiştir. Bu araştırmalarda kullanılan tıbbi gıdanın içeriği tamamen endojen (vücutta bulunan) maddelerden olduğu için de bahsi edilen tıbbi beslenme ürününün yan etkileri hemen hemen yok denecek kadar azdır.

Bu derleme, erken dönemde Alzheimer hastalığında fayda

sağlaması için yakın zamanda dünyanın birçok ülkesinde hekim reçetesi ile kullanılmaya başlanan, yeni sinaps oluşumunu teşvik ederek patogenezde rol oynayan sinaps kaybı ve sinaptik yetersizliği hedefleyen ve içeriği tamamen endojen bileşiklerden oluşan bir tıbbi beslenme ürününün bilimsel temellerini açıklamak üzere kaleme alınmıştır.

Alzheimer Patogenezinde Sinaps Kaybının Rolü

Sinaps kaybı ve sinaptik disfonksiyon belki de Alzheimer hastalığına yönelik araştırmalarda amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar kadar ilgi görmeyen ancak en az bu faktörler kadar önem arz eden patogenetik unsurlardır. Fakat sinaps kaybının azalmış bilişsel fonksiyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bundan en az 30 yıl öncesine kadar gitmektedir. Doksanlı yılların başlarında yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarında kortikal sinaptik dansitesinin azalmış olduğu (Scheff ve ark., 1990) ve frontal korteksteki sinaps kaybının bilişsel fonksiyon bozukluğu ile direkt ilişkili olduğu (DeKosky ve Scheff, 1990) gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda bilişsel fonksiyon bozukluğunun beyindeki plak yoğunluğu veya kolin asetiltransferaz (ChAT) miktarı ile ilişkisi bulunmadığı bildirilmiştir (DeKosky ve Scheff, 1990).

Farklı bir laboratuvara yapılan bir diğer çalışmada da benzer verilere ulaşılmasını takiben şu sonuca varılmıştır: "Alzheimer araştırmacıları nöron ölümü ve apoptoz üzerinde yoğunlaşmış iken, bunların hiçbirini klinik resmi karakterize eden bilişsel değişikliklerin göstergesi değildir. Hücre sayımına kıyasla neokortikal sinapsların kaybı bilişsel bozuklukla çok daha anlamlı şekilde korelemdir ve sinaps kaybı nöron ölümünden daha erken ve daha şiddetli biçimde ortaya çıkar" (Terry ve ark., 1991).

Daha yakın zamanlarda yapılan benzer çalışmalar (Scheff

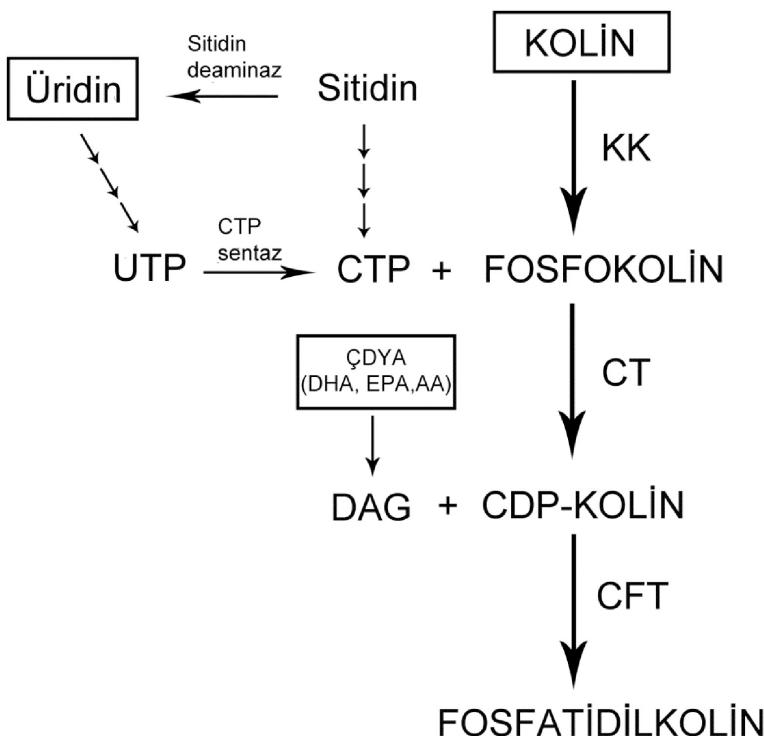
ve ark., 2006; 2007) Alzheimer hastalığında sinaptik kaybının önemli bir patogenetik faktör olduğunu kanıtlamıştır. Bütün bu çalışmalara göre sinaps kaybı, Alzheimer hastalarında bilişsel test performansının direkt ve erken yapısal belirtecidir ve bilişsel bozukluklarla amiloid plaklar/nörofibriler yumaklar/nöron kaybının derecesine göre çok daha anlamlı ölçüde ilişkilidir.

Sinapslar ve Yeni Sinaps Oluşumunun Biyokimyasal Temelleri

Sinapslar, nöronlar arasındaki iletişimini sağlayan yapılardır ve temel olarak nöronal membranlardan oluşurlar. Alzheimer hastalığındaki sinaptik kayıplar bu membranların yapısının değişmesinden ya da dejenerasyondan ileri gelir (Nitsch ve ark., 1992). Membranlar lipid yapısında olduğundan sinaptik fonksiyonun korunması için nöronlarda uygun membran lipid homeostazının sağlanması gereklidir.

Nöronal membranların lipid yapısının büyük kısmı fosfolipidlerden meydana gelirken glikolipidler ve kolesterol daha küçük bir kısmı oluşturur. Membran fosfolipidlerinin de önemli bir kısmını fosfatidilkolin (PC) ve fosfatidiletanolamin (PE) oluşturur. Bu iki major membran fosfolipidi Kennedy yoluğu (Şekil 1) adı verilen biyokimyasal bir mekanizma ile sentezlenir (Kennedy ve Weiss, 1956).

Kennedy yoluğunda bulunan kolin, üridin ve çoklu doymamış yağ asitleri (polyunsaturated fatty acids; PUFA) gibi bileşikler vücutumuzda endojen olarak bulundukları gibi besinlerle de alınabilirler. Bu yolağın önemli bir özelliği de reaksiyon basamaklarının tamamının doyurulabilir enzimler tarafından gerçekleştirilmesidir (Wurtman ve ark., 2009). Böylece reaksiyon için daha fazla ön madde sağlandığında reaksiyon basamağının sonunda daha fazla ürün ortaya çıkar.



Şekil 1: Kennedy yolu ile fosfatidilkolin sentezi. Kısaltmalar: CTP, sitidin trifosfat; ÇDYA, çoklu doymamış yağ asitleri; DHA, dokozahexaenoik asit; EPA, eikozapentaenoik asit; AA, araşidonik asit; DAG, diaçigliseroł; KK, kolin kinaz; CT, CTP:fosfokolin sitidiltransferaz; CFT, CDP-kolin-1,2-diaçigliseroł kolinfosfotransferaz.

Bu bilgilere dayanarak yeni sinaptik membranların oluşumu için şu şekilde bir hipotez kurulabilir: "membran fosfolipid sentezinde görev alan ön maddelerin vücutta daha fazla alınması ile daha fazla nöronal membran sentezlenmesi ve miktarı artan nöronal membranların yeni sinapsların yapımı için kullanılması mümkündür".

Bu hipotezin gerçekliği ileriki bölümlerde anlatılan çalışmalarla ispatlanmıştır ve bunlara detaylı olarak değinilecektir. Buna ilaveten, farklı bir bakış açısıyla tersten giderek hipotezi kanıtlayan bulgular da yakın zamanlı çalışmalarında elde edilmiştir. Örneğin, lipidomik yaklaşımıyla yapılan bir biyobelirteç çalışmasında, bilişsel fonksiyonları normal olan yaşlı bireylerin plazmalarında bazı fosfolipidlerin düşük düzeylerde bulunmasının bu bireylerin 2-3 yıl içinde hafif bilişsel bozukluk veya Alzheimer hastalığına ilerleme olasılığını %90 keskinlik ile öngörebildiği ortaya çıkmıştır (Mapstone ve ark., 2014). Buna ilaveten, fosfolipid sentezinde kullanılan besin içeriklerinin kan dolaşımındaki ve BOS'taki düzeylerinin hem hafif bilişsel bozukluk hem de Alzheimer hastalığında düşük olduğu gösterilmiştir (van Wijk ve ark., 2017).

Fosfolipid Ön Maddeleri İçeren Besin Takviyesi ile Yapılan Deneysel Çalışmalar

Bu çalışmalar ilk önce *in vitro* ve *in vivo* koşullarda üridin'in akut uygulaması ile fosfatidilkolin sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta ortaya çıkan CDP-kolin miktarının ne şekilde değiştiğini inceleyen çalışmalar olmuştur. Tek doz üridin uygulaması *in vitro* nöronal kültürlerde (Richardson ve ark., 2003) ve deney hayvanlarının beyinde (Cansev ve ark., 2005) CDP-kolin miktarını artırmıştır. Bu bulgular tek doz üridin uygulaması ile beyinde fosfolipid sentezinin artabileceğini ancak fosfolipid miktarının bu uygulamadan etkilenmediğini göstermiştir. Takip eden çalışmalarda üridin ile birlikte diğer ön maddelerin kombine edilerek kronik süreçte deney hayvanlarına besin takviyesi şeklinde uygulanması sonucu beyinde fosfolipid miktarlarının arttığı gösterilmiştir (Wurtman ve ark., 2006). Bu çalışmada aynı zamanda beyinde artan fosfolipidlerin sinaptik membran yapımında kullanıldığı moleküler biyolojik yöntemlerle belirlenmiştir. Sinaptik membran miktarındaki artışın yeni

sinapsların yapımıyla sonuçlanıp sonuçlanmadığını inceleyen bir başka çalışmada da bu tedavinin sinapsın bir komponenti olan dendritik dikenlerin (dendritic spine) beynin hipokampüs bölgesinde birim alana düşen sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Sakamoto ve ark., 2007).

Fosfolipid ön maddelerini içeren besin takviyesinin deney hayvanlarında yeni sinapsların oluşumunu teşvik ettiğine dair biyokimyasal, moleküler biyolojik ve morfolojik kanıtların yanı sıra öğrenme ve bellek gibi fonksiyonel parametreler de incelenmiş ve bu yaklaşımın deney hayvanlarının bilişsel fonksiyonlarını geliştirdiği gözlenmiştir (Holguin ve ark., 2008a; 2008b).

Tüm bu çalışmalarda elde edilen verilerin Alzheimer hastlığı gibi bir durum için uygulanabilirliğinin olması için bu yaklaşımın etkinliğinin sinaps kaybıyla karakterize olan deneysel bir nörodejenerasyon modelinde de gösterilmesi gerekmektedir. Ancak Alzheimer hastlığının tüm evrelerini doğru bir şekilde yansıtan deneysel bir model bulunmamaktadır. Var olan modellerin hemen tamamı deney hayvanlarında genetik mutasyonlarla oluşturulmuştur ve hastaların sadece %5'lik bir kısmını yansımaktadır (Drummond ve Wisniewski, 2017).

Geri kalan %95'lik prodromal Alzheimer hastlığını yansıtan bir deneysel model henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle striatum'daki dopaminerjik terminallerin 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile hasarlanması dayanan ve bu şekilde striatal dopaminerjik sinaps kaybını taklit eden deneysel Parkinson modeli kullanılmıştır (Cansev ve ark., 2008).

Fosfolipid ön maddelerini içeren besin takviyesinin kronik uygulaması deneysel Parkinson modelinde striatal fosfolipid miktarını, tirozin hidroksilaz aktivitesini, dopamin düzeylerini ve sinaptik proteinlerin miktarlarını artırarak

deney hayvanlarında striatal hasarın derecesine dair davranışsal bir gösterge olan d-amfetamin'in indüklediği rotasyon davranışını azaltmıştır (Cansev ve ark., 2008).

Fosfolipid Ön Maddeleri İçeren Besin Takviyesi ile Yapılan Klinik Araştırmalar

Bu tedavi yaklaşımı üstteki deneylerden sonra besin içeriğine fosfolipid sentez basamaklarında görevli bazı kofaktörler ve vitaminler eklenmek suretiyle Fortasyn Connect® adı verilerek patentlenmiş (Tablo 1) ve takiben Souvenaid® müstahzar adı ile Alzheimer hastaları üzerinde denenmeye başlanmıştır.

Tablo 1. Fortasyn Connect® besinsel kompozisyonu
(Scheltens ve ark., 2010)

İçerik	Günlük Doz Başına Miktar
Eikozapentaenoik Asit (EPA)	300 mg
Dokozahexaenoik Asit (DHA)	1200 mg
Fosfolipidler	106 mg
Kolin	400 mg
Üridin monofosfat (UMP)	625 mg
Vitamin E (alfa-tokoferol)	40 mg
Vitamin C	80 mg
Selenyum	60 µg
Vitamin B12	3 µg
Vitamin B6	1 mg
Folik Asit	400 µg

İlk yapılan randomize, çift-kör kontrollü kavram kanıtlama (proof-of-concept) araştırmasına ilk kez tanı konan ve daha önce başka bir medikasyon almayan erken dönem 225 Alzheimer hastası dahil edilmiştir (Scheltens ve ark., 2010). On iki hafta boyunca bu tedaviyi alan hastalarda gecikmiş sözel hatırlama (delayed verbal recall) testiyle hafıza fonksiyonunun kontrollere göre iyileştiği ortaya konmuştur (Scheltens ve ark., 2010).

Bu ilk çalışmanın sonuçlarını doğrulamak ve genişletmek üzere daha sonra erken dönem Alzheimer hastaları üzerinde 24 haftalık randomize, kontrollü, çift-kör, paralel grup, çok merkezli bir klinik araştırma daha yapılmıştır (Souvenir II çalışması). Bu çalışmada primer çıktı olarak incelenen Nöropsikolojik Test Baterisi (Neuropsychological Test Battery; NTB) Z skoru ilacı kullanan hastalarda kontrollere göre anlamlı ölçüde artarken elektroensefalografi (EEG) verileri aktif gruptaki nöronal iletişimde arttığı gösterilmiştir (Scheltens ve ark., 2012). Souvenir II çalışmasına katılan gönüllülerden elde edilen EEG kayıtları daha sonra grafik teorisine göre yeniden değerlendirildiğinde Souvenaid'in beyin ağlarının organizasyonunu koruduğu ve beyindeki iletişim ağlarının ilerleyici yıkımını önlediğini ortaya çıkarmıştır (de Waal ve ark., 2014).

Ardından hafif-orta şiddette hastalığa sahip olan Alzheimer hastalarında 24 hafta boyunca normal tedavilerine ek olarak Souvenaid kullanılması suretiyle dizayn edilen S-Connect çalışmasında anlamlı bir etki gösterilememiştir (Shah ve ark., 2013).

Son olarak, ilacı üreten firma ile hiçbir ilişkisi bulunmayan araştırmacıların yürüttüğü ve Avrupa Birliği fonları tarafından desteklenen son klinik araştırmadır (LipiDiDiet çalışması) ise prodromal Alzheimer hastalığı tanısı ile takip edilen hastalara 24 ay süre ile verilen Souvenaid hastalardaki

bilişsel bozulmayı ve hipokampal atrofiyi azaltma eğilimi göstermiştir (Soininen ve ark., 2017). Bu çalışmanın ilk 24 aylık verileri yayınlanmış olmakla beraber bu derlemenin yazıldığı tarihlerde klinik araştırma devam etmektedir ve daha uzun vadeli sonuçların ileriki yıllarda yayınlanması beklenmektedir.

Sonuç olarak, fosfolipid ön maddelerinin ve bazı vitaminin ve kofaktörlerin kombine edilmesi suretiyle kronik olarak kullanılan besin takviyesi tedavisinin deney hayvanlarında sinaps yapımını artırmakta ve öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Bu yaklaşım nörodejeneratif bir durum olan deneyel Parkinson hasarını da azaltmaktadır. Alzheimer hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarında da beyindeki sinaptik ağlar arasındaki iletişimini kuvvetlendirerek öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını geliştirdiği ve hastaların hipokampal atrofilerini azalttığı gözlenmiştir. Bu yaklaşım Alzheimer hastalarına reçete edilen ve yan etki profili çok düşük bir tedavi olarak günümüzde dünyanın birçok ülkesinde kullanılır hale gelmiştir.

KAYNAKLAR

- Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res.* 2005 Oct 5;1058(1-2):101-8.
- Cansev M, Ulus IH, Wang L, Maher TJ, Wurtman RJ. Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 2008 Nov;62(3):206-9.
- DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol.* 1990 May;27(5):457-64.

- de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wieggers RL, Kamphuis PJ, Scheltens P, Maestú F, van Straaten EC. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014 Jan; 27:9(1):e86558.
- Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017 Feb;133(2):155-175.
- Holguin S, Huang Y, Liu J, Wurtman R. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behav Brain Res.* 2008a Aug 5;191(1):11-6.
- Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J.* 2008b Nov;22(11):3938-46
- Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem.* 1956 Sep;222(1):193-214.
- Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, Hall WJ, Fisher SG, Peterson DR, Haley JM, Nazar MD, Rich SA, Berlau DJ, Peltz CB, Tan MT, Kawas CH, Federoff HJ. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med.* 2014 Apr;20(4):415-8.
- Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, Slack BE, Growdon JH, Wurtman RJ. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Mar 1;89(5):1671-5.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):63-75.e2.
- Richardson UI, Watkins CJ, Pierre C, Ulus IH, Wurtman RJ. Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or

- ytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Brain Res.* 2003 May 9;971(2):161-7.
- Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res.* 2007 Nov 28;1182:50-9.
- Scheff SW, DeKosky ST, Price DA. Quantitative assessment of cortical synaptic density in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1990 Jan-Feb;11(1):29-37.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2006 Oct;27(10):1372-84.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007 May 1;68(18):1501-8.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010 Jan;6(1):1-10.e1.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wiegers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):225-36.
- Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, Rappaport SA, Quinn JF, Wiegers RL, Scheltens P, Bennett DA. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Nov 26;5(6):59.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, Hartmann T; LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multinutrient in

- people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):965-975.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol. 1991 Oct;30(4):572-80.
- van Wijk N, Slot RER, Duits FH, Strik M, Biesheuvel E, Sijben JWC, Blankenstein MA, Bierau J, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE. Nutrients required for phospholipid synthesis are lower in blood and cerebrospinal fluid in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. Alzheimers Dement (Amst). 2017 May 16;8:139-146.
- Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, Watkins CJ, Wang L, Marzloff G. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. Brain Res. 2006 May 9;1088(1):83-92.
- Wurtman RJ, Cansev M, Ulus IH (2009) Choline and its products acetylcholine and phosphatidylcholine. In: Neural Lipids, Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Lajtha A (ed.), Vol: 8, Part: 4, Chapter: 2, pp. 443-501, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

GERİATRİK PSİKIATRİ'DE ALZHEIMER HASTALIĞI VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

ÖNSÖZ

Gerontolojik yönden; Psikoloji ve Tıp Bilimleri alanlarında yaklaşık yüzyıldır bilimsel yaklaşım ile gözlemler, incelemeler, klinik ve laboratuar araştırmaları yapılmaktadır.

Geriatric dönemin en önemli alanlarından biri Geriatric psikiyatridir. Geriyatrik psikiyatrinin ise en önemli alanlarının başında Alzheimer hastalığı gelmektedir. Her ne kadar Alois Alzheimer tarafından, Alzheimer hastalığının anatomopatolojik bulguları olarak Amiloid Plaklar ve Nörofibriler Yumaklar gösterildi ise de, yüzyılı aşkın bir süredir bu hastalığın nedeninin sırrı çözülememiştir ve tedavisi de heniüz yoktur.

Sırrı hala çözülememiş olan bu hastalığın uzun yıllar içinde, preklinik ve klinik dönemdeki ilerleyişini izleyebilmek için son yıllarda geliştirilen biyolojik göstergeler ve görüntüleme yöntemleri bize umit vermektedir.

Daha preklinik dönemde iken ilerleyişini durduracak ilaçları

geliştirmenin yolları aranmaktadır."Hastalığın Gidişatını Değiştiren Tedaviler" (Disease Modifying Treatments) yöntemi ile nöron kaybının ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ya da önlenmesi mümkün olacak gibi görünmektedir. (Budson & Solomon, 2012; Craig-Shapiro vd., 2010).

Epigenetik ve diğer risk faktörlerinin önlemlerini alarak Alzheimer Hastalığını önlemenin, ya da geciktirmenin mümkün olabileceği son yıllarda bilimsel araştırmalar ile gösterilmiştir.

Geriatrik Psikiyatrinin Tanımı ve Tarihçesi

Gerontoloji, yunanca geron=yaşlı ve logos=bilim sözcüklerinden türetilmiş olup "Yaşlı ya da Yaşlanma Bilimi" anlamına gelir. Gerontoloji, yaşlanmanın biyolojik, psikolojik, sosyal gelişimini, tarihsel ve kültürel boyutlarını inceleyen/araştıran görece genç bir bilim dalıdır. Almanca konuşulan ülkelerde ilk olarak 1933 yılında, 20. Yüzyılın onde gelen psikologlarından Charlotte Malachowski Bühler, "Der menschliche Lebenslauf als psychologisches Problem" başlığı ile çok geniş bir araştırma yayımladı. Bu araştırmada 200 bilim adamı, tekniker, sanatkar ve politikacının hayat hikayeleri analiz edilmiş ve Viyana'da ki yaşlılar evinde yaşayanların anamnezleri değerlendirilmiştir (Bühler, 1933).

Almanya'da 1938 yılında, fizyolog Emil Abderhalden ile hekim Max Bürger tarafından, "Zeitschrift für Altersforschung" adı altında ilk "Yaşlı Araştırmaları Dergisi" yayınlanmaya başlamıştır. Aynı zamanda Max Bürger, Leipzig'de "Deutsche Gesellschaft für Altersforschung" adı ile "Alman Yaşlı Araştırmaları Derneği" kurmuştur. Bir yıl sonra derneğin adı "Deutsche Gesellschaft für Alternsforschung" (Alman Yaşlanma Araştırmaları Derneği) olarak değiştirilmiştir. Böylece bu dernek, geriatrlar tarafından oluşturulan, yaşlılık araştırmalarında, tıp oryantasyonlu ilk gerontolojik dernek olmuştur. Bugün,

Prof. Dr. Bilgen Taneli

1991'den bu yana Almanya'da Max Bürger'in kurduğu derneğin devamı sayılabilcek olan, "Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie" (DGGG; Alman Gerontoloji ve Geriatri Derneği) adlı bir dernek aktif olarak faaliyetlerini sürdürmektedir.

Geriatri sözünü ilk olarak, bir hekim olan Ignatz Leo Nascher, 1914 yılında yayımladığı kitapta kullanmıştır (*Geriatrics: The disease of old age and their treatment*). G Geriatri, ileri yaşlarda görülen birçok hastalığı içerir (Multimorbidite); bu nedenle de birçok tıp dalını kapsayan, disiplinler arası (interdisipliner) özelliğe sahiptir. Örneğin; Halk Sağlığı, Aile Hekimliği, İç Hastalıkları, Nöroloji ya da Psikiyatri Uzmanlıklarından sonra, üst uzmanlık dalı olarak, "Geriatri" alanında özelleşilebilmektedir.

"Geriatri, yaşlanan insanların bedensel ve ruhsal hastalıklarının tanısı ve tedavileri ile ilgili bir tıp dalı" olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, psikiyatri ile ilgili olarak, "Gerontopsikiyatri", "Geropsikiyatri" ya da "Geriatric Psikiyatri" terimleri kullanılmaktadır. Ayrıca, ileri yaşlarda gelişen tüm hastalıklar/problems (iç hastalıkları, nöroloji, ortopedi ve diğer hastalıklarla psikolojik ve sosyal problemler) Geriatri bilim dalının kapsamına girer.

Her ne kadar Gerontoloji, yaşlanmanın daha çok psiko-sosyal yönü ile, Geriatri ise, bir bütün olarak biyo-psiko-sosyal yönü ile ilgilenecektir olsa da tanımlamaların da anlaşıldığı gibi birçok yönden birbiri ile örtüşmektedir. Bu nedenle, Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsünün (National Institute on Aging; NIA), yaşlılarda sağlık ve hastalıkları araştırmak amacıyla kurulmuş olan, Geriatri ve Klinik Gerontoloji Bölümü bulunmaktadır. (Division of Geriatrics and Clinical Gerontology; NIA). Örneğin, ileri yaşların giderek artan bir hastalığı olan Alzheimer Hastalığı, biyo-psiko-sosyal yönü ile gerek hastanın ve gerekse toplumun

çok yönlü büyük bir sorunu olarak, hem geriatriinin hem de gerontolojinin ortak ilgi alanı içine girmektedir.

Demanslar ve Alzheimer Hastalığı

Demans Nedir?

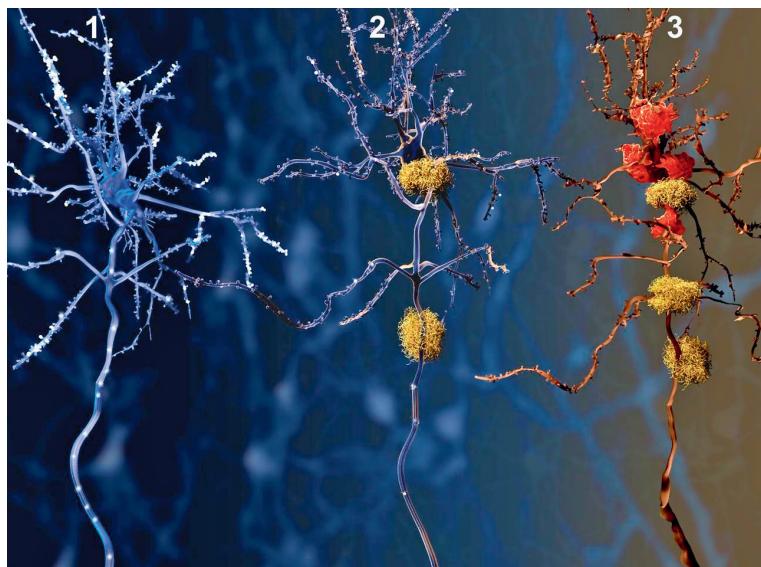
Kısaca tanımlayacak olursak demans, kognitif (bilişsel) yetiler, yargılama, muhakeme (akıl yürütme) ve iç görüş kaybı ile karakterize, genel olarak yaşlı nüfusun hastalığı olan ve çok farklı nedenler ile ortaya çıkabilen bir sendromdur.

Kognitif (bilişsel) fonksiyonlar dendiğinde, geniş anlamda; dikkat, algı, hafıza, öğrenme ve düşünme becerileridir.

Alzheimer Hastalığı (AH)

Tüm demansların yaklaşık %60-70'ini oluşturan AH:

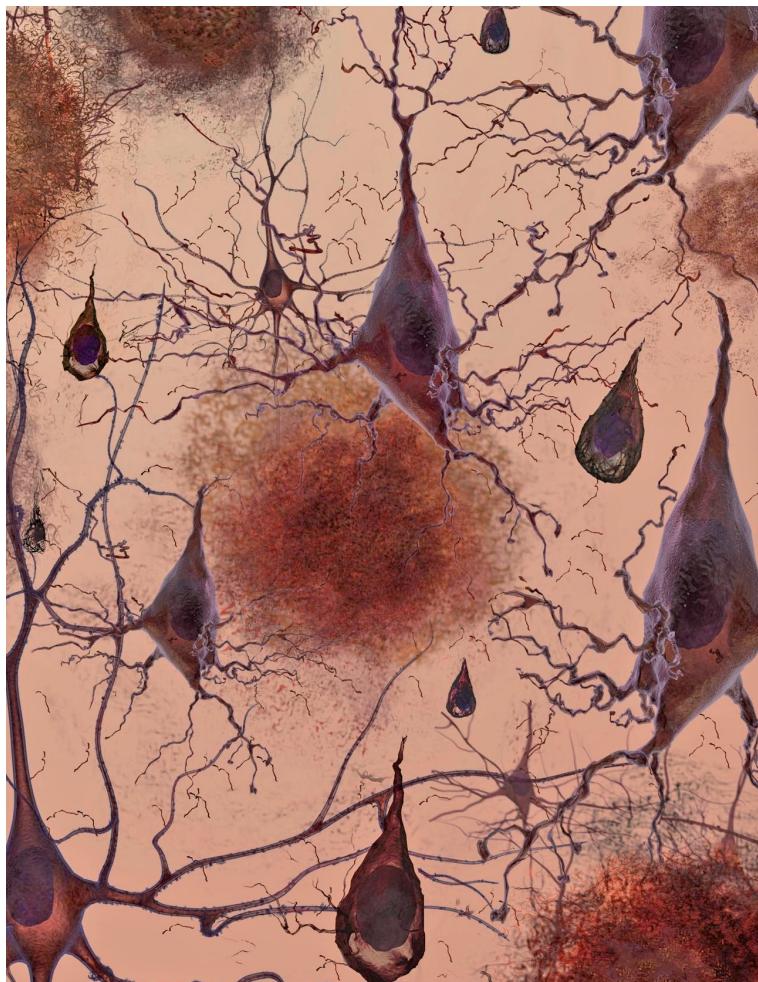
- Beyin dokusunun incelenmesi ile saptanabilen nörobiyolojik değişiklikleri (nöronların içinde yumakların, dışında plakların oluşması ve biyolojik göstergelerin (biomarkers) gelişmesi) olan (bkz. Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3),
- Kognitif işlevlerde bozulma ile kendini gösteren,
- Dejeneratif, ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan bir demans türüdür.
- Sinsi başlayıp uzun yıllar içinde gittikçe artan bellek kaybı,
- Günlük yaşam aktivitelerindeki giderek artan beceriksizlik,
- Davranış ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterizedir.



Şekil 1: Nöronlar

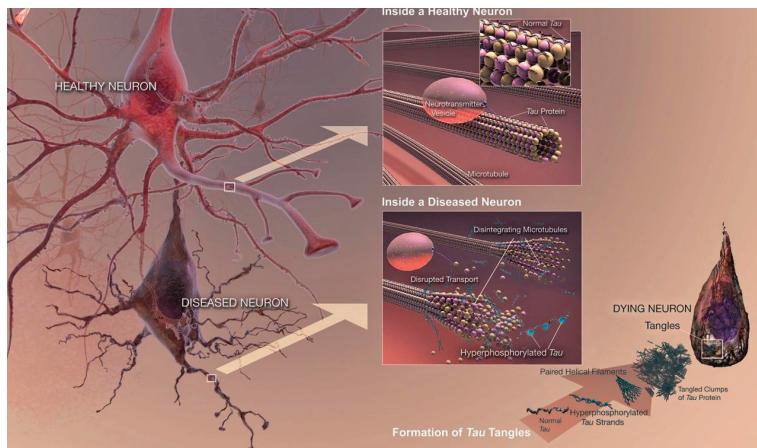
(Kaynak: www.gereports.com/brain-changes-signal-alzheimers-20-years-before-symptoms-appear/)

1. Sağlıklı nöron
2. Amiloid plak ile nöron (sarı)
3. Mikroglia hücreleri tarafından yok edilen ölü nöron (kırmızı)



Şekil 2: Hücreler arası bağlantıların kaybolması

(Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health,
www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images)



Şekil 3: Sağlıklı ve hastalıklı nöronlar. Tau yumaklarının oluşması.

(Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health,
www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images)

Alzheimer Hastalığının başlıca klinik belirtileri

En erken belirtisi bellek kaybıdır. Lisan, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünce ve yargılama bozulma, kişilik/davranış değişikliği ve psikiyatrik bozukluklar, günlük yaşam aktiviteleri ve kendine bakım yetersizliği ile gelişerek son evrede fizik işlevler tamamen kaybolur.

Davranış ve Psikiyatrik Bozukluklar

- Paranoid ve diğer hezeyanlar,
- Halüsinasyonlar (varsanılar),
- Aktivite bozuklukları,
- Agresyon,
- Diurnal (gece-gündüz) ritminin bozulması,
- Affektif bozukluk,
- Anksiyete ve fobiler,

Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA)

Erken evrede, araçsal (instrumental) GYA

- Alışveriş,
- Yemek hazırlama,
- Günlük ev işleri,
- Nakil araçlarını kullanma,
- Para kontrolü,
- Telefon kullanma,
- Kişisel yazışmaları yürütme,
- Durumları ve açıklamaları kavrama,
- Ev gereçlerini kullanma,
- Hobileri, boş zaman aktivitelerini gerçekleştirmeye.

Geç evrede, Temel GYA

- Giyinme,
- Öz bakım,
- Banyo yapma,
- Yemek yeme, yürüme

Alzheimer Hastalığının Tarihçesi ve Gelişmesi

Dr. Alois Alzheimer, bugün "Alzheimer Hastalığı" olarak bilinen hastalığın klinik ve anatomo-patolojik bulgularını ilk olarak tanımlayan kişidir. Alois Alzheimer, 14 Haziran 1864 tarihinde, Almanya'da Würzburg şehrinin yakınlarındaki küçük bir kasabada, Markbreit'de doğdu. 19 Aralık 1915 yılında Breslau (Bu günde adı Wroclaw, Polonya) şehrinde kalp hastalığından öldü. Alois Alzheimer, tip eğitimi Berlin'de başladı, Tübingen ve Würzburg'da sürdürdü ve 1887 yılında Tıp Doktoru unvanını aldı (Kircher & Wormstall, 1996). 1888 Aralık ayında da Frankfurt şehrindeki Akıl Hastaları ve Epileptiklerin yatırıldığı bir sağlık kuruluşunda (Staetische Anstalt für Irre und Epileptische) asistan olarak çalışmaya başladı. Aynı zamanda, burada psikiyatri ve nöropatoloji eğitimi de başladi.

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Meslek olarak Tıp Doktoru ve Psikiyatrist olan Dr. Alzheimer, Nöropatoloji alanında da özelleşmiştir (Zilka & Novak, 2006).

Frankfurt'ta çalıştığı kurumda, 1901 yılında, Dr. Alois Alzheimer'in dikkatini çeken 51 yaşındaki Auguste Deter adlı hastasının ilk belirtisi, kocasını paranoid düzeyde aşırı kıskanmasıydı. Bu durum kısa sürede bellek bozukluğunu, zaman ve mekan yönelik bozukluğunu (disorientation), birinin kendisini öldüreceği ya da cinsel tacize uğrayacağı şüpheleri ve işitme halüsinasyonları ile hızla gelişti. İnkontinans ile birlikte yatalak oldu ve 4,5 yıl gibi kısa bir sürede öldü.

Dr. Alzheimer, hastası Auguste D.'nin ölümünden sonra, beyin korteksinde saptadığı bulguları (Kortikal nöronların dejenerasyonu sonucu gelişen, nöronların içindeki yumaklar ve dışında oluşan plaklar), 4 Kasım 1906'da Almanya Tübingen'de bilimsel bir toplantıda sundu. Ne var ki, meslektaşlarından beklediği ilgiyi göremedi.

1907 yılında "Beyin Kabuğunun Kendine Özgü Bir Hastalığı" (*Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*) adı ile "Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medicin" dergisinde yayımlanmıştır (Alzheimer, 1907)

Münih Psikiyatri Kliniği Direktörü Prof. Dr. Emil Kraepelin, 1910 yılında yayınladığı kitabında ilk olarak "Alzheimer Hastalığı" adını kullandı. Fakat bu isim meslektaşları arasında benimsenmedi, bilim çevrelerinde büyük bir ilgi görmedi, Kraepelin de bir daha kullanmadı. Ne yazık ki Dr. Alois Alzheimer, 1915 yılında 51 yaşında olduğu zaman bu buluşunun zaferini yaşayamadı. Yüz yıl sonra bu hastalığın, 21. Yüz Yılın önemli hastalıklarından biri olacağını ne kendi ne de çevresindekiler göremedi.

Epidemiyolojisi

Bugün biliyoruz ki Alzheimer Hastalığı, en sık görülen demans türü olup tüm dünyada giderek artan fakat sebebi hala tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Genel olarak demans, özel olarak Alzheimer Hastalığı, genellikle yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülen ve çok yavaş olarak gelişerek bedenen ve ruhen yıpratıcı olan bir hastalıktır. Dünya çapında bir yaşılanma olgusu ile karşı karşıya olmamız nedeniyle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin hepsinde görülen Alzheimer Hastalığı, giderek büyüyen bir sağlık ve aynı zamanda sosyo-ekonomik sorundur. Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri ortaya çıkmazdan onlarca yıl önce, beyindeki dejenerasyonun 30'lu, 40'lı yaşlarda başladığı tahmin edilmektedir.

Hastalığın preklinik dönemi olan bu sessiz dönemde değişik interaktif sistemler, yollar ve moleküller mekanizmalar gelişir (Hampel vd. 2011)

Prevalansı ve İnsidansı

“Dünya Alzheimer Raporu 2015, Demansın Küresel Etkisi: Yaygınlık, İnsidans, Maliyet ve Eğilim Analizi” (The World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends) raporunda belirtildiğine göre; 2015 yılında, tüm dünyada 46.8 milyon olan demans hastasının, 2030 yılında 74.7 milyon, 2050 yılında da 131.5 milyon olacağı tahmin edilmektedir (Prince vd. 2015).

Demans prevalansının, tüm dünyada böyle patlamasının nedeni toplumun yaşılanmasıdır. 2006 yılında dünya nüfusunun % 8'i, yani 500 milyon kişi, 65 yaşın üzerinde iken, 2030 yılında %13 'ünün 65 yaşın üzerinde olacağı tahmin edilmekte. Gelişmekte olan ülkelerdeki yaşlı nüfusun

Prof. Dr. Bilgen Taneli

artışının dramatik şekilde bir patlama göstererek %140 artacağı, buna karşın bu artışın gelişmiş ülkelerde %51 olacağı tahmin edilmekte (Why Population Aging Matters. A Global Perspective, 2007). Yaşlı nüfusun bu artışı ile birlikte Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar da artmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından, en sık görülen Alzheimer tipi demansın, tüm demansların yaklaşık % 60-70' ini oluşturduğu belirtilmekte (Barker vd. 2002; Lobo vd. 2000). Türkiye'de de tüm dünyadaki gelişmelere paralel olarak hızlı bir nüfus artışı dikkati çekmektedir. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2014 yılı verilerine göre Türkiye'de 65 yaş üzeri nüfus 2013 yılında 5.878.603 iken, 2023 yılında 10.144.719, 2050 yılında 19.484.836 ve 2075 yılında 24.072.343 olacağı öngörlüyor. Bu rakamların genel nüfusa oranları ise, 2013 yılında %7.69 iken, 2023 yılında %12.04; 2050 yılında % 20.84 ve 2075 yılında % 27.67 olacak.

Türkiye 'de 65 yaş üzerindeki bu artısta dikkati çeken bir diğer önemli özellik de, 80 yaş üzeri nüfusun da hızla artmasıdır. 2013 yılında %1.54 iken; 2023 yılında %3.58, 2050 yılında %5.23 ve 2075 yılında %9.58 olacak.

Türkiye'de ki bu nüfus artışından kolayca görüleceği gibi, bugün yaklaşık 450.000 olan Alzheimer hasta sayısı da hızla artarak 2075 yılında yaklaşık 2-2,5 milyonu bulacak demektir.

Alzheimer Hastalığı için en önemli risk faktörü yaştır. Bu konuda yapılan çalışmalara göre, 65 yaşından 90 yaşına doğru gidildikçe her 5-6 yılda bir, Alzheimer Hastalarının insidansı yaklaşık ikiye katlanmaktadır (Ziegler-Graham, Brookmeyer, Johnson, & Arrighi, 2008). 90 yaşın üzerine çıktııkça insidans da katlanarak artmaya devam eder. Bir diğer çalışmada, insidans; 90-94 yaş arası yılda %12,7; 95-99 yaşlarında yılda %21,2 ve 100 yaş üzerinde yılda %40,7 olarak bulunmuştur. İnsidansın ikiye katlanma zamanı 5,5 yıl olarak hesaplanmıştır (Corrada, Brookmeyer,

Paganini_Hill, Berlau, & Kawas, 2010).

Tüm dünyadaki demans vakalarının bu derece yoğun olması ve giderek artması, biyo-psiko-sosyal sorun olmasının yanı sıra, bütün hükümetler ve sağlık kuruluşları için büyük bir ekonomik sorun olmaktadır. 2010 yılında, tüm dünyadaki demans hastaları için 604 Milyar Amerikan Doları harcanmıştır. En büyük dünya şirketlerinin yıllık gelirleri 300-400 Milyar Amerikan dolarıdır. Bir ülkenin bütçesi ile karşılaşacak olursak, demans hastalarının bakım yükü, örneğin dünyadaki 18. Büyük ekonomi olan Türkiye ekonomisine eşit olmaktadır. (Wimo & Prince, 2010)

Fratiglioni ve arkadaşlarının yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında prevalans ve insidanslarda ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklar bulunduğu gösterilmiştir (Laura Fratiglioni, De Ronchi, & Agüero-Torres, 1999). Bu farklar genetik ve/veya çevresel faktörlere ya da araştırmalardaki metodolojik farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Örneğin;

Prevalans	60-64 yaşları için, her 100 kişide 0,3-1,0 90+ yaşlar için, her 100 kişide 42,3-68,3
İnsidans	60-64 yaşları için, her 1000 kişide 0,8-4,0 90+ yaşlar için, her 1000 kişide 49,8-135,7

Risk Faktörleri

Risk faktörleri kişinin kendine özeldir; yaşam tarzı, çevre ve genetik geçmişinin bir hastalığa yakalanma olasılığına katkıda bulunmasıdır. Risk faktörleri kendi başına hastalık sebebi değildir. Risk faktörleri, Alzheimer Hastalığının gelişmesini artıracak bir ihtimalin göstergesidir fakat kesinlik ifade etmez. Bununla beraber, bilinen risk faktörlerinin bir kişide hastalık geliştirmede öneminin olmadığı ya da az olduğu demek de değildir.

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Bazı risk faktörleri değiştirilebilir özelliktedir (örneğin: sigara içmek, yüksek tansiyon); diğer bazı risk faktörleri ise değiştirilemez (örneğin: Yaş, genetik yapı).

Değiştirilemez risk faktörleri ve Genetik

Aile anamnesi ve genetik özellikler

Alzheimer Hastalığı çoğunlukla ailevi olmayıp “sporadik” olarak tanımlanır. Az olarak görülen Alzheimer Hastaları ise herediter / kalıtımsal ya da “ailevi” özelliktedir.

Yaş

Daha önce belirtildiği gibi yaş ilerledikçe, özellikle 65 yaşından sonra Alzheimer Hastalığının görme sıklığı giderek artmaktadır. Yaş, Alzheimer Hastalığı için en güçlü risk faktörü olmakla beraber, yaşılanmanın normal bir parçası değildir. Yani, yaşılanan insanların çoğu Alzheimer olacak demek değildir. Bazı genç kişilerde, 40'lı, 50'li yaşlarda hastalık başlayabilir. Bu nedenle de, hastalığın genç (erken) başlangıçlı formu tanısı konur. Bu vakalar, genellikle Kalıtımsal / Ailevi Alzheimer Hastalığı özelliğinde olan vakalardır.

Ailevi Alzheimer Hastalığı

Ailevi Alzheimer hastaları, tüm Alzheimer hastalarının %5'inden azdır ve genel olarak 65 yaşın altında görülür. Bu formdaki hastalık, ailelerde devam eder. Eğer bir kişide ailevi Alzheimer Hastalığı varsa, kız ya da erkek çocuklardan her birinin, hastalığa neden olan herediter gene sahip olma riski ve Alzheimer Hastalığının gelişmesi olasılığı yüksektir.

Ailevi Alzheimer Hastalığı, spesifik genlerdeki değişim ile ebeveynden doğrudan çocuğa geçer.

Şu ana kadar üç adet ailevi Alzheimer Hastalığı riski olan gen bulunmuştur. Presenilin 1 (PS1), Presenilin 2 (PS2) ,

Amyloid Precursor Protein (APP).

Her hücre çekirdeğinde genetik özelliklerini taşıyan DNA'da (Deoksiribonukleik asid), 23'ü anneden, 23'ü de babadan aktarılan genleri taşıyan X ve Y Kromozomları olmak üzere 46 Kromozom bulunur. 21., 14. ve 1. Kromozomlardaki mutasyonlar, anormal proteinlerin gelişmesine neden olurlar. 21. Kromozomdaki mutasyon anormal APP genine, 14. Kromozomdaki mutasyon, anormal PS1 genine, 1. Kromozomdaki mutasyon anormal PS2 genine neden olur.

Eğer bir kişide bu genlerin herhangi birinde bir değişiklik varsa, erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığının gelişmesi olasılığı çok yüksektir (Waring & Rosenberg, 2008).

Kromozom 21 üzerine kodlanmış olan APP geni, hücre zarının bir parçası olarak sinir hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır ve olasılıkla sinir hücrelerinin büyümelerine ve hareket etmelerine yardımcı olmaktadır. Presenilin 1 ve 2 genleri, APP proteininin görevini doğru yapabilmesi için gerekli olan proteinleri üretmektedir. Bu genlerden herhangi birindeki mutasyon, APP proteininin sinir hücrelerinin yüzeyinden Gamma Sekretaz ve Beta Sekretaz etkisi ile kesilmesine sebep olabilir. Bu gerçekleştiğinde, APP hücre dışında, amiloid beta olarak isimlendirilen küçük protein parçacıkları (Ab42), amiloid plaklar (Senil Plaklar) halinde birikir.

Amiloid Plaklar, Alzheimer Hastalığının anatomiopatolojik olarak önemli tanı özelliklerinden bir olup uzun yillardır bu hastalığın Amiloid Hipotezi olarak kabul edilmiştir (Selkoe, 1999).

Sporadik Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalarının %95'inden fazlasında görülen ve herediter olmayan bu form Sporadik Alzheimer Hastalığı

olarak isimlendirilir. Sporadik Alzheimer Hastalığı, genlerimizin karmaşık bileşiminin, çevremizin ve yaşam tarzımızın etkisi ile gelişir. Sporadik Alzheimer Hastalığının gelişmesinin birinci derecede en büyük risk faktörü yaşlanmadır. Vak'aların büyük çoğunluğu 60-65 yaşından sonra başlar ve daha önce belirtildiği gibi yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artar.

Geç başlayan, Sporadik Alzheimer Hastalığı riskinin artması ile ilişkili gen, 19. Kromozomdaki Apolipoprotein-E (Apo-E) genidir.

Apo-E, sinir hücrelerine kolesterol taşımakta ve dağıtmaktadır, hücreler de tamir ve yeni bağlantıların oluşturulması için kullanırlar. Apo-E geninin üç yaygın varyantı vardır. Apo-E3 varyantı en yaygındır. Apo-E4 varyantının Alzheimer Hastalığı riskini artttırduğu düşünülmektedir. Diğer yandan Apo-E2 varyantının koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bununla beraber, Apo-E4 geninin bir kişide bulunması, o kişide mutlaka Alzheimer hastalığı olacak demek değildir. Bu geni taşıyip da Alzheimer hastası olmayan kişiler olduğu gibi, bu geni taşımadığı halde Alzheimer hastası olan kişiler de vardır. Apo-E4 geni sadece bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir.

Epigenetik Risk Faktörleri

Geç Başlangıçlı Alzheimer hastalığının kesin sebebi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Burada en önemli risk faktörü yaşı olmakla beraber bunun ötesinde, hayatın herhangi bir döneminde kişinin genlerini etkileyen çevresel faktörlerin, biyolojik mekanizmalar aracılığı ile gen mutasyonuna neden olarak, Alzheimer hastalığının ya da bir başka hastalığın gelişmesini hazırlayabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Burada, kişinin kendine özgü genetik

özellikleri ile çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur.

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında epigenetik risk faktörleri, geniş anlamda çevresel faktörleri kapsar: Yaşam tarzı, fizik ve mental aktivite, düşük eğitim düzeyi, beslenme tarzı, sigara ve diğer kimyasallar, kafa travması ve de ruhsal ve bedensel fonksiyonları etkileyebilecek her türlü biyokimyasal ve hormonal değişikliğe neden olan etkenler bu kapsam içine alınabilir.

Böylece, bütün bu faktörler, "Değiştirilebilir Risk Faktörleri" kapsamı içinde düşünülerek ele alınabilir. Bunun bir adım sonrası da Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığını Önleme Yöntemlerini geliştirmek.

Değiştirilebilir risk faktörleri

Alzheimer Hastalığı ve Kardiyovasküler hastalıkların her ikisi için de geçerli olan risk faktörleri:

Yüksek kolesterol düzeyi, yüksek tansiyon, diyabet, sigara içmek ve obezite, kalp hastalığı ve beyin damar hastalığı dahil, kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir majör risk faktörleridir.

Kardiyovasküler risk faktörleri, Alzheimer Hastalığı ve vasküler demansın her ikisi için de geçerli risk faktörleridir. Bu kardiyovasküler risk faktörleri ileri yaş guruplarında çok daha sıktır.

Sigara içmek

Sigara içmenin, kanser, Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet de dahil olmak üzere geniş bir spektrumla birçok hastalığın nedeni ile ilişkisi vardır. Sigara içenlerde (icmeyenlerin ve bırakılanların aksine), %45 yüksek oranda Alzheimer Hastalığı gelişme riskinin olduğunun güçlü kanıtları vardır. Bu kadar güçlü olmamakla beraber, vasküler demans için de büyük bir risktir. İki meta analiz çalışması sigara içmenin demans

gelişme riskini artırdığını gösteriyor. Alzheimer Hastalığı, vasküler demans ve kognitif gerileme olduğu gösterilmiştir (Anstey, von Sanden, Salim, & O'Kearney, 2007; Peters vd. 2008).

Orta yaşıta, 21000 kişide yapılmış bir çalışmada günde iki paketten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 2,5 kat fazla Alzheimer Hastalığı ve vasküler demans riski görülmüştür (Rusanen, Kivipelto, Quesenberry, Zhou, & Whitmer, 2011). Alzheimer Hastalığı olan, APO E e4 genine sahip 685 kişiyi kapsayan bir çalışmada günde 1 paket ve daha fazla sigara ile iki kere alkol birlikte kullananlarda Alzheimer Hastalığının ortaya çıkışının 2-3 yıl önce olduğu bulunmuştur (Harwood vd. 2010). Ayrıca pasif içicilerde de kognitif bozukluk ve demans riski yüksek bulunmuştur (Llewellyn, Lang, Langa, Naughton, & Matthews, 2009).

Bu durum, demansın önlenmesi için cesaret verici bir bulgudur. Böylece, sigara içmenin, demans için yüksek risk etkisini, sigarayı bırakmakla tersine çevirmek olasıdır. Sigara içme; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, inme, oksidatif stresin artması, arterioskleroz ve inflamasyon için de risk faktörüdür.

Yüksek Tansiyon

Orta yaşlarda yüksek tansiyonu (hipertansiyon) olan kişilerde demansın gelişmesi olasılığı normal tansiyonu olanlara göre, çok daha fazladır. Yüksek tansiyon kalbi, damarları ve beyin kan dolaşımını da etkileyerek Alzheimer Hastalığının ve özellikle de vasküler demans riskinin artmasına neden olur (Haag, Hofman, Koudstaal, Breteler, & Stricker, 2009). Araştırmalar göstermiştir ki hipertansiyon tedavisinde fizik tedavi ve iyi bir diyet ile risk aşağı çekilebilmektedir. Fakat bunun yanı sıra, yaşlılığın başlangıç dönemlerinde antihipertansif ilaç ile tedaviye başlandığı takdirde, kognitif

yıkım ve demans riskinin, dört yıllık bir çalışmada, %55 azaldığı gösterilmiştir (Forette vd. 2002).

Orta yaşlarda antihipertansif kullanmaya başlayanlarda ise, riskin giderek daha azaldığı gösterilmiştir. Örneğin, 12 yıl boyunca tedaviyi sürdürden kişilerde, bu tür ilaçları hiç kullanmamış kişilere göre Alzheimer Hastalığı riskinin %65 daha az olduğu görülmüştür (Peila, White, Masaki, Petrovitch, & Launer, 2006). Muhtemelen, hipertansiyon hem serebrovasküler patolojinin, hem de Alzheimer Hastalığı patolojisine gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Knopman, 2009).

Diyabet

Araştırmalar göstermiştir ki orta yaşlardaki Tip2 diyabet Alzheimer Hastalığı, vasküler demans ve kognitif yıkım riskini artırmaktadır (Price & Strachan, 2011; Strachan, Reynolds, Frier, Mitchell, & Price, 2008). Gerçekten, Tip 2 diyabeti olan kişilerde, olmayana göre ortalama iki kat daha fazla demans gelişmektedir. Bir gözden geçirme çalışmasında, diyabetin genel olarak demans riskini %47, Alzheimer Hastalığı riskini %39 ve vasküler demans riskini de %138 artırduğu bildirilmiştir (Lu, Lin, & Kuo, 2009).

Yüksek Kolesterol

Kolesterol, hücrelerin membranlarında bulunan bir sterol (steroid ve alkol bileşimi) olup, beyin fonksiyonları için gerekli bir maddedir. Sinir hücrelerinin tamiri ve sinirler arası yeni iletişimlerin sağlanmasıında kullanılır. Fakat çalışmalar orta ve ileri yaşlarda yüksek kolesterolün Alzheimer riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmalar hücresel kolesterol yüksekliğinin, beta aniloid üretimini artırarak Alzheimer Hastalığının patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (Zhou, Teramukai, & Fukushima, 2007). Orta yaşlarda kolesterol düzeyi düşük

olanların otopsilerinde plak ve yumakların çok daha az sayıda olduğu gösterilmiştir (Kivipelto & Solomon, 2006).

Orta yaştarda total kolesterolü yüksek olan kişilerde olmayanlara göre demans 2 kat daha fazla gelişmektedir (Anstey, Lipnicki, & Low, 2008; Kivipelto & Solomon, 2006). Araştırmalar göstermiştir ki, yüksek kolesterolü olan kişiler "statinler" ile tedavi edilince demans riski düşmektedir (Zhou vd. 2007). Yüksek kolesterolin tedavi edilmesi hem kalp hem de beyin için önemlidir. Yüksek kolesterol hipertansiyon ve diyabet riski için önemlidir. Ve ayrıca kardiyovasküler risk için de destekleyicidir.

Obezite ve fiziksel aktivite

Obezite ve fizik aktivite azlığının her ikisi de diyabet ve hipertansiyon için önemli risk faktörleri olması nedeniyle dikkate alınması gereklidir. Orta ve ileri yaştardaki obezite demans ve Alzheimer hastalığı riskini artırır (Anstey, Cherbuin, Budge, & Young, 2011; Luchsinger & Gustafson, 2009; Xu vd. 2011). Tersine orta yaştarda ve erken yaşlılık (65-75) dönemlerinde, normalin altında kilolu olmak da demans riskini artırmaktadır (Anstey vd. 2011; Luchsinger & Gustafson, 2009).

Homosistein,

Homosistein vücutumuzda görülen birçok metabolik reaksiyonun yan ürünüdür. Bazı çalışmalarda, yüksek homosistein düzeylerinin Alzheimer Hastalığı ve başka demanslarda artan risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Chacón vd. 2009; Van Dam & Van Gool, 2009). Yeterli vitamin B ve folat alınması, homosistein düzeylerinin azaltılmasına yardımcı olabilir (Köseoglu & Karaman, 2007).

Alkol

Alkol, ölüm ve sakatlık nedeni olarak, dünya çapında beşinci sırada. Bunun için, 200'den fazla hastalık ve yaralanmaya

neden olan, sebep-sonuç faktörler arasındadır. Neden olduğu hastalıklar arasında karaciğer sirozu, bazı kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar da bulunmaktadır. Alkol'ün herhangi bir demans, Alzheimer Hastalığı ve kognitif yıkım üzerine olan etkisi çift yönlüdür. Az alkol alanlarda, örneğin akşamları bir kadeh, özellikle antioksidan etkisi olan Resveratrol içermesi nedeniyle kırmızı şarap içenlerde Alzheimer Hastalığı riskinin azaldığı gösterilmiştir.

Yapılan üç meta analizde riskin %30-40 azaldığı gösterilmiştir. Tersine, çok fazla alkol alanlarda demans riski artmaktadır (Anstey, Mack, & Cherbuin, 2009; Neafsey & Collins, 2011).

Düşük eğitim düzeyi

Araştırmalar, eğitim düzeyinin yüksek olmasının demans riskini düşürdüğü göstermektedir (Sharp & Gatz, 2011). Eğitimin niteliği ve niceliği, beyin kognitif rezervini artırarak demansa karşı koruyucu etki sağlar (Laura Fratiglioni & Wang, 2007; Meng & D'Arcy, 2012). Düşük eğitim düzeyinin ise demans için büyük bir risk olduğu birçok yayında belirtilmektedir.

Ayrıca, özellikle erken yaşılardan itibaren ikinci bir dil öğrenmenin Alzheimer hastalığını önleyici ya da geciktirici etkisi olduğu belirtilmektedir (Albán-González & Ortega-Campoverde, 2014).

Depresyon

İleri yaşıarda depresyon geçiren kişilerde ya da geçmişte depresyon hikayesi olan kişilerde demans gelişebilir. Bununla beraber depresyon ile demans arasındaki ilişki tam olarak aydınlanmış değil.

Depresyonun Alzheimer hastalığı için risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi, Alzheimer Hastalığının öncü semptomları olduğunu söyleyen çalışmalar da var.

Depresyon, kortizol yüksekliği ile ilişkilidir, o da hipokampusu etkileyerek demans riskini artırır. Depresyon, demansa sekonder olarak da gelişebilir. Depresyonu olan kişilerde Beta amiloid plaklar fazladır (Middleton & Yaffe, 2009), beyinde vasküler değişiklikler olur (Woodward vd. 2007). Vasküler risk faktörlerinden ; kognitif aktivite, fiziksel aktivite, sosyal iletişim, diyet ve antidepressan tedavi ile korunulur (Middleton & Yaffe, 2009).

Kafa travması

Ağır bir kafa travması ya da tekrarlayan kafa travmaları geçiren kişilerde demans gelişmesi riski artmaktadır. Mümkün ki travma sonucu beyindeki şekil değişikliği, demansın gelişmesine neden olmaktadır.

Bir çalışmada, 2. Dünya Savaşı'nda orta ve ileri derecede kafa travması geçiren emekli askerlerde Alzheimer Hastalığı ve diğer Demansların gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da bilinç kaybına neden olan kafa travmalarında risk daha da artmaktadır.

Bir çok çalışmada kafa travmalarının ileri yaşlardaki demans ve Alzheimer Hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Hughes & Ganguli, 2009). Bir meta-analizde, Alzheimer Hastalığı riskinin %58 arttığı gösterilmiştir (Fleminger, Oliver, Lovestone, Rabe-Hesketh, & Giora, 2003).

Alzheimer Hastalığının Tanı Kriterleri

Alzheimer Hastalığının klinik olarak tanı kriterleri, ilk olarak 1984 yılında Ulusal Nörolojik Bozukluklar, İletişim Bozuklukları ve İnme Enstitüsünün (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; NINCDS) ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği'nin (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; ADRDA) çalışma grupları tarafından belirlenmiştir (McKhann vd. 1984).

Bu kriterler uluslararası düzeyde 27 yıl gibi uzun bir süre değiştirilmeden kullanılmıştır. Son yıllarda, Alzheimer Hastalığını daha iyi anlayabilmek, bu hastalıktaki fizyopatolojik olayı daha iyi ortaya koyabilmek ve klinik açıdan algımızı da değiştirmek düşüncesi gelişmiştir. Bu amaç ile 2009 yılında Alzheimer Derneği'nin (Alzheimer's Association, AA) ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsünün (National Institute on Aging, NIA) destekleri ile bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Daha sonra, 2010 yılında uluslararası akademisyenler ve firmalar ile düzenlenen toplantıda durum tartışılmıştır. Toplantıda özellikle biyolojik göstergeler gündeme getirilmiştir. Sonuç bildirgesi, 2011 yılında NIA tarafından önerilerek bir gözden geçirme olarak yayınlanmıştır (Jack vd. 2011).

Çalışma grubunun sonuçları, Alzheimer Hastalığı için, yeni araştırma ve klinik tanı kriterleri kurallarını belirleyerek, aynı dergide birbirini tamamlayan dört ayrı yayın olarak 2011 yılında yayınlanmıştır. Fakat, yeni kriterler daha önceki kriterleri ortadan kaldırmamıştır. Yeni kriterlerin amacı, eski kriterlerin tanı gücünü artırmak ve geleceğe yönelik olarak, bilimsel araştırmalara öncelik vermektedir. Ayrıca bu değişikliğe paralel olarak, DSM-5'te (2013) Alzheimer Hastalığı kriterleri, yeni kriterler dikkate alınarak düzenlenmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği'nin önerisi, Alzheimer hastalığı tanı kriteri olarak, yavaşça ve sinsi bir şekilde ilerleyen bellek kaybının, bilinci tam olan hastalarda olması gerekmektedir. Bilinci bulanık ya da deliryumu olan hastalarda Alzheimer tanısı konamaz. Demansa neden olabilecek toksik metabolik durumlar ve beyin tümörleri de bu tanının dışında tutulmalıdır.

Alzheimer Derneği ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü hastalığın preklinik dönemi için çok hassas ve doğru tanı kriterlerine odaklanmıştır. Böylece, nöron yıkımının henüz önemli bir

Prof. Dr. Bilgen Taneli

noktaya varmadan tedaviye başlanabileceği düşünülmektedir. Bu durumda tanı kriterlerini üç aşamada toplamanın uygun ya da gerekli olacağı düşünülmüştür.

- 1- Asemptomatik, Preklinik Alzheimer Hastalığı (Klinik tanı amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak) (Sperling vd. 2011)
- 2- Hafif Kognitif (Bilişsel) Bozukluk (MCI), (Alzheimer Hastalığının demans öncesi erken belirtileri (Albert vd. 2011)
- 3- Alzheimer Hastalığı Demansı (McKhann vd. 2011)

Diğer taraftan, DSM-5'te, belli kognitif fonksiyon bozuklıklarının olup olmamasına göre, yeni kriterleri de dikkate alarak, yeni bir yaklaşımla, bu konu "Nörokognitif Bozukluklar" başlığı altında ele alınmıştır. Nörokognitif bozuklıkların derecesine göre, Alzheimer Hastalığına bağlı Ağır (Majör) Nörokognitif Bozukluk ve Hafif Nörokognitif Bozukluk olarak iki yeni yaklaşım getirilmiştir. Ayrıca, eski kriterlerde var olan, bozukluğun derecesine göre, "Olasılıkla Alzheimer Hastalığı (Probable Alzheimer's Disease) ya da "Alzheimer Hastalığı Olma Olasılığı Mevcut" (Possible Alzheimer's Disease) kavramları korunmuştur (American Psychiatric Association, 2013). Fakat bu iki kavrama, araştırma amaçlı olarak biyolojik göstergeler de katılmıştır (McKhann vd. 2011).

Preklinik Alzheimer Hastalığı

Bu dönemde Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri henüz ortaya çıkmamıştır. Yeni ve eski bellek ile ilgili ya da düşünme ve planlama ile ilgili herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat özellikle bellek ile ilgili beyin bölgelerinde, önce Entorhinal Korteks'teki nöronlarda, sonra da hemen yakınındaki, iletişimde olduğu Hipokampus'taki nöronlarda dejenerasyon başlar. (Braak, 1993; Braak & Braak, 1995, 1998).

Hücre dışında Amiloid Plaklar, hücre içinde Nörofibriler Yumaklar gelişmeye başlar. Dejenerasyonun buralardaki

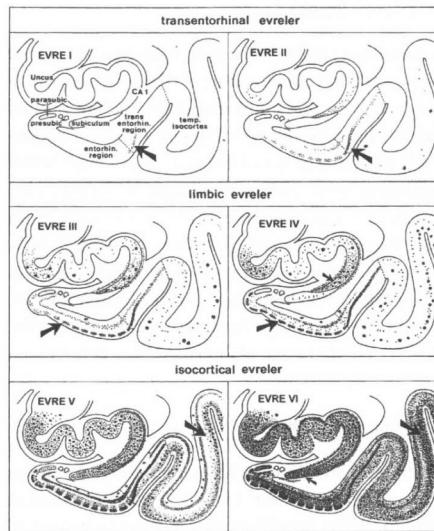
sinir hücrelerinde başlamasının, klinik belirtilerden yaklaşık yirmi yıl, ya da daha fazla bir süre önce olduğu düşünülmektedir. Preklinik Alzheimer Hastalığı tanısı klinik tanı amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak düşünülmüştür (Sperling vd. 2011).

Alzheimer Hastalığının preklinik döneminde hastanın fizik muayenesi ve mental durumu tamamen normaldir. Karar vermede ya da günlük yaşam aktiviteleri yeteneklerinde herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat Biyolojik Göstergeler (biomarkers) bize haber vermeye başlar. Beyin omurilik sıvısında Amiloid Beta (1-42) düzeyi düşmeye, Total Tau ve Fosfo-Tau düzeyleri de yavaş yavaş artmaya başlar. (Blennow, Hampel, Weiner, & Zetterberg, 2010; Blennow, Zetterberg, & Fagan, 2012; Craig-Schapiro, Fagan, & Holtzman, 2009; Mattsson vd. 2012).

Henüz klinik belirtilerin olmadığı bu dönem nöropatolojik yönden Braak ve Braak'ın (1993, 1995, 1998) Evre I-II'sine (Transentorhinal Stages) uyar (bkz. Şekil 4 ve 5, sayfa 150). Eğer araştırmalar ve preklinik dönemde başlayan tedaviler iyi sonuç verirse Alzheimer Hastalığının yolu kesilmiş olacaktır.

Son yıllarda giderek artan "Hastalığın Gidişatını Değiştiren Tedaviler" (Disease Modifying Treatments) yöntemi ile nöron kaybının ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlamasını sağlamak mümkün olacak gibi görülmektedir. Hastalığı gidişatını değiştirici (modifiying) ilaçların AH'nin en erken dönemlerinde etkileyebileceğine dair inançlar giderek artmaktadır (Budson & Solomon, 2012; Craig-Schapiro vd. 2010). Fakat diğer yönden, "biyolojik göstergeler (biomarkers) yardımı ile konulan tanının hastaya söylemesi ve bugün için çok etkili olmayan ilaçlar ile tedaviye kalkışmasının etik yönünün de unutulmaması gereklidir" vurgulaması da yapılmaktadır (Porteri & Frisoni, 2014).

Prof. Dr. Bilgen Taneli



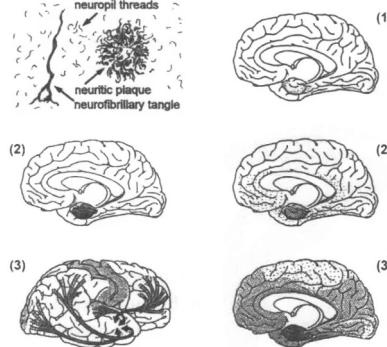
Şekil 4: Hipokampal oluşumda, entorinal ve transentorinal bölgede ve bitişik temporal izokortekste görülen nörofibriler değişiklikler diyagramı.

Not: (1) Evre I-II (Preklinik Dönem-Başlangıç Döneminde AH: Klinik belirtilerin olmadığı Transentorinal Evreler)

(2) Evre III-IV (Hafif-Orta Dönem AH: Limbik Evreler)

(3) Evre IV-V (İleri Dönem AH: Tam gelişmiş AH, İzokortikal Evreler)

Kaynak: Braak&Braak, 1995, s. 275



Şekil 5: Alzheimer Hastalığı İlerlemesi: Braak ve Braak Evreleri

Hafif Kognitif (Bilişsel) Bozukluk

Hafif Kognitif Bozuklukta (HKB), Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı alındıracak düzeyde kognitif bozukluk yoktur. AH'nın demans öncesi erken belirtilerinin olduğu dönemdir. Bellek bozukluğu normal yaşlılık ile AH arasında bir geçiş düzeyindedir. Bu olguların bir kısmı zaman içinde AH'na doğru gelişir (Albert vd. 2011).

Eğer bellek bozukluğu belirginleşirse buna, bellek bozukluğu ile birlikte olan Hafif Kognitif Bozukluk (Amnestik HKB); AH'na bağlı HKB) ya da Hafif Alzheimer Bozukluğu (Hafif Alzheimer Hastalığı) denir. Fakat bu tanıyı koymadan önce hastayı iyi değerlendirmek gereklidir. Alzheimer'in dışında diğer demanslar da (Vasküler Demans, Frontotemporal Demans, Lewy Cisimciği Demansı ve diğer demanslar ile bazı tıbbi nedenler) HKB'a neden olabilir (Budson & Solomon, 2012).

Alzheimer Hastalığına Bağlı HKB

Bu dönem, erken semptomatik dönem, Alzheimer Hastalığının demans öncesi (predemans) dönemidir. Hafif kognitif bozukluktan AH'na geçiş dönemidir. Bellek bozukluğunun ve diğer bazı kognitif bozuklıkların hafifçe başladığı dönemdir (McKhann vd. 2011). Bu dönemdeki klinik bilişsel kriterler henüz demans tanısı koymurdur. Hastanın kendisi, yakınları, ya da klinisyen tarafından bilişsel değişim ile ilgili kaygılar gelişmeye başlar. Bilişsel gerilemeye ilişkin bulgular dikkati çeker. Yıkima işaret edecek objektif bulgular psikometrik testler ile saptanabilir. Fakat demans tanısı koymak özellik yoktur. Ayrıca, hastanın genetik faktörleri ile uyumlu hastalık hikayesi de sorgulanmalıdır (bkz. Tablo: 1, sayfa 152).

Tablo 1: Alzheimer Hastalığına (AH) bağlı hafif kognitif (bilişsel) bozukluğun klinik ve bilişsel değerlendirilmesinin özeti

Yeni kriterlerde klinik belirtilerin yanı sıra teknolojinin gelişmesinden de yararlanılmaktadır. Özellikle biyolojik göstergeler ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgulardan da yararlanılarak değerlendirme yapılmaktadır (bkz. Tablo: 2).

Tablo 1: Klinik ve bilişsel ölçütlerin belirlenmesi

- Hasta, hasta yakını, ya da klinisyen tarafından bilişsel değişime ilişkin kaygıların bildirilmesi (örn. hasta geçmişinde ya da halen gözlemlenen, zaman içerisinde bilişsel gerilemeye ilişkin bulgular)
- Hafıza dahil, bir ya da daha fazla bilişsel alanda yıkıma işaret eden objektif bulgu (örn. formal laboratuvarlarda ya da hasta başında testler ile farklı alanlarda bilişsel işlev düzeyinin belirlenmesi)
- İşlevsel becerilerde bağımsız davranışın korunması
Demanslı olmaması / Demansın olmaması

AH fizyopatolojik süreçleri ile uyumlu orta derece bilişsel yıkım etiyolojisinin incelenmesi

- Olanaklı ise, bilişsel yıkımın vasküler, travmatik ve tıbbi sebeplerini dışlayın
- Olasıysa, bilişsel gerilemede zaman içerisinde gözlemlenen bulguları bildirin
- Varsa, AH genetik faktörleri ile uyumlu olan hasta hikâyесini bildirin

Kaynak: Albert MS, et al. 2011.

Tablo 2: Alzheimer Hastalığı (AH) için incelenen biyolojik göstergeler

A β birikimi ile ilgili biyomarkerlar (biyolojik göstergeler)

- Beyinomurilik Sıvısı (BOS) A β 42 tespiti
- PET amiloid görüntüleme

Nöronal hasara ilişkin biyomarkerlar

- BOS'ta tau / fosforile tau
- Hipokampal volümün ya da mediyal temporal atrofinin görsel veya volumetrik ölçümü
- Beyin atrofisi derecesi
- FDG-PET görüntüleme
- SPECT perfüzyon görüntüleme
- Daha az doğrulanmış biyogöstergeler: fMRI aktivasyonu, istirahatte kan oksijen düzeyine bağlı fonksiyonel bağlantılar, MRI perfüzyonu, MR spektroskopi, diffüzyon tensör görüntüleme (DTI), voksel-tabanlı ve çok değişkenli ölçümler.

İlgili biyokimyasal değişim

- Enflamatuvar biyogöstergeler (sitokinler)
- Oksidatif stres (izoprostanlar)
- Hücre ölümü gibi sinaptik yıkım ve nörodejenerasyona ilişkin diğer göstergeler (markerlar)

Kısaltmalar: A β , beta-amiloid protein; PET, positron emission tomography; FDG, flurodeoksiglukoz; SPECT, single photon emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MR, magnetic resonance.

Alzheimer Hastalığı Demansı

HKB'tan Alzheimer Hastalığı Demansına geçildikten sonra klinik gelişme, 2011 kriterlerinin öncesi gibi, hafif, orta ve ileri evre olmak üzere ilerler. Bunlara ek olarak biyolojik göstergeler ve görüntüleme bulguları eklenir. Hafif ve Orta AH evreleri Braak ve Braak'ın (1993,1995,1998) Evre III-IV'e uyar (limbic stages=incipient Alzheimer's disease). Orta AH'nın ilerlemiş dönemi ile Ağır Alzheimer dönemi ise Evre V-VI'ya uyar (Isocortical stages = fully developed Alzheimer's disease) (bkz. Şekil 4 ve 5, sayfa 150).

Hafif Derecede Alzheimer Hastalığı (1. Evre)

- Bellek Kusuru,
- Apati (Durgunluk, duygusuzluk),
- Duygu dalgalanmaları,
- Bilindik yerlerin lokalizasyonunu hatırlamada, bulmada zorluk,
- Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmeye başlaması, normal günlük işlerin daha uzun zaman alması,
- Para harcamada ve fatura ödemedede güçlük,
- Dikkatin azalması,
- Karmaşık işlerde beceriksizlik,
- Karar verme yeteneğinde azalma,
- Spontanitenin ve inisiatif duygusunun kaybı.
- Ruhsal durumun ve kişiliğin değişmesi, anksiyete krizleri.
- Depresyon,
- Dil problemi, kelimelerde güçlük,
- Kişilik değişikliği.

Orta Derecede Alzheimer Hastalığı (2. Evre)

Alzheimer Hastalığının orta evresinde, nörodejenerasyon serebral kortekste yayılmaya devam ederek dil, muhakeme, duyusal süreçler ve bilişli düşünme ile ilgili bölgeleri etkiler. Böylece bu etkilenen bölgelerde kortikal atrofi gelişir. Bu evre, yeni kriterlere göre, Alzheimer Hastalığı demansının belirgin derecede ortaya çıktığı dönemdir. Bu evrenin ilerlemiş dönemi ve bundan sonraki 3. Evre AH dönemi, Braak ve Braak'ın (1995) Evre V-VI'ya (Isocortical Stages=fully developed Alzheimer's disease)'e uymaktadır (Bkz. Şekil 4 ve Şekil 5). Diğer taraftan da hastalığın klinik belirtileri daha belirgin ve yaygın hale gelir. Dolaşmalar ve ajitasyon gibi davranış bozuklukları olabilir. Hastanın çok daha yoğun olarak denetlenmeye ve bakıma ihtiyacı olur. Bu durum da eşler, aile bireyleri ve bakıcılar için giderek artan bir yük olur.

Orta evredeki Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri

- Bellek kaybının artması (Yakın zaman belleğinin yanı sıra uzun zaman belleğinin de bozulması),
- Yeni bilgileri öğrenme ve akılda tutmanın mümkün olmaması,
- Dikkat süresinin kısalması,
- Aile bireylerinin ve arkadaşlarının dikkatini çeken problemler,
- Konuşmada güçlük, okumada, yazmada ve sayılarla çalışmada problemler,
- Düşüncelerini organize etmede ve mantıklı düşünüp doğru karar vermede güçlük,
- Yeni bir şey öğrenmede ya da yeni ve beklenmedik durumlarla baş etmede yetersizlik,
- Özellikle akşamda doğru ya da gece saatlerinde ortalık kararında, huzursuzluk, ajitasyon, anksiyete, gözlerinin yaşaması ve ortalıkta dolaşıp durması (Gün Batımı Sendromu, Sundowning Syndrome),
- Devamlı tekrarlanan konuşmalar ve hareketler, zaman zaman adale kasılmaları - seğrimeleri,
- Halüsinasyonlar, delirler, şüphecilik ya da paranoya, aşırı alınganlık,
- Düşünce kontrolünün kaybı (Örneğin uygun olmayan zamanda, yerde soyunmak ya da terbiyesiz, saygısız konuşmak),
- Uygunsuz cinsel davranışlar,
- Motor beceriksizlik problemi,
- Günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyma.

Davranış kompleks beyin işlemlerinin bir sonucudur. Sağlıklı bir beyinde her şey saniyeden az bir zamanda oluşur. AH'da bütün bu işlemler bozulmuştur. Birçok sıkıntılı ve uygun olmayan davranışların temelinde, kompleks beyin işlemlerindeki bu bozukluk vardır. Karar verme ve düşünce kontrolü bu dönemde gerilemiştir.

İleri Evre Ağır Alzheimer Hastalığı (3. Evre)

İleri evredeki AH'da nörodejenerasyon iyice ilerlemiş olup plak ve yumaklar bütün kortikal alanlara yayılmıştır ve beyin atrofisi de artmıştır. Bu evre, daha önce belirtildiği gibi, Braak ve Braak'ın Evre V-VI'sına uyar. Bu evrede, hasta ailesini, sevdiklerini ya da ilişkideki herhangi birini tanıyamaz. Artık tamamen bağımlıdır. Bütün duyguları giderek kaybolur. Daha önce de belirtildiği gibi yeni kriterlerde, önceki klinik kriterler aynen korunmuştur. Sadece, araştırma amaçlı olarak bu kriterlere, fizyopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için biyolojik göstergelerin ve görüntüleme yöntemleri de entegre edilmiştir (McKhann vd. 2011).

İleri evredeki Alzheimer Hastalarının Klinik Belirtileri

- Kilo kaybı,
- Yutma güçlüğü,
- Izdirap çekmek, inlemek, homurdanmak,
- Uykunun artması,
- İnkontinans (İdrar ve gaitasını tutamama),
- Epileptik nöbetler,
- Agnozi (kişi ve objeleri tanıyamama),
- Apraksi (giyinme, soyunma gibi aktiviteleri becerememe)
- Afazi (konuşma fonksiyonunun kaybolması ya da çok sınırlı olması),
- Anomi (objeleri isimlendirme güçlüğü),
- Afoni (yüksek sesle konuşma güçlüğü),
- Agresyon,
- Ajitasyon,
- Yürüme ve motor hareketlerin giderek kaybolması,
- Deri enfeksiyonları, yatak yaraları (dekibitus).

Alzheimer Hastası bu son evrede hemen tamamen yatalak olur. Ölüm, genel olarak başka bir hastalıktan, sıkılıkla da

aspirasyon pnömonisinden olur.

Alzheimer Hastalığı Demansının klinik olarak gelişmesi yaklaşık 8-10 yıl sürer. Gerek bulgular ve gerekse zamansal gelişme kişiden kişiye değişiklikler göstermek üzere, her evre 2-5 yıl sürer. Psikometrik testlerde kötüleşme artar. Örneğin Mini Mental Durum Muayenesinde (MMSE) de puanlar giderek düşer: İlk evrede 21-23, ikinci evrede 11-20 ve üçüncü evrede 10 puanın altındaki değerlerde olur.

Alzheimer hastalığının klinik gelişmesi özet olarak Şekil 6'da görülmektedir (Galasko, 1998).

Alzheimer Hastalığının İlerleyisi.

Hafif-MMSE >20

- Unutkanlık
- Alışveriş, araba sürme ve hobilerde sorunlar
- Depresyon

Orta-MMSE 10-20

- Yakın bellekte bozulma
- GYA'da yardıma gerek duyma
- Amaçsız gezinme
- İnsomnia (uykusuzluk)
- Delüzyonlar (sanrı/ hezeyan)

İleri-MMSE <10

- Çok sınırlı dil
- Temel GYA'ların kaybı
- Ajitasyon (huzursuzluk)
- İnkontinans

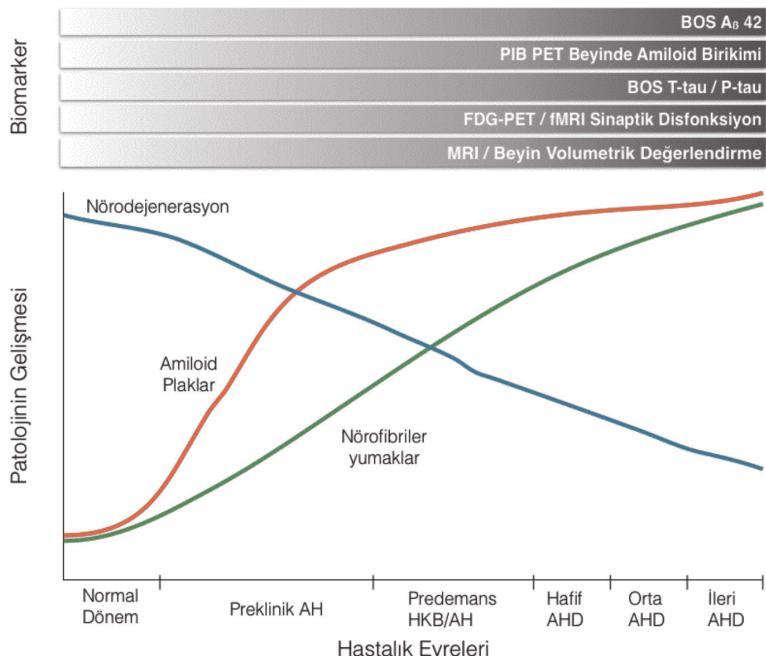
Preklinik AH
Hafif Kognitif Bozulma

Bakım evine yerleştirme,
Pnömoni ve/veya diğer komorbiditelerle ölüm

Şekil 6: Alzheimer Hastalığının İlerleyisi. (Not: Galasko'dan (1998) uyarlanmıştır.)

Biyolojik göstergeler (biomarkers) ve görüntüleme yöntemlerindeki değişiklikler ile birlikte Alzheimer hastalığının preklinik dönemden klinik döneme doğru olan gelişmesi hipotetik olarak Şekil 7'de görülmektedir.

Prof. Dr. Bilgen Taneli

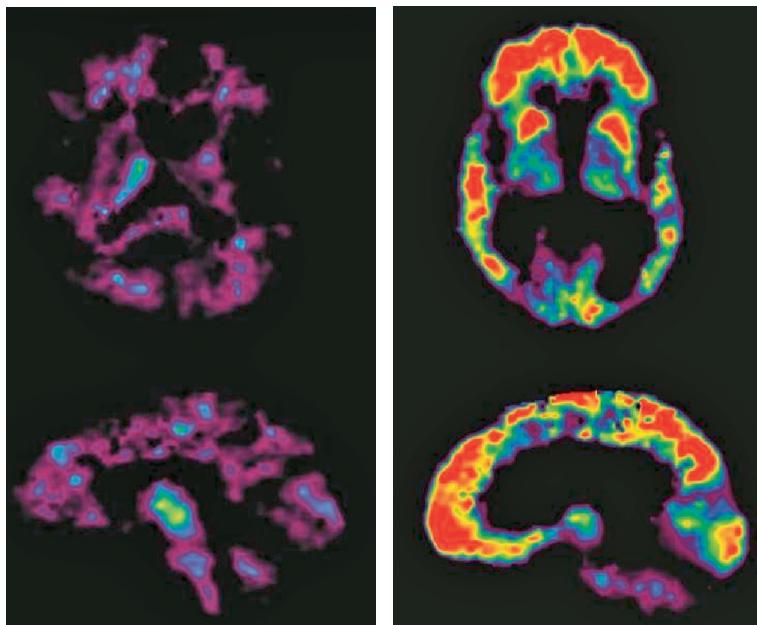


Şekil 7: Hipotetik olarak, Alzheimer hastalığının fizyopatolojik ve klinik gelişmesinin, biyokimyasal (yukarıda), strüktürel (ortada) ve klinik olarak (altta) belirtilerinin incelenmesi:

A_β saptamak için Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) A_β42'nin incelenmesi (azalır), ya da Beyin Amiloid plaklarını saptamak için PIB PET yöntemi ile inceleme (Klunk vd., 2004).

Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) total-tau (T-tau) ve fosforile-tau (P-tau) incelenmesi (her ikisi de artar).

Sinaptik disfonksiyonu saptamak için flurodezoksiglukoz (F18) (FDG-PET) ya da fonksiyonel MRI (fMRI) ile inceleme, Beyin / Hipokampüs atrofisinin volumetrik değerlendirilmesi için MRI ile inceleme.



Şekil 8: PIB PET yöntemi ile yapılan incelemede normal bir beyin ile Alzheimer hastasının beyini arasındaki fark görülmektedir. Solda sağlıklı beyinde, sağda AH beyininde PIB alımını gösteren PET görüntüsü.

(Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health,
<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images>)

Alzheimer tipi demansın klinik bulgularının gelişmesinde, Reisberg ve arkadaşlarının tanımladıkları gibi, insanda doğumdan itibaren olan normal gelişim sürecinin ters yönünde bir yıkım olur.

Reisberg ve arkadaşları bu olayı, "gerileme" (Retrogenesis), normal gelişimin geriye dönüsü olarak isimlendirmiştir (Reisberg vd. 1993; Reisberg, Franssen, Souren, Auer, & Kenowsky, 1998) (Tablo: 3). Bu klinik gelişme, daha önce bahsettiğimiz Braak'ın tanımladığı fizyopatolojik gelişme ile büyük bir paralellik göstermektedir.

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Tablo 3: İşlevsel Basamakların Doğumdan itibaren Normal Gelişimi ve Alzheimer Hastalığında Gerileyiği (Retrogenesis)

12+ yaş	7 yıl	Meslek edinme	7 yıl	BAŞLANGIÇ
8-12 yaş	5 yıl	Basit bütçe hesabı	2 yıl	HAFIF
5-7 yaş	2,5 yıl	Uygun layafet seçimi	1,5 yıl	ORTA
5 yaş 4 yaş 4 yaş 3-4,5 yaş 2-3 yaş	4 yıl	Yardımsız giyinme Yardımsız yıkama Yardımsız tuvalette gitme İdrannı tutma Büyük tuvaletini tutma	2,5 yıl	ORTA-AĞIR
15 ay 1 yaş 1 yaş 6-10 ay 2-4 ay	1,5 yıl	5-6 kelime konuşma Bir kelime konuşma Yürüme Dik oturma Gülümseme	7 yıl ya da daha fazla	AĞIR

Kaynak: Reisberg, B., Franssen, E., Souren, L., Auer, S., & Kenowsky, S. (1998). Progression of Alzheimer's disease: variability and consistency: ontogenetic models, their applicability and relevance. Journal of Neural Transmission, Suppl., 54, 9-20.

Alzheimer Hastalığına Tanı Koymada Kullanılan Yöntemler

- Hasta ve hasta yakınlarından ayrıntılı anamnez,
- Fizik ve Nörolojik muayene,
- Laboratuvar tetkikleri,
- Klinik gözlem ve değerlendirme,
- Nöropsikolojik testler,
- Elektrokardiyografi (EKG),
- Elektroensefalografi (EEG),
- Görüntüleme yöntemleri,
- Değişik yöntemler ile biyolojik göstergelerin araştırılması,
- Kesin tanı; beyin biyopsisi ve otopsi.

Alzheimer Hastalığında Ayırıcı Tanı İçin Laboratuvar Tetkikleri

- Tam kan sayımı: Anemi,
- Eritrosit sedimentasyon hızı: Enflamasyon, malignite,
- Elektrolitler (Na, K, Cl): Elektrolit dengesizliği,

- Kan üre azotu (BUN): Böbrek yetmezliği, deliryum,
- Homosistein: Fazlalılığı,
- Folik asit: Folat eksikliği,
- Tiroid Hormonları (T3, T4, TSH): Hipotiroidi,
- Kalsiyum, Fosfor: Paratiroid hastalığı,
- B 12 Vitamini: B 12 eksikliği-Pernisiyöz anemi,
- Karaciğer Fonksiyon Testleri (SGOT, SGPT): Karaciğer hastalığı,
- VDRL: Sifilis,
- HIV Antikoru: AIDS hastalığı.

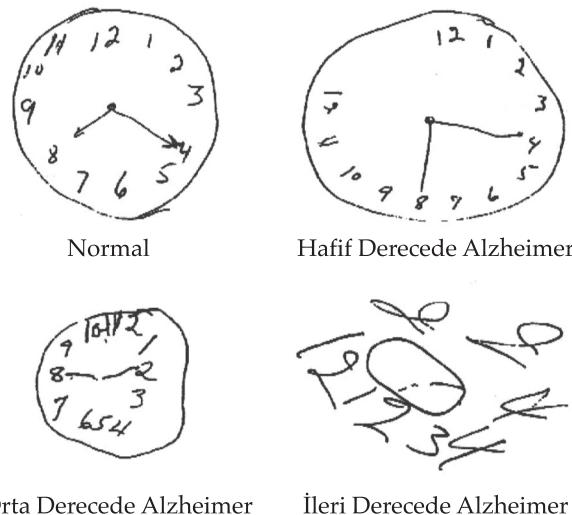
Sık Kullanılan Nöropsikolojik Testler

- Mini Mental Durum Muayenesi (Standardize Mini-Mental Examination; MMSE): En sık kullanılan testtir.
- Saat Çizim Testi (Clock Drawing Test): (bkz. Şekil 9) Kolay uygulanması nedeniyle sık kullanılır.
- Kurz Belirtiler Testi (Syndrom Kurz Test; SKT), Sık kullanılan bir testtir.
- Kısa Bilişsel Performans Testi (Short Cognitive Performance Test; SKT): Kısa pratik bir testtir.
- Alzheimer Hastalığında Davranışçı Patoloji Ölçeği (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease; BEHAVE-AD) (Reisberg, Borenstein, Salob, & Ferris, 1987): En sık kullanılan testlerden birisidir.

Daha önce belirtmiş olduğumuz, davranış ve psikiyatrik bozukluklar için kullanılır.

Yedi alt grubu vardır (Anksiyete ve Fobiler, Afektif Bozukluk, Paranoid ve Diğer Hezeyanlar, Delirler, Aktivite Bozuklukları, ve Gece-Gündüz Ritm Bozukluğu (Diurnal)).

- Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory; NPI),
- Demans Belirtileri ve Belirtileri Ölçeği (Dementia Signs and Symptoms Scale; DSS),
- Bakım Verme Yükü Ölçeği (Burden Interview; BI).



Şekil 9: Saat Çizim Testi (Clock Drawing Test) pratik ve çabuk uygulanabilir bir test olması nedeniyle Alzheimer hastalığının gelişmesini izlemede çok kullanılır. Burada da görüldüğü gibi hastalık ilerledikçe çizimler de belirgin derecede bozulmaktadır.

Alzheimer Hastalığının Diğer Demanslardan Ayrılması

- Vasküler Demans,
- Fronto-Temporal Demans, Pick Hastalığı,
- Lewy-Cisimciği Demansı,
- Parkinson Hastalığı Demansı
- Jacob-Creutzfeld Hastalığı,
- Depresyon,
- Deliryum,
- İlaçlar ve Alkolik Demans,
- Görme ve veya İşitme Bozukluğu.

Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demans, Vaksüler Demanstır. Onu dejeneratif demanslardan Lewy Cisimcikli Demans ve Frontotemporal Demanslar izler. Bu demansları da kısaca gözden geçirilecektir.

1- Vasküler Demans:

Vasküler demanslar, Alzheimer demansından sonra en sık görülen demans türüdür (Fratiglioni vd. 2000). Altımiş beş yaşın üzerinde felç geçiren vakaların üçte birinin daha sonra Demans olduğu gösterilmiştir (Pohjasvaara, Erkinjuntti, Vataja, & Kaste, 1997).

İskemik beyin lezyonlarına bağlı (beynin bölgesel kanlanma bozukluğuna bağlı) olarak, daha uzun zamanda gelişen demansların, akut olarak felç sonrası gelişen demanslara göre 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Vermeer vd. 2003). İleri yaşlarda, vasküler beyin bozukluğu ile dejeneratif bozukluğun sıkılıkla aynı yer ve zamandaoluştuğu ve bu nedenle de Alzheimer Hastalığının gelişmesini hızlandırdığı düşünülmektedir (Esiri, Nagy, Smith, Barnetson, & Smith, 1999; Snowdon vd. 1997). Muhtemelen bu durum, Alzheimer Hastalığının preklinik dönemdeki progressif kognitif bozukluğunu hızlandırmaktadır (Wolf, Ecke, Bettin, Dietrich, & Gertz, 2000; Wolf & Gertz, 2004).

Son zamanlarda, Alzheimer Hastalığının erken dönemlerinde başlayan dejenerasyonda, vasküler faktörün olayı başlatan bir mekanizma olabileceği düşünülerek, "Alzheimer vasküler bir Hastalık", yorumu yapılmaktadır (De la Torre, 2002).

Vasküler demansın risk faktörlerinin başında yüksek tansiyon geliyor. Sonra da, sigara, diyabet, yüksek kolesterol, geçirilmiş hafif bir beyin dolaşım bozukluğu, Kalp ritim bozuklukları, vasküler demans için risk faktörü oluştururlar. Birçok çeşidi olmakla beraber en sık olarak iki çeşidi görülür.

Multi-İnfarkt Demans

Birçok kere beyin korteksinin değişik bölgelerinde damar tikanlığına neden olan ataklar geçirilmiş olmasına bağlı olarak gelişen demanstır. Belirtileri sıkılıkla bellek kusuru, öğrenme güçlüğü ve dil problemidir.

Subkortikal Vasküler Demans

BunaBinswanger Hastalığı da denir. Damar tikanıklıkları, çok kere yüksek tansiyona bağlı olarak, subkortikal bölgelerdeki beyaz maddede olur. Belirtileri; dalgınlık, halsizlik, uyuşukluk, yüreme güçlüğü, emosyonel dalgalanma ve idrar kontrollsüzlüğüdür.

Vasküler demansın Alzheimer demansından en önemli farkı, kısa sürede ortaya çıkış olması ve seyrinde dalgalanma olmasıdır. Bazen düzeldiği intibahını veren duraklamalar olur, sonra gene kötüleşerek ilerler. Bellek ya da diğer kognitif bozuklukların, görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir belirti vermeden ilerlemesi, kognitif bozukluklar için fokal belirtilerin olmaması vasküler demans tanısından uzaklaştırır.

2- Frontotemporal Demans

Frontoemporal demansda dejenerasyon frontal ve temporal bölgelerde olmaktadır. Dolayısı ile bu bölgelere ait klinik bulgular dikkati çeker. İlk olarak Arnold Pick (1977) bu tür demanslı hastalarda bu bölgelerdeki atrofiyi tanımlamıştır. Bu hastalarda bellek birinci planda etkilenmez. Mesulam (1982) bu vakaları, genel olarak demansı olmayan, yavaş ilerleyen afazi (konuşma bozukluğu) olarak tanımlamıştır. Mesulam, daha sonra (2003) "Primer progressif afazi-dil sorunlu demans" olarak tekrar yayımlamıştır.

Frontotemporal demansların dejenerasyonun özelliğine göre birçok çeşidi bulunmaktadır. Frontotemporal lober dejenerasyon da denmektedir. Dejenerasyon frontal bölgelerde olursa bu bölgelerin kontrol ettiği yetenekler (afektivite, sosyal davranışlar, dikkat, karar verme, planlama ve kendini kontrol) bozulur. Sonuç olarak entellektüel yetenekler bozulur, kişilik, emosyon (heyecan durumu) ve davranışlar değişir. Dejenerasyon temporal bölgelerde olursa, bu bölgelerin görevleri içinde olan olayları, gördüğünü, isittiğini kavrama yeteneği etkilenir. Sonunda, olayları

kavrama ve ifade etmede güçlük olur.

Frontotemporal demanslar klinik tanı kriterleri için 1998'de "Frontotemporal lober dejenerasyon" adı altında bir konsensus (fikir birliği) yayınlanmıştır (Neary vd. 1998). Ekim 2008' de bu konsensusun hala geçerli olduğu bildirilmiştir.

Frontotemporal Demansların Klinik Tanı Kriterleri

I. Temel tanı özelliklerı

- A. Sinsi başlangıç ve yavaş gelişme,
- B. Kişiler arası sosyal ilişkilerde erken bozulma,
- C. Kişisel ilişkilerini ayarlamada erken bozulma,
- D. Erken emosyonel küntlük,
- E. Erken içgörü kaybı.

II. Destekleyici tanısal özellikler

A- Davranış bozuklukları

- 1. Kişisel hijyen ve kendine bakımda azalma,
- 2. Mental rüjjidite ve esneklik kaybı,
- 3. Dikkat dağınlığı ve sebatsızlık,
- 4. Hiperoralite ve yeme alışkanlığı değişikliği,
- 5. Israrcı ve stereotipik davranış,
- 6. Kullanma davranışı. (hastanın ortamda gördüğü bir objeyi, amacına uygun, ancak zamansız bir anda kullanması davranışı)

B- Konuşma ve dil

- 1. Konuşma tarzında değişiklik,
 - a. Konuşmada spontanitenin azalması,
 - b. Basınçlı konuşma,
- 2. Stereotipik konuşma,
- 3. Ekolali,
- 4. Perseverasyon,
- 5. Mutizm.

C-Fizik belirtiler

1. Primitif refleksler,
2. İnkontinans,
3. Akinezi, rijidite ve tremor,
4. Düşük ve labil kan basıncı.

D- Araştırmalar:

- 1- Nörofizyoloji: ileri derecede amnezinin, afazinin ya da algılama bozukluklarının bulunmadığı durumlarda, frontal lob testlerinde belirgin bozulma,
- 2- Elektroensefalografi : normal,
- 3- Beyin görüntüleme (strüktürel ve / veya fonksiyonel): Öncelikle frontal ve / veya anterior temporal bölgelerde bozukluk.

Bir konsensus olarak belirlenen yukarıda belirtilen bulgularda görüldüğü gibi Frontotemporal Demans'da Alzheimer Hastalığında olduğu gibi yoğun bir bellek kaybı olmayıp daha çok emosyon, davranış ve konuşma bozuklukları bulunmaktadır.

3- Lewy Cisimcıklı Demans

Lewy Cisimcıklı Demans (LCD), dejeneratif demanslar içinde Alzheimer Hastalığından sonra en sık görülen demanstır. Alzheimer Hastalığı ile birçok yönden benzerlikleri vardır. İlk olarak 1923 yılında Friedrich Lewy izlediği vakaların bir kısmında Parkinson Hastalığı belirtileri ile birlikte demansın da olduğunu görmüştür. Bu hastaların sinir hücreleri içinde küremsi cisimcikler olduğunu saptamıştır.

Alzheimer Hastalarına benzer klinik bulgularından dolayı uzun yıllar, Alzheimer Hastalığının bir variansi olarak düşünülmüştür. Son yıllarda, bu hastalığın kendine özgü bir demans türü olduğu kabul edilmiştir. 1995 yılında, İngiltere'nin Newcastle şehrinde bir çalışma grubu

düzenlenmiştir. Bu çalışma grubunda LCD için klinik ve patolojik kriterleri belirleyen bir fikir birliği (consensus) raporu hazırlanmıştır (McKeith vd. 1996).

LCD, genel olarak ileri yaşılarda ortaya çıkan, yavaş ilerleyen, dejeneratif bir demans türüdür. İlerleyisi Alzheimer Hastalığından farklı olarak mental durumda büyük dalgalanmalar gösterir. Birdenbire çok kötü olur, ardından da önceki durumdan daha iyi bir klinik düzelmeye gösterir.

Kognitif fonksiyonlarındaki bu dalgalanmanın yanı sıra, Alzheimer Hastalığından ayırmaya yarayan diğer belirtiler:

- Çok canlı görsel halüsinasyonlar,
- Parkinsoniyen motor belirtiler,
- Oldukça erken dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler.

Bu tür belirtiler Alzheimer Hastalığında görülsse bile çok geç dönemde ortaya çıkar.

Bunların dışında dikkati çeken diğer belirtiler de şunlardır:

- Dikkat ve konsantrasyon ile ilgili zorluklar,
- Konfüzyon (bilinç bulanıklığı),
- Açıklanamayan bayılmalar,
- Mesafe ayarlamada zorluklar ve düşmeler,
- Deliran düşünceler,
- Uykunun rüya döneminde (REM), aşırı huzursuzluk, etrafına zarar verme ve sonra da bu davranışlarını hatırlayamama,
- Nöroleptiklere karşı aşırı duyarlılık.

Tanı koyarken çok dikkatli olarak anamnez almak gereklidir. Alzheimer Hastalığı, Vasküler Demans ve diğer demanslardan ayırt edilmelidir. Nöropsikolojik testlerden “İsim Testlerinde” (Naming Tests) iyi olabilirler fakat görsel mekânsal becerilerde yetersizlikleri olur. Örneğin; Saat Çizim

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Testi ve şekil kopyalamamada. Lewy Cisimcikli Demansın nedeni bilinmemektedir ve herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır.

Alzheimer Hastasında Multidisipliner Yaklaşım

Alzheimer Hastalığı, ilerledikçe hastanın kendisine, ailesine, bakıcısına ve tüm sosyal çevresine büyük üzüntü ve sıkıntı veren, çok yönlü, çok etkileşimli “Biyo-Psiko-Sosyal” bir olay olarak düşünülmesi, tedavisi ve bakımının da geniş anlamda, çok yönlü bir yaklaşım ile, “Multidisipliner Ekip” olarak ele alınması gereken bir hastalıktır (Jurkowski, 1998; Spencer Scott, 2017). Aslında sadece Alzheimer Hastalığında değil, tüm geropsikiyatrik hastalıklarda multidisipliner bir yaklaşımı ihtiyaç vardır. Hatta sağlıklı yaşlıların da sağlıklı yaşamalarını sürdürmekteki buna ihtiyacı vardır.

Alzheimer Hastalığının tedavisi ve bakımı için gerekli “Ekip” içine birçok disiplinden, çok sayıda kişi girer. Örneğin:

- Birinci Basamak Hekimleri (Pratisyen hekimler ya da aile hekimleri),
 - Psikiyatri Uzmanı / Geriatrik Psikiyatri Uzmanı
 - Nöroloji Uzmanı / Geriatrik Nöroloji Uzmanı,
 - İç Hastalıkları ve ihtiyaca göre diğer Klinik Dal Uzmanları,
 - Klinik Psikolog
 - Nöropsikolog,
 - Gerontolog,
 - Klinik Hemşire (Geriatrik Hemşire),
 - Eğitimli Bakıcılar,
 - Diyetisyen,
 - Sosyal Hizmet Uzmanı,
 - Meşguliyet Tedavisi Uzmanı,
 - Fizik Tedavi Uzmanı,
 - Tanıda katkısı olacak Laboratuvar ekibi,
 - Mimar (çevre ve davranış bilimleri alanında uzmanlaşmış),
 - Avukat (yaşlı hukukunda deneyimli).

Toplumda, 65 yaş üstü kişilerin toplamının yaklaşık %10'unun Alzheimer Hastası olduğunu var sayarsak karşımıza çok büyük bir sayı çıkar. Hastalık ilerledikçe bakım ihtiyacı da artacaktır. Bakıcı hastanın en yakını dahi olsa zamanla bu yükün altında ezildiğini hissetmeye başlayacaktır (Göçer, Taneli, Sivrioğlu, & Taneli, 2002, 2003; Sivrioğlu, 2004; Sivrioğlu, Taneli, & Sarandöl, 2002, 2003). Bakımı üstlene kişiinin, hastayı olduğu kadar kendisini de koruyup kollaması gereklidir ki yükün altında ezilip bir tükenmişlik sendromu gelişmesin (Taneli, 2014).

Alzheimer Hastalığında İlaç Tedavisi

Alzheimer Hastalığında bugün kullanılan ilaçları dört grup altında toplayabiliriz.

- 1- Kolinesteraz inhibitörleri,
- 2- Kinerjik agonistler,
- 3- NMDA (N-metil-d-aspartat) reseptör antagonisti,
- 4- Kinerjik olmayan ilaçlar.

Bütün bu ilaçların Alzheimer Hastalığını ne yazık ki iyileştiremediği, sadece kısa bir süre için hızını yavaşlattığı söylenebilir.

Son yıllarda bir yandan yeni ilaçların geliştirilmesi ile tedavi imkanları aranırken diğer yandan da hastalığı önleme yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Alzheimer Hastalığını Önleme Stratejileri

Önleme stratejilerinin başında, daha önce belirtmiş olduğumuz risk faktörlerini ortadan kaldırmak gelmektedir. Önlemek tedavi etmek anlamına gelmemektedir. Genetik, demans riskinin ancak bir kısmını açıklar. Genetik olmayan risk faktörlerini önlemeye çalışmak daha akla yakındır. Değiştirilebilir risk faktörleri: düşük eğitim seviyesi, sigara içilmesi, fiziksel hareketsizliğin önlenmesi; depresyon, hipertansiyon, diyabet ve obeziteden korunma olarak

Prof. Dr. Bilgen Taneli

önerilmektedir. Bu faktörlerin azaltılmasının Alzheimer vakalarını dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %10 ve %25 azaltacağı ön görülmektedir (Barnes & Yaffe, 2011). Bunları dört başlık altında toplayabiliriz (Karp vd. 2009; Small, 2002)

Fiziksel Eksersiz

Çocuk yaşlarda başlayan fiziksel aktivite yönlendirilmeleri yararlı olup, yaşlılıkta da devam edebilir. Ayrıca yaşlılar da motive edilebilirler (Edwards, 2006). Fiziksel eksersiz iki yıllık süre ile gelecekteki hafıza kötüleşmesi riskini %46 azaltmıştır.

Mental Stimülasyon / Bilişsel eksersiz

Orta yaşlarda karmaşık mental görevler demans riskini %48 azaltmıştır (Karp vd. 2009).

Stres Yönetimi

Arkadaşlarla vakit geçirme, duygular hakkında konuşma, meditasyon, yoga ve tai chi deneme, dinlenmek için düzenli ara vermek gereklidir.

Beslenme

Kilo kontrolü ve obeziteyi önleme alzheimer riskini azaltmada önemlidir. Örneğin, obezitenin demans riskini dört kat artırdığı hesap edilmiştir (Gunstad vd. 2011). Fiziksel eksersiz ve sağlıklı diyet de alzheimer riskini azaltan etkenlerdir. Akdeniz diyeti (Ohara vd. 2011; Saaristo vd. 2010) Okinawa, Sardunya ve Girit adalarındaki uzun yaşamın sırrı olabilir (bkz. Şekil 10). Benzer şekilde Prof. Dr. İsmail Tufan'ın Nazilli'de ki uzun yaşam sırrına ilişkin açıklaması bu sırrın o bölgedeki beslenme ve çevre faktörleri

ile açıklanabileceğidir (Taneli & Tufan, 2011; Tufan, 2011; Tufan, 2014).



Not: Bu makale Bursa Tabip Odası'nın Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu tarafından hazırlanan kitabı için, 2017 yılında Nobel Yayınevinde basılan "Gerontoloji" kitabının (Ed. İsmail Tufan ve Mithat Durak) 12. Bölümü olan "GeroPsikiyatri" bölümünün kısmen değiştirilmesi ile hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Albán-González, G., & Ortega-Campoverde, T. (2014). Relationship between bilingualism and Alzheimer's. Suma de Negocios, 5(11), 126-133.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Petersen, R. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia, 7(3), 270-279.

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrifte Psychiatrie, 64, 146-148.
- Alzheimer's Disease. (2016). Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub.
- Anstey, K., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late_life as a risk factor for dementia: a meta_analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(5), e426-e437.
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L.-F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American journal of geriatric psychiatry*, 16(5), 343-354.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., & Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(7), 542-555.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*, 166(4), 367-378.
- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., . . . Sevush, S. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203-212.
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer

- disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 131-144.
- Blennow, K., Zetterberg, H., & Fagan, A. M. (2012). Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9), a006221.
- Braak, H. (1993, Sep 30 - Oct 1, 1993). Morphology of Alzheimer's Disease. Paper presented at the An International Satellite Symposium on Alzheimer's Disease and Related Disorders.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271-278.
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *Journal of neural transmission*, 105(8-9), 801-819.
- Budson, A. E., & Solomon, P. R. (2012). New criteria for Alzheimer disease and mild cognitive impairment: implications for the practicing clinician. *The neurologist*, 18(6), 356-363.
- Bühler, C. (1933). Der menschliche Lebenslauf als psychologisches Probleme. Leipzig S. Hirzel.
- Chacón, I. J., Molero, A. E., Pino-Ramírez, G., Luchsinger, J. A., Lee, J. H., & Maestre, G. E. (2009). Risk of dementia associated with elevated plasma homocysteine in a latin american population. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2009.
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini_Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of neurology*, 67(1), 114-121.
- Craig-Schapiro, R., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2009). Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 35(2), 128-140.
- Craig-Schapiro, R., Perrin, R. J., Roe, C. M., Xiong, C., Carter, D., Cairns, N. J., . . . Galasko, D. R. (2010). YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's

- disease. *Biological psychiatry*, 68(10), 903-912.
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer Disease as a Vascular Disorder. *Nosological Evidence*. *Stroke*, 33(4), 1152-1162.
- Edwards, P. (2006). Kentsel Çevrede Fiziksel Aktivite ve Aktif Yaşamın Desteklenmesi, Yerel Yönetimlerin Rolü: Dünya Sağlık Örgütü. Türkçesi: Sağlıklı Kentler Birliği.
- Esiri, M. M., Nagy, Z., Smith, M. Z., Barnetson, L., & Smith, A. D. (1999). Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *The lancet*, 354(9182), 919-920.
- Farrow, M. (2010). Dementia Risk Reduction: A Practical Guide for General Practitioners. Retrieved from https://vic.fightdementia.org.au/sites/default/files/Dementia_Risk_Reduction_Guide_for_GPs.pdf
- Fleminger, S., Oliver, D., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., & Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 857-862.
- Forette, F., Seux, M.-L., Staessen, J. A., Thijs, L., Babarskiene, M.-R., Babeau, S., . . . Laks, T. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of internal medicine*, 162(18), 2046-2052.
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D., & Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & aging*, 15(5), 365-375.
- Fratiglioni, L., Launer, L., Andersen, K., Breteler, M., Copeland, J., Dartigues, J., . . . Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-S15.
- Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's disease*, 12(1), 11-22.
- Galasko, D. (1998). An integrated approach to the

- management of Alzheimer's disease: assessing cognition, function and behaviour. European Journal of Neurology, 5(S4), S9-S17.
- Göçer, N., Taneli, B., Sivrioğlu, Y., & Taneli, Y. (2002). Alzheimer Demanslı Hastaların Sosyal Bakım Verenlerindeki Külfet, Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Tanı ve Tedavisi ve Bunun Hastaya Yansımı. Paper presented at the 3rd International Symposium. Biological Viewpoints in Psychiatry: Children, Adolescents, and Adults, Bursa, Türkiye.
- Göçer, N., Taneli, B., Sivrioğlu, Y., & Taneli, Y. (2003). Caregiver Burden in Alzheimer's Disease: Before and After Treatment of Anxiety and Depression in Caregivers. International Psychogeriatrics, 15(Suppl. 2), 319-320.
- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., . . . Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. Surgery for obesity and related diseases, 7(4), 465-472.
- Haag, M., Hofman, A., Koudstaal, P., Breteler, M., & Stricker, B. (2009). Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia A prospective cohort study. Neurology, 72(20), 1727-1734.
- Hampel, H., Prvulovic, D., Teipel, S., Jessen, F., Luckhaus, C., Frölich, L., . . . Bertram, L. (2011). The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. Progress in neurobiology, 95(4), 718-728.
- Harwood, D. G., Kalechstein, A., Barker, W. W., Strauman, S., St George_Hyslop, P., Iglesias, C., . . . Duara, R. (2010). The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. International journal of geriatric psychiatry, 25(5), 511-518.
- Hughes, T. F., & Ganguli, M. (2009). Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. Current psychiatry reviews, 5(2), 73-92.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M.,

- Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 257-262.
- Jurkowski, C. L. (1998). A Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease: Who Should Be Members of the Team? *The American journal of medicine*, 104(4), 13S-16S.
- Kaiser, C. (2011). Transnationale Altersmigration in Europa. Sozialgeographische und gerontologische Perspektiven: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Karp, A., Andel, R., Parker, M. G., Wang, H.-X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project. *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(3), 227-236.
- Kircher, T., & Wormstall, H. (1996). Origin of Alois Alzheimer's interest in neurohistology. *The American journal of psychiatry*, 153(10), 1369.
- Kivipelto, M., & Solomon, A. (2006). Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease—epidemiological evidence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114(s185), 50-57.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Estrada, S. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound_B. *Annals of neurology*, 55(3), 306-319.
- Knopman, D. S. (2009). Hypertension and late-life dementia A real link? *Neurology*, 72(20), 1716-1717.
- Köseoglu, E., & Karaman, Y. (2007). Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clinical biochemistry*, 40(12), 859-863.
- Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., Naughton, F., & Matthews, F. E. (2009). Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross

- sectional study with cotinine measurement. *Bmj*, 338, b462.
- Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., . . . Martinez-Lage, J. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *NEUROLOGY-MINNEAPOLIS-*, 54(11; SUPP / 5), S4-S9.
- Lu, F.-P., Lin, K.-P., & Kuo, H.-K. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 4(1), e4144.
- Luchsinger, J. A., & Gustafson, D. R. (2009). Adiposity and Alzheimer's disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 12(1), 15.
- Mattsson, N., Portelius, E., Rolstad, S., Gustavsson, M., Andreasson, U., Stridsberg, M., . . . Zetterberg, H. (2012). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers over four years in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 30(4), 767-778.
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E., Dickson, D. W., Hansen, L., . . . Byrne, E. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS_ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's &*

- dementia, 7(3), 263-269.
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS one*, 7(6), e38268.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592-598.
- Mesulam, M. (2003). Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *New England Journal of Medicine*, 349(16), 1535-1542.
- Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of neurology*, 66(10), 1210-1215.
- Neafsey, E. J., & Collins, M. A. (2011). Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7, 465.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. a., . . . Albert, M. (1998). Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
- Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., Hata, J., Iwaki, T., . . . Kiyohara, Y. (2011). Glucose tolerance status and risk of dementia in the community The Hisayama Study. *Neurology*, 77(12), 1126-1134.
- Peila, R., White, L. R., Masaki, K., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2006). Reducing the risk of dementia efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*, 37(5), 1165-1170.
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*, 8(1), 1.
- Pick, A. (1977). On the relation between aphasia and senile atrophy of the brain. *Neurological classics in modern translation*, 35-40.
- Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Vataja, R., & Kaste, M. (1997).

- Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke*, 28(4), 729-735.
- Porteri, C., & Frisoni, G. B. (2014). Biomarker-based diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: how and what to tell. A kickstart to an ethical discussion. *Frontiers in aging neuroscience*, 6.
- Price, J. F., & Strachan, M. W. (2011). Cognitive impairment in elderly people with Type 2 diabetes: is there an association and why? *Aging Health*, 7(5), 653-656.
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., & Ferris, S. H. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 48 (suppl.), 9-15.
- Reisberg, B., Franssen, E., Sclan, S., Shulman, E., Steinberg, G., Kluger, A., . . . Ferris, S. (1993, 30 Eylül - 1 Ekim 1993). Memory Dysfunction and Dementia of Alzheimer's Type: Diagnostic Considerations. Paper presented at the Uluslararası Alzheimer Hastalığı ve İlgili Bozukluklar Satelit Semposyumu Bursa.
- Reisberg, B., Franssen, E., Souren, L., Auer, S., & Kenowsky, S. (1998). Progression of Alzheimer's disease: variability and consistency: ontogenetic models, their applicability and relevance. *Journal of Neural Transmission*, Suppl., 54, 9-20.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*, 171(4), 333-339.
- Saaristo, T., Moilanen, L., Korpi-Hyövälti, E., Vanhala, M., Saltevo, J., Niskanen, L., . . . Tuomilehto, J. (2010). Lifestyle

- intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care. *Diabetes care*, 33(10), 2146-2151.
- Sarazin, M., de Souza, L. C., Lehéricy, S., & Dubois, B. (2012). Clinical and research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuroimaging clinics of North America*, 22(1), 23-32.
- Selkoe, D. J. (1999). Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, 399, A23-A31.
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). The relationship between education and dementia an updated systematic review. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(4), 289.
- Sivrioğlu, Y. (2004). *Alzheimer Hastalarının Bakım Verenlerinde Sosyodemografik Özellikler ve Bakım Verme Biçiminin Depresyon Düzeyiyle İlişkisi*. *Yeni Symposium*, 42(2), 55-59.
- Sivrioğlu, Y., Taneli, B., & Sarandöl, A. (2002). *Alzheimer Hastalığında Davranışsal ve Psikolojik Semptomların Bakımverenin Külfet, Anksiyete ve Depresyon Düzeyleriyle İlişkisi*. Paper presented at the 3rd International Symposium. Biological Viewpoints in Psychiatry: Children, Adolescents, and Adults, Bursa, Türkiye.
- Sivrioğlu, Y., Taneli, B., & Sarandöl, A. (2003). Correlations of Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease with Caregiver Burden, Depression, Anxiety Levels. *International Psychogeriatrics*, 15(Suppl. 2), 161.
- Small, G. W. (2002). What we need to know about age related memory loss. *BMJ: British Medical Journal*, 324(7352), 1502.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesberry, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *Jama*, 277(10), 813-817.
- Spencer Scott, P. (2017). *Alzheimer's Care Team. 8 People You Need on Your Alzheimer's Care Team*. <https://www.caring.com/articles/alzheimers-care-team>

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Frier, B. M., Mitchell, R. J., & Price, J. F. (2008). The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British medical bulletin*, 88(1), 131-146.
- Taneli, B. (2014). Alzheimer Hastalarının bakım süreci. *Yaşlılara Yönelik Evde Bakım Hizmetleri Çalıştayı Eğitim Broşürü*. Ankara: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
- Taneli, B.& Taneli, Y. (2015). Yaşlı Dostu Kentlerin Sağlıklı Yaşlılar ve Alzheimer Hastaları için Önemi. Yaşlı Dostu Kentler Sempozyumu Kitabı (s. 30 - 53). Bursa: Afşar Matbaacılık.
- Taneli, B. & Tufan, İ. (2011). Alzheimer Hastaları Örneğinde Uzun Yaşamın Biyo-psikolojik Dinamikleri. Uluslararası Katılımlı 8. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi Kitabı (s. 196 - 203). Bursa: Yağmur Tanıtım Basımevi.
- Tufan, İ. (2011). Nazilli'de Uzun Yaşamın Biyopsikososyal Dinamikleri. Ampirik Araştırma. Uluslararası Katılımlı 8. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi Kitabı (s. 191 - 195). Bursa: Yağmur Tanıtım Basımevi.
- Tufan, İ. (2014). Türkiye'de Yaşlılığın Yapısal Değişimi. İstanbul: Yılmaz Ofset.
- Van Dam, F., & Van Gool, W. A. (2009). Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 48(3), 425-430.
- Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.

- New England Journal of Medicine, 348(13), 1215-1222.
- Waring, S. C., & Rosenberg, R. N. (2008). Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 65(3), 329-334.
- Why Population Aging Matters. A Global Perspective. (2007). Retrieved from
- Wimo, A., & Prince, M. J. (2010). World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., & Gertz, H. J. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *International journal of geriatric psychiatry*, 15(9), 803-812.
- Wolf, H., & Gertz, H.-J. (2004). Vaskuläre Demenzen-Diagnostik, Prävention und Therapie. *Psychiatrische Praxis*, 31(07), 330-338.
- Woodward, M., Brodaty, H., Budge, M., Byrne, G., Farrow, M., Flicker, L., . . . Velandai, S. (2007). Dementia risk reduction: the evidence: Alzheimer's Australia.
- Xu, W., Atti, A., Gatz, M., Pedersen, N., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk A population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568-1574.
- Zhou, B., Teramukai, S., & Fukushima, M. (2007). Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 23(3), 194-201.
- Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E., & Arrighi, H. M. (2008). Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's & dementia*, 4(5), 316-323.
- Zilka, N., & Novak, M. (2006). The tangled story of Alois Alzheimer. *Bratislavské lekarske listy*, 107(9/10), 343.

ROMATOLOJİK HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Sevtap Şimşek

İç Hastalıkları ve Romatoloji Uzmanı

Ortalama polikliniğe başvuran yedi hastadan en az birinin, eklem ağrısı veya disfonksiyonu yakınmasıyla müracaat ettiğini düşünürsek romatolojinin günlük pratığımızda aslında yoğun bir şekilde var olduğunu anlayabiliriz. Neyse ki, bu hastaların büyük kısmında sebep çoğunlukla benigndir.

Tabii ki tipta anamnezin önemi tartışılmaz ama romatolojide tanının” %80 oranında sadece dikkatli bir anamnezle” konulabilmesi, romatolojik hastalarda detaylı anamnezin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Romatolojik hastalıkların tanısında, fizik muayene %15, laboratu varsa sadece %5 katkıda bulunur. Yetersiz öykü ve muayene genellikle uygun olmayan testlerin ve tedavinin yapılmasına neden olur. Romatolojik hastalıklar kronik ve kalıcı eklem deformiteleri yapabilen hastalıklar olup, erken tanı ve tedavi ile gelişebilecek hasarı ve sakatlığı engellemek mümkündür.

İlk basamakta nelerin romatolojik hastalık düşündürmesi gerektiğini bilmek, tanı koymadaki ilk adım olduğundan çok önemlidir. Hastada ağrının yeri, süresi, şekli, eklem ağrıları veya şişliklerinin detaylandırılması, anamnez ile öğrenilebilecek ağız kuruluğu, göz kuruluğu, aft, güneş alerjisi, sık ishal varlığı veya sedef hastalığı bizi romatolojik bir hastalığı araştırmaya yönlendirebilir.

Klinik pratiğimizde hangi bulgularda romatizma düşünelim

Hastadan anamnez alırken aşağıdaki semptomlar var mı diye sorgulamak, ya da fizik muayenemizde aşağıda belirtilen bulgulara rastlamak romatizmal hastalık tanısı açısından önemlidir.

1) AĞRI

Genellikle hastayı doktora en çok yönlendiren nedendir. Ağrının yeri, tanıda yardımcı olabilir. Ağrılar, lokalize veya generalize olabilir.

Lokalize ağrı nedenleri:

- Tendinit
- Kas hastalıkları
- Vaskülit
- Tikayıcı damar hastalıkları
- Nörolojik hastalıklar
- Primer kemik hastalığı
- Yumuşak doku hastalığı

Generalize ağrı nedenleri:

- Fibromiyalji sendromu
- Polimiyalji romatica
- Hipotiroidi, hipoparatiroidi
- Osteomalazi
- Paget hastalığı
- Maligniteler
- Parkinson Hastalığı
- Enfeksiyonlar
- Hipermobilite sendromları

2-EKLEM AGRISI VEYA EKLEMLERDE ŞİŞLİK

Bu yakınmalarla gelen hastada sorgulanması gerekenler:

- **Akut mu, kronik mi?** (6 haftadan kısa veya uzun süreli mi?)
- **İnflamatuar? Noninflamatuar?** (inflamatuar ağrılar, genellikle istirahatle artan hareketle azalan ağrılardır, mesela romatoid artritte el parmak ağrıları ve tutukluk daha çok sabah hastanın uyandığı ilk saatlerde olur, hareketle saatler içinde azalır. Noninflamatuar ağrılar da daha çok mekanik ağrılardır, hareketle artar, istirahatle azalır. Lumber diskopati nedenli bel ağrısı veya gonartroz nedenli diz ağrısı noninflamatür ağrırlara örnek olabilir, genellikle hareketle artıp, istirahatle azalan ağrılardır.)
- **Eklemde ağrı veya şişliğin lokalizasyonu nerede?**
 - periferik eklemelerde olabilir.
 - aksiyel tutulum olabilir.
 - her ikisinde de aynı anda tutulum olabilir.

Ağrının yeri tanı için önemlidir, örneğin bel ağrısı omurga romatizması, lamber diskopatiyi düşündürebileceği gibi, el parmak ağrıları romatid artrit veya osteoartriti düşündürebilir.

- **Eklem tutulumunun dağılımı nasıl?**
 - simetrik (örneğin her iki el bilekte, her iki dizde veya her iki topukta ağrı olması)
 - asimetrik (örneğin, sağ diz, sol ab, sağ el bileği gibi farklı yerlerde aynı anda tutulum olması)

Simetrik ağrılar, daha çok romatizmal hastalıkları düşündürmesi açısından önemlidir. Ancak bu kesin bir kural değildir, son yıllarda asimetrik eklem tutulumlarda da romatizmal hastalık olabileceği kabul edilmektedir.

- **Tutulan eklem sayısı?**

Tek eklem tutulumu, septik artrit, kristal artrit düşündürebilir. Hastada poliartrit var ise romatoid artrit olabilir, ama bunlarda kesin kurallar değildir. Tek eklemle başlayan romatoid artrit veya çok eklemde tutulumu olan

hatta romatoid artrit taklit eden kristal artrit olabilir.

• **Monoartrit**

Tek eklemin sinovitidir.

• Akut monoartritte en sık neden septik artrit ve kristal artrittir.

• Kronik monoartritler ise en sık kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, brucellla vs) ve tümörlere bağlıdır.

Monoartrit nedenlerini, inflamatuar veya noninflamatuar olarak ayıralım.

“İNFLAMATUAR” nedenler: Enfeksiyon, Kristal artrit, RA (romatoid artrit), JRA (juvenile romatoid artrit), Spondiloartropatiler, FMF-AAA (familial meditaryen fever-ailevi Akdeniz ateş), Behçet hastalığı, AER (akut eklem rotatizması), İntermittant hidrartroz.

“NONİNFLAMATUAR” nedenler: Travmatik (hemartroz, fraktür, meniscus veya ligament yırtığı gibi), Kemik kıkırdak bozuklukları (osteoartrit, osteonekroz), Diğer (tümörler, nöropatik artrit)



- **Oligoartrit (1-3 eklem tutulumu vardır)**

- **Polartrit**

4 veya daha fazla eklemde inflamasyon olmasıdır. Poliartrit ve oligoartrit nedenleri genellikle benzerdir.

Yaygın ağrıya neden olan diğer hastalıklardan (örneğin fibromiyalji, polimiyalji romatica, hipotiroidi, osteomalazi, malignite gibi) ayırd edilmelidir.



- Akut poliartritte en sık neden viral enfeksiyon ve ARA (akut romatizmal ateş)dir
- Kronik poliartritin en sık nedeniyse kollagen doku hastalıklarıdır.

Polartrit nedenleri

“İNFLAMATUAR” nedenler

1-Akut

- enfeksiyon (viral veya bakteriyel)
- ARA (akut romatizmal ateş), serum hastalığı

2- Kronik

-Kollagen doku hastalığı(romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu gibi)

- Spondiloartropatiler
- Poliartikuler gut
- SBE (subkut bakteriyel endokardit), AAA (ailevi Akdeniz ateşi)
- Sarkoidozis, Behçet hastalığı

“NONİNFLAMATUAR” nedenler

- osteoartrit
- metabolik hastalıklar

• Tutulum gelişim şekli nasıl?

- eklenen tarzda (additif)
- gezici (migratuar)
- aralıklı (intermittant)

3- AFTLAR

Aft, aslen ağız mukozasındaki ülserasyon anlamına gelir, romatolojik anamnezde mutlaka sorgulanması gereklidir.

Aftların, sıklığına göre nedenleri aşağıdaki gibidir.

- %70 idiopatik
- %22 B12, folat ve demir eksikliği
- %2 Gluten enteropati
- %2 menstruasyon ilişkili
- %2 kompleks aftozis
- %1 inflamatuar barsak hastalığı
- %1 BEHÇET !!! (Tc de sıklık 8-37/10.000)



Behcet hastalığı

Ülkemizde fazla görüldüğünü ve özellikle aft olan her hastada, Behcet hastalığı açısından anmnez almamız gerektiğini unutmamalıyız. Aft %100 olmalıdır, bununla beraber aşağıdaki bulgulardan iki tanesinin olması Behcet hastalığı tanısı koydurur. Behcet hastalarında:

- genital ülser (%80)
- göz tutulumu (%50 görülür, genellikle uveit şeklindedir, ön, arka veya panuveit olabilir.)
- deri (%80 görülür, eriteme nodosum, akneler şeklinde olabilir)
- paterji testi (% 50-60 hastada pozitifdir, yani paterji negatif olması Behcet hastalığını ekarte ettirmez)

4- GÜNEŞ ALLERJİSİ VE RASH

- Güneş allerjisi, özellikle SLE (sistemik lupus eritematozus) tanısında önemlidir
- Malar rash, özellikle güneşte artan, yüzde yanaklar ve burun üzerinde “kelebek tarzı” kızarıklardır, nazolabial

Dr. Sevtap Şimşek

olukları tutmaz, diğer kızarık yüz nedenleriyle ayırt edilmelidir (sebore, kontakt dermatit, rosacea gibi)



5-AĞIZ KURULUĞU VE GÖZ KURULUĞU

Sjögren sendromu, neredeyse romatoid artrit kadar sık görülen bir hastalık olup, ağız kuruluğu ve göz kuruluğu hastalığın en temel bulgularındandır.



Sjögren sendromunda, hastaların %47'sinde ağız kuruluğu, %42'sinde göz kuruluğu, %24'ünde parotiste şişlik, %5'inde ise vaginal kuruluğa bağlı ağrılı cinsel ilişkigörlür.

6-BEL AĞRISI, AYAK TABAN VE TOPUK AĞRISI

İnsanların % 80'İ, hayatının bir döneminde bel ağrısı atağı geçirir.

- %75'i bir ay, %87'si 3 ay, %93'ü ise en geç 6 ayda iyileşmiş olur, %7'si kronik kalır.
- İnlamatuar ağrı karakteri önemlidir. Ağrının süresi, zamanı, istirahatle artıp azalması, gece ağrıları gibi ağrının özellikleri sorgulanmalıdır.
- Plantar fasciitis, sıkça ayak taban ağrıları nedenidir, daha çok gençlerde, sabahları olan taban ve topuk ağrıları romatizmal olabilir. Yine gençlerde topuk dikeni varsa romatizma olabileceği unutulmamalıdır.

7- SEDEF HASTALIĞI-SEDEF ARTRİTİ (PSÖRİATİK ARTRİT-PSA)

- PSA (psöriyatik artrit) sıklığı %0,3-%1 dir
- Klinik paternler: distal artrit (%2-5), asimetrik oligoartrit (%15-20), simetrik poliartrit (%50-60), spondilitis (%2-5), arthritis mutilans (%5) şekillerinde görülebilir.
- Sedef hastalarının, %25'inde PSA gelişebilir, Psöriyatik artritlerin %15'inde, önce artrit takiben sedef gelişir, dolayısıyla tanı anında sedef hastalığının olmaması sedef artritini ekarte ettirmez.
- Sosis parmak, ashill veya plantar fasia entezit, tırnak pitting, pencil in cup (ellerde son falankslardaki deformite), sedef hastalığının bizzat hastada olmasa da ailede olması, sedef romatizmasını düşündürmesi açısından önemlidir.
- Tırnak değişikliği, sedef hastalarının %30'unda vardır, ama hastada aynı zamanda sedef romatizması varsa bu

oran %80'lere çıkar. Yani, sedef hastalarında tırnak değişikliği kuvvetli ihtimalle sedef romatizmasını düşündürür.

- Sedef romatizması olanlarda HIV birlikteliği görülebildiğinden taranmasında fayda vardır.



8- SIK İSHAL

Sık ishal, enteropatik artrit tanısı açısından mutlaka sorgulanmalıdır.

- Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının, %15'inde sakroiliit, %10-20 'sinde ise periferik artrit görülür.
- Whipple hastalığı, çölyak hastalığı (gluten enteropati), intestinal bypass cerrahi (jejunoileal veya jejunokolik) sonrasında artrit görülebilir

• Reaktif artrit

ürogenital veya enterojenik enfeksiyonlardan [salmonella, shigella, yersinia, campylobacter jejuni] 1-4 hafta sonra görülen artritlerle seyreder. Yani, karşımıza artrite gelen

bir hastanın anamnezinde bu enfeksiyonlar varsa, reaktif artrit düşünebiliriz.

9-KARIN AĞRISI

İdiopatik barsak hastalıkları ve Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) düşündürülebilir.

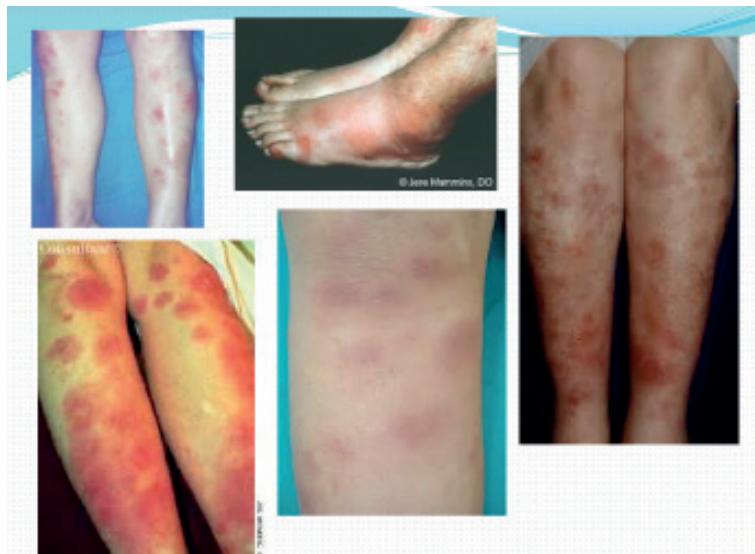
AAA, tipki Behcet hastalığı ülkemizde görülme sıklığı fazladır (1-4/1000) ve otozomal ressesiftir. Bu nedenlerle genetik testlerde mutasyonlar görülmesi tanıda yardımcıdır. Ancak ülkemizde AAA Gen mutasyon taşıyıcılığı 1/5-1/10 sıklmaktadır. Yani, hastanın AAA gen mutasyonlarını taşıyor olması hasta olması anlamına gelmez, klinik bulguları olmadan gen mutasyonu var diye tanı koymak doğru değildir, pek çok gen mutasyonu taşıyan hasta ömürleri boyuncu taşıyıcı olarak kalabilir.

AAA klinik bulguları:

- ateş %100
- peritonit %85-97
- artrit %50-77
- plörit %33-66
- erizepel benzeri döküntü %46
- lap %1-6 sıklıkta izlenir, Türkiye fmf sık görüldüğü ülkelerden olduğu için karın ağrlarında ve periyodik ağrılarda sorgulanması gereklidir. Yine plörit nedeniyle, bazen sadece periyodik göğüs ağrlarında da ayırcı tanıda AAA unutulmamalıdır.

10-ERİTEMA NODOSUM VE ERİTEMA NODOSUM BENZERİ LEZYONLAR

Septal pannikulittir, Behcet hastalığı, sarkoidoz, vaskülitler, inflamatuar barsak hastalıkları, postenfeksiyon, oral kontraseptif kullanımı gibi pek çok nedenle olabilir.



11-RAYNAUD FENOMENİ VE LİVEDO

- Pallor-dolor-rubor (solukluk, morluk ve kızarıklık) periyotlarının birbirini takip etmesiyle daha çok ellerde daha az sıklıkla ayaklarda, özellikle soğuğa maruziyetle ortaya çıkan tablodur.
- %3-4 sıklıkla görülür, kadınlarda 4-9 kat fazla görülür, tamamen sağlıklı insanlarda da olabileceği unutmamak gereklidir.
- Eşlik eden durumlar :
 - 1- sistemik romatizmal hastalıklar
 - 2- travmatik
 - 3- ilaçlar
 - 4- tıkalıcı damar hastalıkları
 - 5- hiperviscosity sendromları
 - 6- diğer (enfeksiyonlar, karsinomlar vs)
- 40 y üzerinde olması, erkekte görülmesi, tırnak yatağı kapilleroskopisinde pozitif bulgu ve seroloji pozitifliği, sekonder raynaud fenomeni lehinedir, yani başka bir hastalıkla beraber olduğunu düşündürür.



12 -GÖZ BULGULARI

- Sklerit-episklerit
- Optik nörit
- Kornea tutulumu
- Uveit (göz içinin iltihabıdır, anterior uveit , posterir uveit, intermediate uveit şeklinde veya panüveit olarak görülebilir)

Romatizmal hastalıklar, göz bulguları ile beraberlik gösterebilir. Örneğin, Behçet hastlığında uveit (en sık ön uveit olmak üzere tüm üveyit türleri), ankilozan spondilitte tekrarlayan kısa süreli ön uveitler, vaskülitlerde optik nörit, juvenil romatoid artrit veya yine vaskülitlerde skleritler izlenebilir.

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA SIK KULLANDIĞIMIZ LABORATUVAR TESTLERİ

1-SEDİMENTASYON

- Özel bir tüpte, ertrositlerin 1 saatteki çökme mesafesinin milimetrik ölçümüdür.
- Akut faz reaktanlarının (fibrinojen, haptoglobulin, CRP, alfa 1 antitripsin) indirek ölçümü olarak yorumlanabilir.
- Obesitede, dişilerde, gebeler ve yaşlılarda bir miktar yüksek olması patolojik değil, fizyolojiktir.
- Normal sedimentasyon **kadınlarda yaş+10/2, erkeklerde yaş/2** olarak hesaplanır
- Sedimentasyon yüksekliği ile gelen hasta, bizi tüm tıbbi bilgimizi gözden geçirmeye zorlayabilir, zira çok fazla nedenle sedimentasyon yükselebilir. Bu araştırmayalımlı anlamına gelmemekle beraber, araştırmalara rağmen etyoloji bulunamamış sedimentasyon yüksekliklerinde, 1-3 ay sonraki kontrollerde sedimentasyon %80 normale döner.

Romatolojik açıdan sedimentasyon yüksekliği, ağrı veya yukarıda bahsedilen yakınmalar, muayene bulgularıyla beraber ise oldukça önemlidir.

2- CRP

- IL-6 ve diğer sitokinlerin uyarısıyla karaciğerden salınan akut faz reaktanıdır. Kompleman yolu aktivasyonuna aracılık eder, 4 sa'de yükselsir.
- Erkek=yaş/50, kadın=yaş+30/50 (mg/dl olarak) hesaplanır, yani sedimentasyon gibi kadınlarda fizyolojik olarak biraz daha yüksektir.
- Sedimentasyon gibi hipergamaglobulinemiden etkilenmez, daha erken yükselip daha erken normale döner.

3-ASO(anti streptolizin O)

- Streptokok antikorları; başlıca anti antistreptolizin O (ASO), anti-hyaluronidaz, anti-deoksiribonükleaz B (anti-DNaz B)'dır. Pratikte sıkılıkla ASO titrelerine bakılır. ASO titresi Todd ünitesi olarak verilir. Amerikan Kalp Derneği'ne

göre çocuklarda >333, erişkinlerde >250 Todd ünite değerleri anlamlı kabul edilir.

- Streptokokkal infeksiyonu takip eden ilk haftada ASO yükselmeye başlar, 4-5 haftada en yüksek değere ulaşır.
- Sadece Akut Romatizal Ateş (ARA) ve poststreptokoksik reaktif artrit tanısında, geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonunun delili olmak dışında romatolojik olarak tanışal anlamı yoktur!
- ARA olgularının, %80'inde yüksek ASO titreleri saptanır. ASO yüksekliği, ARA kliniği ile birlikte ise anlamı vardır ve 2-4 hafta ara ile katlanarak artması enfeksiyonu değerlendirmede önemlidir.

ASO, grup A streptokokkal infeksiyon için spesifik bir yanıt değildir, grup C ve G, ve diğer bakterilere (*Clostridium tetani* ve *Listeria monocytogenes*) karşı yanıtta da yükselir.

- Klinik bulguları olmayanlarda sadece ASO titresine bakılarak romatizma tanısı konulmamalıdır.

ASO, enfeksiyon sonrası 6-8 haftada düşmeye başlar, 6 ayda %30, 1. yılda % 16 hastada yüksek kalır !!!!!! Bu nedenle sağlıklıılarda da ASO titresi yüksek bulunabilir.

4- ANA(antinükleer antikor)

- 1/160 titre ve üzeri + kabul edilir.
- Bu titrede yani 1-160 titrede toplumun %5' inde pozitif olabilir, 1-320 titrede toplumun % 3'ünde, SLE (Sistemik lupus eritematozus) hastalarının yakınlarında ise %5-25 oranında pozitif olabilir.
- ANA pozitifliği, en sık SLE tanısında olmak üzere romatizmal hastalıkların tanısında önemlidir. Romatizmal hastalıklar dışında da ANA pozitif olabilir:

Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı, primer pulmoner hipertansiyon, multipl skleroz, neoplaziler (özellikle

lenfomalar), kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit, enfeksiyoz mononukleozis)

- ANA toplumda %5 pozitif ancak SLE sıklığı ise 1-2000'dir. Buna göre 2000 kişilik bir toplulukta ANA pozitifliği olan kişi sayısı 100'dür, ama sadece 1 tanesi, yani % 1 SLE'dir!

5-Romatoid faktör(RF)

- Anti Ig G Ig M(immun globulin G'ye karşı oluşmuş immun globulin M antikorları) olarak tanımlanabilir. Immun komplekslerin dolaşımından uzaklaştırılması amaçlı oluşur.
- Toplumda RF pozitifliği:
20-60 yaş arasında %2-4, 60-70 yaş arasında %5, 70 yaş üzerinde ise %10-25 sıklıktadır.
- Romatoid artrit hastalarının %50-85'inde RF pozitifdir. (Erken romatoid artrittte RF pozitifliği daha düşüktür)
- Romatizmal hastalıklar dışında da RF pozitifliği sıkça görülür:
 - kronik hastalıklar (primer bilier siroz %45-70, pulmoner hastalık-silikozis, asbestozis %30-50 oranında RF pozitif olabilir)
 - neoplazm ve kemoterapi sonrası %10-25
 - enfeksiyonlar (AİDS, enfeksiyoz mononukleoz, parazitik enfeksiyonlar, kronik viral enfeksiyon, tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit, sifiliz de pozitif olabilir.)
Hepatit B veya C de ise %20-75 gibi yüksek oranlarda RF pozitifdir.)
 - kriyoglobulinemi de %40-100 RF 'de yüksek titre, tanı ve hastalık progresyonu hakkında bilgi vermesi açısından önemli ancak takipte titre anlamlı değildir.

6- Anti CCP (anti siklik sitrullenmiş peptit)

- Sensitivitesi aynen RF gibi %67 ama spesifitesi %95'dir.
- Hastalıkın progresif olduğunu gösterir.

- RF pozitifliğine neden olan romatizma dışındaki nedenlerde anti CCP faydalı olabilir, ama unutulmamalıdır ki romatoid artritte hem RF ve hem CCP negatif olabilir. Yani klinik bulgularla tamamlanmadan, sadece laboratuar pozitiflikleriyle tanı koymak mümkün değildir.

7- ÜRİK ASİT

- Hiperürisemi, kadında 6 mg / dl, erkekte 7 mg / dl üstünde ürik asit olması demektir.
- Hiperürisemilerin sadece % 15' inde gut gelişir, ama 10 mg / dl'nin üzerindeyse gut gelişme oranı %30-50'ye çıkar.
- 40 y üzeri erkeklerde, en sık akut artrit nedeni guttur.
- Gut hastalığı varlığında, ürik asit düzeyi 6 mg / d'nin altına, tofüste varsa 5 mg / dl'nin altına inmelidir.
- Gut hastalığında neden %90 hastada atılım azlığı olması nedeniyle maalesef pürin kısıtlı diyetle ürik asit sadece 1 mg / dl kadar düşer. Yani tekrarlayan gut artritleri olan hastalarda, genellikle ürik asidi sadece diyetle düşürmek mümkün olmadığından ürik asit düşürücü medikal tedavi gereklidir.
- Ürik asit artışı bazen ilaçlar nedeniyle olabilir: tiyazidler, furasemid, aspirin, alkol, siklosporin
- Bazı ilaçlarında ürik asit düşürücü etkileri vardır: amlodipin, losartan ve fenofibrat

7-Daha az kullandıklarımız

- HLA B 27 pozitifliğinde Ankilozan spondilit hastalığı riski normalden 50 kat fazladır. Ama HLA B 27 pozitif kişilerin sadece %2'sinde Ankilozan spondilit gelişir, aile öyküsünde varsa bu oran %20'lere kadar çıkar. Yani destekleyecek yeterli klinik bulgu yoksa, ankilozan spondilit tanısı için HLA B 27 pozitifliği anlamlı değildir.
- C-ANCA(PR3 +) Vaskülit düşünülen hastalarda bakılır, Wegener grnülomatosis tanısında çok değerlidir.

Dr. Sevtap Şimşek

- P-ANCA(MPO +) Vaskülit düşünülen hastalarda bakılır, Mikroskopik poliangiitis tanısında çok değerlidir.
- C3-C4, CH50 kompleman düzeylerini düşüklüğü tüketim arttığını gösterir, örneğin sjögren sendromunda kompleman düşüklüğü hastalık aktivitesinin fazla olduğunu düşündürür.
- ANTIKARDİYOLİPİN IG G, IGM , Lupus antikogulan testleri ise antifosfolipit sendromu düşünülen hastalarda önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- J WH Bijlsma, Eric Hachulla, et al. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. Second edition, 2015
- 2-Hochberg. Rheumatology, 6th edition, 2014
- 3- John H. Stone. A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology , 2009
- 4-Sterling G.West. Rheumatology Secrets, 2015
- 5- Kelly and Firestein's Textbook of Rheumatology, 9th edition, 2012

ERİŞKİNDE TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Üriner sisteme anatomik veya fonksiyonel bir anormalligin olmadığı erkeklerde yaşamın ilk yıllarda oldukça nadirdir. 2-13 yaş arasındaki kız çocuklarında da sık görülmemektedir. Kız çocuklarında adolesan döneme girilmesiyle insidans belirgin olarak artmaktadır. 24 yaş öncesinde her 3 kadından biri ÜSE için antibiyotik tedavisi almaktadır. Tüm yaşam boyunca ise bu oran %40-50'dir. Üriner sistem enfeksiyonu geçiren kadınların %25-30'unda ÜSE tekrarlamaktadır(1-6).

PATOGENEZ

Sağlıklı kadınlarda, üropatojenlerin çoğu rektal floradan kaynaklanır ve periüretral ve distal üretra kolonizasyonu sonrası üretra yolu ile mesaneye gelir. Erkek ve kadınlarda ÜSE prevalansında belirgin farklılık olmasında rol oynayan faktörler:

1. Erkekte uretral meatusun anüse daha uzak olması,
2. Erkek üretrasının çevresindeki ortamin daha kuru

olması,

3. Erkek üretrasının daha uzun olması,
4. Prostat sıvısının antibakteriyel etkinliğidir.

Sağlıklı bir erkekte ÜSE için risk faktörleri ise:

1. Eşinde vajinal kolonizasyon,
2. Homoseksüel olmak,
3. Sünnetsiz olmaktadır.

Kadınlarda vajinal mikrofloradaki değişikliklerin koliform bakteriler ile vajinal kolonizasyonu kolaylaştırıldığı ve böylece ÜSE'da kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak vajinal kolonizasyona zemin hazırlayan faktörler aynı zamanda mesane kolonizasyonuna ve enfeksiyona da zemin hazırlamaktadır. Kadınlarda komplike olmayan ÜSE için risk faktörleri önceden ÜSE geçirmiş olmak, cinsel ilişki, spermisid kullanımı(özellikle diyafram kullanımı ile birlikte) ve antibiyotik tedavisi(özellikle beta-laktamlar)dir. Menapoz dönemi sonrasında ise östrojen hormonunda azalma(vajinal atrofiye yol açar), üriner inkontinans, sistosel ve rezidüel idrar kalması önemli hazırlayıcı faktörlerdir(7,8).

SINIFLAMA VE KLİNİK

Üriner sistem enfeksiyonları komplike olmayan ve komplike olmak üzere iki gruba ayrılır. Komplike olmayan ÜSE yapısal ve fonksiyonel olarak normal olan üriner sisteme sahip, cinsel olarak aktif sağlıklı kadınlarda oluşur. Komplike ÜSE ise, tedavi süresini uzatan veya tedavi başarısızlığını artıran komorbidite ile birliktedir. Bu komorbiditeler; idrar akışını bozan üriner sistem anormallikleri, yabancı cisim varlığı(kateter, taş) veya çoklu dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonu içerir (6).

Üriner sistem enfeksiyonlarında tipik klinik tablolar aşağıdaki gibidir.

1. Akut sistit(komplike olmayan)

2. Akut piyelonefrit (komplike olmayan)
3. Komplike ÜSE (sistit veya piyelonefrit)
4. Asemptomatik bakteriüri
5. Tekrarlayan ÜSE

Üriner sistem enfeksiyonları lokalizasyonuna göre alt üriner sistem(mesane) enfeksiyonu(sistit) ve üst üriner sistem(böbrek ve pelvis renalis) enfeksiyonu(piyelonefrit) olarak ikiye ayrılır. Sistitte mukoza tutulumu, piyelonefritte ise yumuşak doku tutulumu vardır ve genellikle sistitin yukarı doğru ilerlemesi ile oluşur.

Sistit sık idrara çıkma, sıkışma hissi ile birlikte dizüri şikayetleriyle ortaya çıkar. Ateş yoktur. Komplike olmamış sistitlerin sadece %20'sinde suprapubik ağrı ve hassasiyet bulunur. Dizürinin vajinit ve üretritlerde de olabileceği unutulmamalı ve mutlaka ayırcı tanısı yapılmalıdır. Dizüri ile birlikte vajinal akıntı olmaması veya dizüri ile birlikte sık idrara çıkma olması öncelikle sistiti düşündürür. Hemorajik sistit idrarda fazla miktarda eritrosit görülmesi ile karakterizedir. Etiyolojisinde bakteri veya adenovirus tip 1-47, radyasyon, kanser kemoterapisi veya bazı immünsüpresiflerin kullanılması rol oynayabilir. Akut piyelonefritte bel ağrısı, böğür ağrısı, karın ağrısı, ateş, üzüme-titreme, bulantı ve kusma mevcuttur. Olguların çoğunda sistit semptomları da bulunur. Fizik muayenede kostovertebral açı hassasiyeti vardır. Bakteriüri ve ateş olması büyük olasılıkla piyelonefriti destekler(3,6,9-11).

ETİYOLOJİ

Komplike olmayan ÜSE'da %70-95 oranında Escherichia coli ve %5-10 Staphylococcus saphrophyticus etkendir. Klebsiella , Enterobacter , Proteus ve enterokoklar nadir olarak komplike olmayan sistit veya piyelonefrite neden olurlar. S.saphrophyticus sistitlerde piyelonefrite göre daha sık etken olarak saptanmaktadır. Adenoviruslar hemorajik

sistit yapabilirler. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında ise etiyoloji altta yatan komplike edici faktörden önemli ölçüde etkilenir. *Escherichia coli*, *Kelbsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve grup B streptokoklar en sık saptanan etkenlerdir(3,5,12).

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner sisteme kateter, fonksiyonel veya anatomik bir bozukluk ile birlikte enfeksiyonun olması komplike üriner enfeksiyon olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların %5'inden daha azında komplike ÜSE oluşur ve bunların çoğu genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar şeklindedir. Genç kadınlardaki çoğu ÜSE komplike olmamasına karşın, yaşlı kadınlardakiler ise sıkılıkla komplikedir. Erkeklerde ise ÜSE genellikle komplikedir. Üriner enfeksiyonun komplike olup olmamasının ayrılması; tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeyi, antimikrobik tedavinin seçimi ve süresini ve üriner sistemin incelenmesinin hangi düzeyde yapılmasının gerekliliğini belirler. Komplike ÜSE'lerin patogenezinde birçok faktör rol oynar (Tablo-1). Bu faktörler idrar akışında staz oluşturarak, normal konak savunma mekanizmalarını atlatıp üriner sisteme üropatojenlerin girişini kolaylaştırarak, antibiyotiklerle kolay tedavi edilemeyen enfeksiyon odağı yaratarak veya konak bağılıklık sistemini baskılıyorarak bunu yapar. Komplike edici bir faktör varsa daha dirençli bir bakteri ile karşılaşma riski daha yüksektir ve etkili antibiyoterapiye rağmen tedavi başarısızlığı sıktır (7,13,14).

Tablo-1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Komplike Edici Faktörler

A. Demografik-Bakteriyolojik

Yakın zamanda antibiyotik kullanımı

Dirençli üropatojenler

B. Ürolojik

Üriner kateter

Rezidüel idrar

Obstrüktif üropatiler(mesane çıkışı obstrüksiyonu)

Taş

Konjenital anomaliler(vezikoüreteral reflü-VUR, üreter duplikasyonu)

Üriner diversiyon

Prostatit

Yabancı cisim

Ürolojik girişimler(tanı amaçlı veya cerrahi)

C. Medikal

Gebelik

Azotemi

Renal transplantasyon

Diabetes mellitus(bu hastalığa bağlı olarak komplikasyonların çıktıığı geç dönem)

İmmünsüpresif durumlar

Böbrek hastalıkları(polikistik böbrek, papiller nekroz, enfekte atrofik böbrek)

Nefropatiler(örneğin analjezik alışkanlığı)

Metastatik bakteriyel enfeksiyonlar(Stafilocok enfeksiyonları)

D. Nörojenik

Nörojenik mesane

Asemptomatik bakteriüri

Üriner sistem enfeksiyonu semptomlarının olmaması ve kadınlarda birbirini izleyen iki orta akım idrar kültüründe 100.000 kob(koloni oluşturan birim=cfu) / ml veya daha fazla olmak üzere aynı bakterinin üremesidir. Erkeklerde tek bir kültürdeki üreme yeterlidir. Doku invazyonu olmaksızın

geçici mesane kolonizasyonunu yansıtır. Asemptomatik bakteriürünün okul çağının kız çocuklarındaki prevalansı %1-2'dir ve yaşla birlikte artar. Cinsel olarak aktif kadınlarda bu oran %2-5, 65 yaşın üzerinde ise %10-15'tir. Hamilelik döneminde ise %2-11 arasında değişir. 65 yaşın altındaki sağlıklı erkeklerde asemptomatik bakteriüri nadirdir. Prostat hipertrofisi ile prevalansı artar ve 70 yaşın üzerinde %5-10'a ulaşır. Asemptomatik bakteriüri piyürü ile birlikte olabilir ya da olmayabilir. Asemptomatik bakteriüri ile birlikte piyürü olması tedavi edilmesini gerektirmez.

Asemptomatik bakteriüri için tarama yapılması gereken durumlar;

1. Gebeliğinin erken döneminde olan kadınlar,
2. Transüretral prostat rezeksiyonu yapılacak olan hastalar,
3. Mukozada kanamaya yol açabilecek ürolojik girişimler öncesi tarama yapılmalıdır(3,15).

Tekrarlayan ÜSE

Yılda 3 ve daha fazla ya da son 6 ay içinde 2 kez ÜSE geçirilmesi tekrarlayan enfeksiyon olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonları relaps ya da reenfeksiyon şeklinde tekrarlayabilir. İlk ÜSE'yi takiben 6 ay içinde kadınların yaklaşık %25'inde ikinci ÜSE, %3'ünde üçüncü ÜSE gelişme riski vardır. Relaps genellikle tedavinin tamamlanmasından sonraki 1-2 hafta içinde olur ve sıkılıkla piyelonefrit şeklinde, böbrek taşını da içeren yapısal anomaliler, veya kronik prostatitle birliktedir. Relapsda aynı mikroorganizma etkendir ve relaps nedeni için mutlaka ürolojik inceleme yapılmalıdır.

Reenfeksiyon ise ÜSE'nin yeni bir mikroorganizma ile tekrarlamasıdır. ÜSE'da tekrarlamaların çoğu (%80) reenfeksiyon şeklindedir. Reenfeksiyonlar tedavinin

tamamlanmasından 2 hafta sonraki bir dönemde olma eğilimindedir ve daha sıkılıkla sistit atakları şeklindedir (9,16).

TANI

Üriner sistem enfeksiyonu düşünülen tüm hastalarda yapılacak ilk laboratuvar testi idrarın mikroskopik incelemesidir. Piyürinin saptanması üriner sistem enfeksiyonu tanısı açısından oldukça önemlidir olmakla birlikte, piyürünün nonspesifik olabileceği(ÜSE yokluğunda başka nedenlere bağlı olabilir) unutulmamalıdır(Tablo-2). Semptomatik ÜSE olan hastaların(nötropenik olmayan) büyük çoğunluğunda piyürü mevcuttur. Piyürünün olmaması durumunda tanı mutlaka tekrar gözden geçirilmelidir. Üriner yakınınmaları olan ve kültür negatif piyürili olgularda en olası tanı yine de bakteriyel ÜSE'dur. Kültür negatifliği idrardaki düşük bakteri sayısından kaynaklanabilir veya hasta kültür öncesinde antibiyotik almış olabilir. Tüberküloz basili rutin basiyerlerinde üremez ve piyüriye neden olur. Mycoplasma ve Üreaplasma üriner semptomlara ve piyüriye neden olabilir ve rutin basiyerlerinde üremezler.

İdrarın mikroskopik incelemesi: Yaklaşık 10 ml orta akım idrarı alınarak 2000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenir ve sediment mikroskopta 40'luk objektifle(40'luk objektif=HPF=High Power Field)incelenir. Yaklaşık 5-15 alanın incelenmesi sonucu ortalama 4 veya daha fazla lökosit bulunması piyürü varlığını destekler. İdrar sedimentinin incelenmesi sonucu lökosit silendirileri piyelonefritli hastalarda sıkılıkla bulunur. Lökosit silendirilerinin görülmESİ piyelonefrit için patognomik değildir fakat piyelonefriti destekleyicidir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri ÜSE'li hastalarda zaman zaman saptanır(örneğin hemorajik sistit).

Orta akım idrarının doğrudan (santrifüj edilmeden) sayma

kamarasında değerlendirilmesi sonucu mm³'te bulunan lökosit sayısının 10 ve üzerinde olması da piyüridir. Sayma kamarasında değerlendirme piyürinin saptanması açısından daha doğru bir yöntemdir. Piyürinin saptanması açısından stick ile de (lökosit esteraz varlığına dayalı) inceleme yapılabilir. Duyarlılığı %75-96, özgüllüğü %94-98 arasında değişir. Üriner sistem yakınları olan ve lökosit esteraz stick testi negatif olan bir hastada piyürü açısından mutlaka mikroskopik inceleme yapılmalıdır.

ÜSE tanısının desteklenmesi için en önemli testlerden biri orta akım idrarının bakteri açısından incelenmesidir. Santifüj edilmemiş orta akım idrarının Gram boyama ile incelenmesi sonucu(1 damla idrar iyi temizlenmiş bir lam üzerine alınır ve kuruduktan sonra Gram boyama yapılır), her immersiyon alanında en azından bir bakterinin görülmesi(ortalama 20 immersiyon alanının incelenmesi koşulu ile), idrarın ml'sinde 100000 kob veya daha fazla bakteri varlığı ile korelasyon gösterir. Bu inceleme yöntemi özellikle piyelonefrit ve ürosepsisde ve özellikle de enterokokların saptanması açısından yararlıdır. Bakteriüriyi göstermesi açısından nitrit testi de kullanılabilir fakat gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda nitrit testi negatiftir.

İdrar kültürü yapılarak tanı konulması: İdrar kültürü sistit tanısı alan(ilk sistit atağında) hastalarda gerekli değildir. Piyelonefrit düşünülen, relaps ya da reinfeksiyon şeklinde tekrarlayan ÜSE olan hastalarda idrar kültürü yapılmalıdır. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar tipik olarak kültürde(orta akım idrarın kantitatif kültürü) 100000 kob / ml ve üzeri üremeye sahiptirler. Bununla birlikte dizüri, sık idrara çıkma ve sıkışma hissi gibi akut sistit semptomları olan kadınların %40-50'sinden fazlasında kantitatif idrar kültüründe 100000 kob / ml'den daha az bir üreme olabilir (akut üretral sendrom). Akut üretral sendromu olan bu

gruptaki hastaların bir kısmından Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae gibi üretrite neden olan mikroorganizmalar, genital herpes ve vajinit sorumlu olabilir. Akut dizüri ve piyürüsi olan kadınlarda üriner enfeksiyon tanısı için kantitatif idrar kültüründe 100 kob/ml üropatojen üremesi yeterlidir.

Pyelonefrit ve ürosepsis düşündürilen hastalarda kan kültürü alınmalıdır. Bununla birlikte hastaneye yatırılmadan takip ve tedavisi yapılabilecek olgularda kan kültürü alınmasının yararlılığı tartışmalıdır. Piyelonefritte periferik kanda lökositoz ve CRP artışı mevcuttur (5,8,9,17-20).

Tablo-2. ÜSE dışında piyürü nedenleri

- Böbrek taşı
- Renal papiller nekroz
- İntersitisyel sistit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Allerjik tubulointersitisyel nefrit
- Glomerülonefrit
- Prostatit

TEDAVİ

Komplike olmayan sistit tedavisi

Kadınlarda 3 günlük antibiyotik tedavisi yeterlidir. İlk seçilecek ajanlar trimetoprim-sülfometaksazol(TMP-SMX), nitrofurantoin veya fosfomisindir. Escherichia coli'deki TMP-SMX direncinin %15-20'nin altında olduğu bölgelerde empirik tedavide TMP-SMX önerilmektedir. Ayrıca in vitro olarak dirençli E.coli'lerin etken olduğu olguların bazlarında klinik yanıt alındığı bildirilmiştir.

Duyarlı mikroorganizmalar için 3 günlük beta-laktam antibiyotik tedavisi de yeterlidir. Escherichia coli'deki

ampisilin ve amoksisilin direncinin nispeten yüksek olması nedeniyle 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler tedavide daha etkilidir (Tablo-3).

Tablo-3. Kadınlarda komplike olmayan sistit tedavisi

Antibiyotik	Doz
TMP-SMX (160-800)*	2x1 (3 gün)
Norfloksasin (200-400 mg)	2x1 (3 gün)
Siprofloksasin (250 mg)	2x1(3 gün)
Ofloksasin (200 mg)	2x1 (3 gün)
Nitrofurantoin (50 mg)*	4x1-2 (5 gün)
Nitrofurantoin (100 mg makrokristal*)	1-2x1 (5 gün)
Amoksisilin/Klavu. asit(625 mg)	2x1(3-7 gün)
Sefaleksin(500mg)	3x1(3-7 gün)
Sefuroksim(250-500 mg)	2x1 (3-7 gün)
Fosfomisin*	1x3g (tek doz)

**Tedavide ilk seçilecek antibiyotikler*

Bazı durumlarda 3 günlük tedavi yeterli değildir. D. mellitus, semptomların 7 günden fazla olması, yakın zamanda ÜSE geçirme hikayesi, diyafram kullanımı, 65 yaşın üzerinde olma ve gebelik gibi durumlarda komplike olmayan sistit tedavisi 7 gündür.

Erkeklerde ve çocuklarda 3 günlük tedavi için yeterli veri yoktur ve 7-10 günlük tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda üst üriner sistemde yapısal anomalii bulunma riski yüksektir ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 1-2 hafta içinde kontrol idrar kültürü alınmalıdır (9,14,21-25).

Komplike olmayan piyelonefrit tedavisi

İdrar kültürü alındıktan sonra empirik tedavi başlanır. Durumu çok ciddi olmayan(örneğin ateşi çok

yüksek olmayan, lökositozu olmayan veya hafif olan, bulantı veya kusması olmayan) ve tedaviye uyumu iyi olabilecek kadınlarda tedavi oral yoldan verilebilir ve hasta ayaktan takip edilebilir. Bu hastalarda ampirik tedavide ilk olarak kullanılması önerilen antibiyotikler florokinolonlardır. Eğer etkenin duyarlı olduğu biliniyorsa TMP-SMX alternatif olabilir (Tablo-4). Eğer otoplumda karşılaşılan *E. coli*'de TMP-SMX direnci %5'in üzerindeyse ampirik tedavide TMP-SMX kullanılmamalıdır. Piyelonefritte ampirik antibiyotik seçimi aşamasında idrarın Gram boyama ile incelenmesi yardımcı olabilir. Eğer Gram boyama enterokok morfolojisini (zincir yapmış gram pozitif koklar) destekliyorsa ampicilin (parenteral tedavide) veya amoksisin (oral tedavide), stafilokok morfolojisi varsa sefaleksin gibi sefalosporinler seçilebilir. Oral tedavi ile tedavi edilebilecek piyelonefritli hastalar için önerilen süre 10-14 gündür. Oral siprofloksasin ile 7 günlük süre tedavi için yeterli bulunmuştur.

Tablo-4. Komplike olmayan piyelonefritin oral tedavisi

Antibiyotik	Doz
TMP-SMX (160-800)	2x1
Siprofloksasin (500 mg)	2x1
Norfloksasin (400 mg)	2x1
Ofloksasin (200-400 mg)	2x1
Amoksisin (500 mg)	3x1
Amok/Klavulanik asit (1000 mg) (625 mg)	2x1 3x1
Sefiksim (400 mg)	1x1
Sefaleksin (500 mg)	3x1
Sefuroksim (500 mg)	2x1

Durumu ciddi olan (yüksek ateş, hipotansiyon, üşüme-titreme, lökosit sayısında belirgin artış, kusma, dehidratasyon veya sepsis bulguları olan) veya oral tedavinin başarısız olduğu hastalar ise hastaneye yatırılmalı ve IV tedavi

başlanmalıdır (Tablo-5). Ampirik tedavide 3.kuşak sefalosporin, florokinolon veya ampisilin/sulbaktam önerilmektedir. Önerilen tedavi süresi 14 gündür. Bu gruptaki hastalarda ardışık tedavi yapılabilir (8,9,21-23).

Tablo-5. Komplike olmayan piyelonefritin parenteral tedavisi

Antibiyotik	Doz
Seftriakson (1 g)	1-2 g/gün
Sefotaksim (1 g)	3x1
Siprofloksasin (200-400 mg)	2x1
Ofloksasin (200-400 mg)	2x1
Gentamisin	3mg/kg/gün (günlük ek doz 120-160 mg)
TMP-SMX(160-800)	2x1
Sefazolin (1 g)	3x1
Ampisilin/Sulbaktam	4x1-3 g (ampisilin dozu üzerinden)

Komplike ÜSE tedavisi

Komplike ÜSE'nin tedavisinde hastanın durumuna göre tipki piyelonefritte olduğu gibi tedavi düzenlenir. Parenteral tedavi gereken hastalarda tedavi süresi 14-21 gündür. Bu hastalarda komplike edici durumun mutlaka ortadan kaldırılması ya da tedavi edilmesi gerekir (13,23).

Dirençli bakterilerle oluşan Sistit ve Piyelonefritte tedavi

Son 3 ay içinde hastanede yatış, üriner sisteme cerrahi girişim ya da antibiyotik kullanan hastalarda daha dirençli bakterilerle, özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

(GSBL) enzimi yapan *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* ile karşılaşma riski artmaktadır. Son 1 yıl içinde kinolon kullanan hastalarda hem kinolon dirençli, hem de GSBL(+) bir *E. coli* ile karşılaşma riskinin arttığı gösterilmiştir. Bakımevinde kalanlar ve sürekli üriner sondası olan hastalarda da dirençli bakteriler daha sıktır (26-29).

GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* sistitinde eğer izole edilen bakteri duyarlı ise tedavide fosfomisin veya nitrofurantoin kullanılabilir. Sistitte tek doz fosfomisin çoğu kez yeterli olsa da, gerektiğinde gün aşırı 3 gün verilebilir ve bu rejimin etkinliğinin %94.3 olduğu gösterilmiştir. Eğer izole edilen bakteri duyarlı ise amoksisilin-klavulanik asid bir başka tedavi seçenekleri olabilir. Nitrofurantoin ve fosfomisine direnç varsa intramuskuler amikasin ya da gentamisin(bakteri duyarlı ise) kullanılabilir (30-37).

GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* piyelonefriti şüphesinde ampirik tedavi seçeneklerinin başında ertapenem gelmektedir. İzole edilen bakterinin duyarlılık durumuna göre de-eskalasyona gidilebilir. Ertapenem ile bakteriyemik olguların da diğer karbapenemler kadar başarılı bir şekilde tedavi edilebilediği gösterilmiştir (38-42).

Asemptomatik bakteriüri tedavisi

Aşağıdaki durumlarda asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir ve önerilen tedavi sistitteki gibi 3 günlük oral uygulama şeklindedir.

1. Gebelerde(tedavi süresi 3-7 gündür),
2. Ürolojik invazif bir girişimden önce(girişimden 1 saat önce başlanmalı ve girişim sonrası kateter yoksa devam edilmemelidir),
3. Üriner kateteri olan asemptomatik bakteriürili bir

kadında, kateterin çıkarılmasından 48 saat sonra devam eden bakteriürilerde tedavi verilmelidir (15).

Asemptomatik bakteriüri ve Diabetes mellitus: D.mellitus'ta invazif semptomatik enfeksiyonun ciddi sonuçlarından dolayı(bakteriyemi, amfizematöz sistit veya piyelonefrit, perinefrik abse, papiller nekroz) birçok uzman asemptomatik bakteriürünün tedavi edilmesini önermektedir. Bununla birlikte asemptomatik bakteriürünün tedavi edilmesinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Kanıt dayalı olarak son klavuzlarda bu hastalarda asemptomatik bakteriüri için tarama yapılmaması ve tedavi edilmemesi önerilmektedir (8, 15, 43, 44)

Tekrarlayan ÜSE'da tedavi ve profilaksi

Reenfeksiyonu olan hastalar genellikle 2 gruba ayrılırlar.
1. Kısım sık olmayan reenfeksiyonlar (2-3 yılda bir ile yılda birkaç arası)
2. Sık reenfeksiyon geçirenler (yılda 3 veya daha fazla).

1. grupta olan yani sık olmayan reenfeksiyonlarda (semptomatik ya da asemptomatik enfeksiyon) her atak yeni bir enfeksiyon gibi ele alınabilir ve tedavi edilebilir. Semptomatik hastalarda(sistit düşünülen) kısa süreli tedavi verilir. 2. gruptaki hastaların yani sık reenfeksiyon geçirenlerin çoğu enfeksiyonun alt üriner sistemde sınırlı kaldığı orta yaşta veya yaşlı kadınlardır. Bu gruptaki asemptomatik enfeksiyonlar (aseptomatik bakteriüri) tedavi edilmemelidir. Bazen herhangi bir yaştaki hastada öyle sık semptomatik reenfeksiyon gelişir ki , bu durum hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Bazı kadınlarda bu semptomatik reenfeksiyonlar cinsel aktivite ile birliktelik gösterir. Menapoz öncesi dönemde tekrarların en sık nedenleri cinsel aktivite ve kullanılan bariyer kontraseptiflerdir. Menapoz sonrası dönemde ise en sık

tekrarlama nedenlerinden biri östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinitir. Cinsel ilişki sonrası hemen idrar yapılması reenfeksiyonu önleyebilir. Bununla birlikte, cinsel aktivite sonrası tek doz profilaktik antibiyotik alınması (örneğin TMP-SMX / 80-400mg'lık tablet veya 100 mg siprofloksasin) atakların azaltılmasında oldukça etkilidir.

Sık semptomatik reenfeksiyonu olan diğer hastalarda tekrarlayan atakları hazırlayıcı bir faktör bulunamaz. Bu hastalarda semptomlar ciddi olduğunda uzun süreli kemoprofilaksi gerekebilir. Kemoprofilaksiye rağmen bu hastaların çoğunda reenfeksiyon tamamen önlenemez. Hasta profilaktik antibiyotik alımı altındayken reenfeksiyon olursa antibiyotik değiştirilmelidir. Uzun süreli kemoprofilaksi, sık reenfeksiyon geçiren ve her reenfeksiyon ile renal parenkimal hasar gelişme riski olan hastalar (örneğin obstrüktif üropatisi olan erişkinler) için de düşünülmelidir. Uzun süreli kemoprofilaksi yaşlı erkekler ve kadınlarda semptomatik ÜSE'larının sıklığını azaltır. Profilaksi öncesi hastaya bir tedavi rejimi uygulanmalıdır ve bu tedavi tamamlandıktan sonra profilaksiye geçilmelidir.

Kemoprofilaksi için günlük tam doz verilmesi gerekmeyez (Tablo-6). Uzun süreli profilaksiden hastalar aylık idrar kültürü ile izlenmelidir. Profilaksinin ne zaman kesileceği konusu çok net olmamakla birlikte başlangıçta en az 6 ay verilmelidir. Nitrofurantoin 6 ay gibi uzun süreli kullanıldığından ilaç reaksiyonlarına (intersitisyal akciğer hastalığı gibi) yol açabilir.

Postmenapoz dönemdeki kadınlarda reenfeksiyonları önlemek için diğer bir yaklaşım topikal intravajinal östrojen kullanılmıştır (9, 45, 46).

Tekrarlayan ÜSE'lerde aşilar ve probiotikler ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir (1).

Tablo-6. Tekrarlayan ÜSE'da profilakside erişkinde kullanılan antibiyotikler ve dozları

Antibiyotik	Günlük doz
TMP-SMX	1/2 tablet (80-400'lük tabletin yarısı)
Nitrofurantoin	50-100 mg
Norfloksasin	200 mg
Sefaleksin	250 mg

Gebelikte ÜSE tedavisi

Gebelerde sistit ve asemptomatik bakteriüri tedavisinde amoksisilin, amoksisilin / klavulanik asit, oral sefalosporinler(sefaleksin gibi), fosfomisin ve nitrofurantoin kullanılabilir. Asemptomatik bakteriüri için tedavi süresi 3 gün, sistit için 7 gündür. ÜSE tedavisi sonrası 1-2 hafta içinde idrar kültürü alınmalı ve daha sonra aylık olarak kültürler takip edilmelidir. Akut piyelonefrit tedavisinde ise parenteral olarak sefalosporinler, ampisilin, ampisilin / sulbaktam, veya aztreonam kullanılabilir. Seftriakson gibi proteine yüksek oranda bağlanan antibiyotikler doğumda yakın dönemde kern ikterus riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Tedavi süresi 14 gündür (47).

ÜSE tanısı konulan bir hastada radyolojik inceleme yaklaşımı

Direkt üriner sistem grafisi ile böbrekler, üreter ve mesanedeki radyoopak taşlar, yumuşak doku kitleleri lokalize edilebilir ve amfizematöz piyelonefrit olgularında böbreklerde oluşan gaz saptanabilir. Ultrasonografi(US) ile obstrüksiyon ve nedeni, intrarenal ve / veya perinefrik abse ve gaz birikmesi saptanabilir. US başlangıç inceleme yöntemi olarak tercih edilir ve tedavi kararına etkisi olabilecek

bulguların varolma olasılığında yapılmış endikasyonu vardır. Ağır ÜSE(septik şoktaki hastada), erkeklerde ÜSE, komplike ÜSE, genç kadınlarda atipik seyreden piyelonefrit olguları (kolik tarzında ağrı, sürekli hematüri), genç kadınlarda uygun antibiyotik tedavisine rağmen semptomların 72 saatte uzun sürmesi, tekrarlayan piyelonefrit ve sistit relapsları bu endikasyonlara örnek olarak verilebilir(48). Hamile olmayan ve menapoz öncesi dönemde bulunan kadınların piyelonefritinde üst üriner sistem ultrasonografisi yapılması olası bir obstrüksiyonu dışlamak için rutin olarak önerilmektedir (8).

KAYNAKLAR

1. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: Presence and future. European Urology 2006;49:235-44.
2. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: Diseases panorama and challenges. J Infect Dis 2001; 183(Suppl 1):1-4.
3. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infection. Infect Med 2001;18:153-62.
4. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Urinary Tract Infections. Handbook of Antibiotics. 3rd Edition Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2000, pp:89-105.
5. Iravani A. Approach to urinary tract infections in young woman. Infect Med 1994;9:18-22.
6. David RD, DeBlieux PMC, Pres R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. Am J Med 2005;118(7A):7-13
7. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl 1):1-7.
8. Naber K, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology,

- 2006.
9. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, pp:773-805.
 10. Weiss JP, Stefanelli JL, Gilbert G. Pyelonephritis: Diagnosis and Treatment. Highlights From: Infections in Medicine 1997;12:23-7.
 11. Fitzgerald MA. Urinary Tract Infection: Providing the Best Care. CME, 2002. <http://www.medscape.com>
 12. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002;113(1A):14-9.
 13. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2000;15:247-56.
 14. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. Disease-a-Month 2015;61:45-59.
 15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clin Infect Dis 2005;40:643-54.
 16. Flores L, Carberry CL. Management and prevention of recurrent urinary tract infection. Postgraduate Obstetrics Gynecology 2014;34:1-8.
 17. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In:Massry SG, Glasscock RJ(Eds). Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology 4th Edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2001, pp:1765-83.
 18. Infections of the urinary tract. In:Fuselier PA, Garcia LS, Procop GW, Thomson RB, York MK(Eds). Diagnostic Microbiology. 11th Edition. St. Louis. Mosby. 2002, pp:927-38.
 19. Young JL, Soper DE. Urinalysis and urinary tract infection: update for clinicians. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:249-55.

20. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. *Infect Dis Clin N Am* 2014;28:33-48.
21. Wilson WR, Henry NK. Urinary tract infections. In:Wilson WR, Sande MA(Eds). *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. New York. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001, pp:220-30.
22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
23. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D, Cohen J(Eds). *Infectious Diseases*. London. Mosby. 1999, pp:57.1.2
24. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1): 23-7.
25. Kalpana G, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim / sulphamethoxazole(TMP / SMX) therapy in TMP / SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:554 -6.
26. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-7.
27. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:914-8.
28. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtaş M, Gürcüoglu E, Ozakin C, Heper Y, Mistik R, Helvacı S.

- Risk factors in community-acquired / onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 2008;20:581-5.
- 29. Stalenhoef JE, van Dissel JT, van Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:106-11.
 - 30. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4006-8.
 - 31. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:62-5.
 - 32. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Hall FÇ, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in *Escherichia coli*-mediated urinary tract infections? A perspective for 2004-2011. *Turk J Med Sci* 2013;43:537-41.
 - 33. Faruk Karakeçili, Sanem Karadağ, Fatma Erbay, Emel Yılmaz, Halis Akalın, Cüneyt Özakin, Ahmet Özmen, Reşit Mistik, Safiye Helvacı. Pyelonefrit: 190 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klinik Dergisi* 2010;23: 10-4.
 - 34. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan II, Mete B, Tabak F, Mert A, Hondur N, Ozturk R. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and antimicrobial activities. *Int J Clin Pract* 2015;69:766-70.
 - 35. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-

- spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:554-6.
36. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol* 2014;8:e13792.
37. İpekçi T, Seyman D, Berk H, Celik O. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother* 2014;20:762-7.
38. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1510-3.
39. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JH, Yoo JH. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2848-56.
40. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. *Emerg Med Int* 2013;2013:258517.
41. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Infect Dis* 2015;13;15:414.
42. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections

- due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1672-80.
- 43. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Math MCM and Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Eng J Med* 2002;347:1576-83.
 - 44. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:287-92.
 - 45. Kodner CM, Gupton EKT. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010;82:638-43.
 - 46. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin N Am* 2011;95:27-41.
 - 47. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-82.
 - 48. Gorbach SL, Bartlett JG, Falagas M, Hamer DH. Urinary tract infections. Guidelines for Infectious Diseases in Primary Care. Baltimore. Williams and Wilkins. 1999, pp:68-88.

PEDIATRİDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş

Bu sunumda tip 1 diyabetes mellitus (DM) tanısında yaşanan sorunlar, hipoglisemi tanı ve tedavisi, enfeksiyon sırasında glisemi yönetimi, diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavisi ve diyabet tedavisindeki yenilikler üzerinde durulacaktır.

Diyabetli Hastada Yanlış Tanılar

Maalesef hastaların önemli bir bölümü ilk başvurduğu hekim tarafından konulan üriner enfeksiyon, ÜSYE, enurezis nokturna ve hatta ensefalit gibi yanlış tanılarla zaman kaybetmekte ve tedavileri gecikmektedir. Tanıdaki gecikmenin birçok nedeni olmakla birlikte, özellikle poliklinikte görülen hasta sayısının artması ve hastaya ayrılan sürenin kısalması önemli bir faktördür.

Tanı

DM tanısında aşağıdaki kan şekeri değerleri ve anlamı akılda tutulmalıdır:

Açlık kan şekeri (AKŞ)>100 mg / dl: Bozulmuş AKŞ

Tokluk kan şekeri >140 mg / dl: Glukozintoleransı
Açlıkta >126 , toklukta >200 mg / dl: DM (Semptomların varlığında)

Hiperglisemini ayırıcı tanısında travma ve enfeksiyon gibi streslere bağlı geçici bir durum olan stres *hiperglisemisi hatırlanmalıdır*. HbA1c nin normal olması ile ayrılabilir.

Hipoglisemi

KŞ < 50 mg / dl olması hipoglisemidir.

Pratik tedavi yöntemi şöyle özetlenebilir:

1. Oral glukoz: Bilinç açıksa uygulanır.

< 5 yaş: 5 g (1 küp şeker)

5-10 yaş: 10 g (2 küp şeker)

>10 yaş: 15 g (3 küp şeker)

2. Glukagon: Bilinç kapalıysa uygulanır.

0.03 mg / kg i.v., s.c. veya i.m.

3. İ.v. glukoz: Bilinç kapalıysa 0.2 g / kg (2 ml / kg %10 dekstroz) bolus verilir ve 4-6 mg / kg / dk idame edilir.

Glisemik Kontrol Hedefleri

HbA1C:

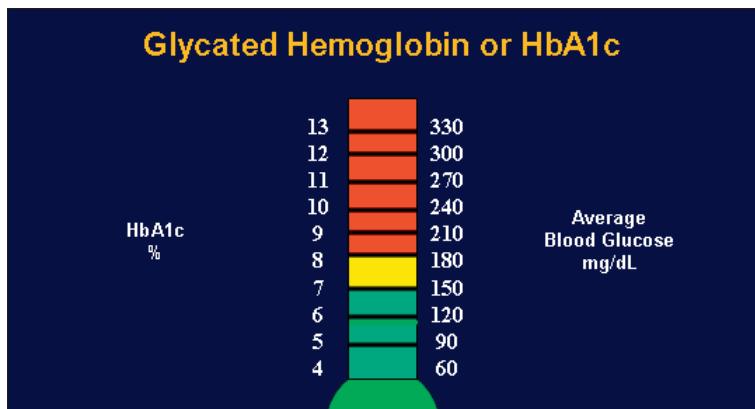
$< \% 7.6$ optimal kontrol

$\% 7.6 - 9$ suboptimal kontrol

$> \% 9$ kötü kontrol

Normal değerler: ~% 4-6

HbA1c ve ortalama KŞ değeriarasındaki ilişki aşağıdaki şekilde özetlenmektedir. Ortalama KŞ değerindeki 30 mg / dl artış, HbA1c değerini %1 yükseltmektedir.



Enfeksiyon Sırasında Tedavi Prensipleri

- İnsülin asla atlanmaz.
- Sık KŞ izlemi yapılır.
- Sık idrar ketonu izlemi yapılır.
- Sağlık ekibi ile sürekli temas sağlanır.

Yüksek ateş, yüksek şeker ve keton varsa

- Genellikle bakteriyeldir.
- Enfeksiyonun tedavisi
- Sık, kısa veya hızlı etkili insülin
- Ketonlar kayboluncaya kadar sık izlem ve tedaviye devam edilir.
- Şekerli yiyecekler ve içeceklerle KŞ idame edilir.
- Çocuğun bol sıvı alması sağlanır.

Hafif ateş, düşük KŞ ve ketonüri varsa

- Genellikle viraldir.
- İştahsızlık, kusma ve ishal vardır.
- KŞ düzeylerine göre orta ve kısa etkili insülin dozları azaltılır.
- Şekerli yiyecek ve içeceklerle KŞ idame edilir.
- Çocuğun bol sıvı alması sağlanır.

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

Hastaneye Yatırma Gerekçeleri

İnatçı kusma
Artan ketonüri
Genel durumda kötüleşme
Karin ağrısı
Uyumsuzluk ve psikososyal sorunlar
Dil ve eğitim farklılıkları
2 yaştan küçük hastalar.

Diyabetik Ketoasidoz

Tanım

KS:>250mg / dl
İdrar keton: +
Kan pH<7.30
 $\text{HCO}_3 < 15 \text{ mmol/L}$

Patogenez ve Klinik Bulgular

İnsülin yetersizliği:

- Hiperglisemi, glukozüri, ozmotikdiürez, dehidratasyon, azalmış doku perfüzyonu, asidoz
- Lipolizis, ketonemi, asidoz

Ketonemi:

- Karın, ağrısı, kusma, dehidratasyon.

Asidoz:

- Hiperventilasyon (Kussmaull solunumu)

DKA Derecesi

Hafif: pH<7.3, bikarbonat <15 mmol / L
Orta: pH <7,2, bikarbonat <10mmol / L

Ağır: pH<7,1, bikarbonat <5mmol/L

Nerede İzlenmeli?

Orta ve ağır ise Yoğun Bakımda izlenmelidir.
Hafif ise uygun şartlar ve yakın izlem ile klinik ve acil düzeyinde izlenebilir.
İzlem ve müdahale için yeterli ekipman ve şartların sağlandığından emin olunmalıdır.

Uygun Şartlar

Hasta başında oksijen desteği
%10 glukoz
Mannitol/hipertoniksalin
Monitorizasyonekipmanları

Dehidrasyon Derecesi

Hafif: %5 = 50 ml/kg

Orta: %5-10 = 100 ml/kg

Ağır: %10-15 = 150 ml/kg

Dehidrasyon bulgusu olmaması durumunda hasta hafif dehydrate olarak kabul edilebilir. Dehidrasyon bulguları varsa, ancak vital bulgular stabilseorta derecede dehydrate, hipotansiyon veya taşikardi varsa ağır dehydratedir.

Defisit sıvısını hesapla:

Hastanın tartısı (kg) x defisit derecesi

Sok Sıvısı

Birinci saatte SF uygulanmalıdır. Bu bir saatlik süre; hasta ile ilgili sıvı hesabı ve tetkik sonuçlarının sağlıklı yorumlanabileceği değerli bir zamandır.

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

5–10 ml/kg, 1–2 saatte (max<30 ml/kg)

24 Saatlik İdame Sıvısı

1–10 kg için 100ml/kg

11–20 kg için 1000ml+50 ml/kg (10 kg üstünde her kg için)
>20 kg için 1500 ml+20 ml/kg (20 kg üstünde her kg için)

24 Saatlik Toplam Sıvı

Toplam sıvı: İdame + defisit – ilk yüklenen SF

4000 ml/m²/günü geçmediğini kontrol et.

Eğer geçiyorsa rehidratasyonu 48-72 saatte yay.

48 saatlik örnek: (2xgünlük idame)+ defisit - SF

72 saatlik örnek: (3xgünlük idame) + defisit - SF

Rehidratasyon Hızı

Total verilecek sıvı / planlanan düzeltme süresi: _____ ml / saat

Rehidratasyon sıvısının infüzyon hızı, tedavinin başlangıcından bitişine kadarsabit hızda devam etmelidir.

Sıvının Cinsi

SF

**İlk kan şekeri 300 mg/dl altında ise hastaya %5 dextroz
%0.45 NaCl (hazır sıvı) ile rehidrasyona başlanabilir.**

KCl

Serum K < 3,0 mEq/L ise 50mEq/L

Serum K 3,0-5,0 mEq/L ise 40mEq/L

Serum K 5,0-6,0 mEq / L ise 20mEq/L KCL eklenmelidir.
Serum K >6,0 mEq/L ise KCL eklenmeden izlenmelidir.

KCl eklenmeden önce hastanın idrar çıkardığından emin olunmalıdır.

İnsülin İnfüzyonu

Kristalize insülin (regüler insülin, R) 0,1 ü/kg/saat (4 yaş altında yarı dozda)

50 ünite regüler insülin + 50 ml SF

Saatte **hastanın tartısı/10 ml**

Örn: 30 kg hasta için 30/10: 3 ml/saat

Hasta sevk edilecekse insülin başlanmadan SF infüzyonu ile gönderilmelidir.

Bolus insülin verilmemelidir.

İnsülin infüzyonuna ilk saat içinde başlanılmamalıdır.

Rehidratasyon sıvısı ve insülin karışımı ayrı setlerden gönderilmelidir.

Dekstroz içeren sıvı ile insülinli sıvı aynı damar yolundan verilmelidir. Bu yöntem damar yolunun tikanması halinde daha güvenlidir.

Kan şekerinin saatte 50–75 mg/dl (<100mg/dl) azalması hedeflenmelidir.

Dekstroz Eklenmesi

Kan şekeri hızlı düşüyor ya da 250-300mg / dl arasına düşmüş ise sıvuya glukoz eklenmelidir.

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

Burada seçilecek sıvı **%5 dextroz %0,45 NaCL (ya da %10 dextroz+ % 0,9 NaCL)** olabilir. Daha hipotonik sıvılar seçilmemelidir.

Hızlı kan şekeri düşüşleri glukozun artırılması ile kontrol edilmelidir (**insülini azaltarak değil!**).

İnsülin tedavisine asla ara verilmemelidir.

Kan şekeri normale yaklaşmış, ancak metabolikasidoz düzelmemiş ise; hipoglisemiden korunmak ve insülin infüzyonuna devam etmek için **%7,5 – 10- 12,5' lukglukozlu sıvılar** tercih edilebilir. **Keton oluşumu ve asidozun devamı insülin yetersizliğine bağlıdır.**

%5–7,5–10–12,5 lukglukozsolusyonlarıNaCL 75- 100meq/L olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Serum sale 1ml=3,4 meqNa CL içermektedir.

Düzeltilmiş [Na]

Hiperglisemide ozmolar dengenin sağlanabilmesi için sodyumun hücre içine girişi artmıştır. Bu nedenle serum sodyumu düşebilir ve psödohiponatremi gelişebilir. İnsülin tedavisi ile kan şekeri düşerken sodyum tekrar hücre dışına çıkacağı için aşırı sodyum yüklenmesinden kaçınmak gereklidir.

Bu amaçla düzeltilmiş sodyum aşağıdaki formüllerden biri ile hesaplanabilir:

$$1. \text{Ölçülen } [\text{Na}] + 1.6 \times \frac{\text{glukoz}}{100}$$

$$2. \text{Ölçülen } [\text{Na}] + \frac{(\text{glukoz}-200) \times 1}{18} - \frac{2}{2}$$

Bikarbonat Tedavisi

Asidoz, sıvı ve insülin tedavisi ile kendiliğinden düzeler.

Bikarbonat tedavisi önerilmemektedir.

Ağır asidoz ($\text{Ph}<6,9$ veya $\text{HCO}_3 <5$) durumlarında

1 -2 mEq/kg 1 saatte verilmelidir.

Bikarbonatin sakincaları:

Hipernatremi

Hiperozmolalite

SSS'de paradoks asidoz

Izlem

Nörolojik izlem

Aldığı ve çıkardığı izlemi **saatlik (zorunlu olmadıkça idrar sondası kullanmaktan kaçınılmalıdır.)**

Kapiller K_S izlemi: **30–60 dk**

Na, K, Cl, Ca, fosfor, Üre, Kan gazı, kan glukozu: **2-4 saat**

Ağır vakalarda serum Na düzeyi gereklirse 1 saat arayla bakılabilir.

Tedavinin 6. saatinde sıvı tedavisine yanıt alınamaz ise tedaviyi baştan gözden geçir. İnfüzyon setlerini kontrol et.

İnsülin infüzyonunun sonlandırılması

Asidoz düzeldikten sonra ($\text{pH}>7,30$, $\text{HCO}_3 >18 \text{ mEq/L}$) ve hastanın ağızdan beslenmeye hazır olması durumunda **SC insülin** tedavisine geçilebilir.

Bunun için **ana ögün saati** tercih edilmelidir.

İnsülin infüzyonu, SC Regüler insülin yapıldıktan 30 dk sonra sonlandırılmalıdır.

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

Subkutan İnsülin Tedavisi

0–4 yaş: 0,25–0,5 ü/kg/gün
4–10 yaş 0,5–1,0 ü/kg/gün
>10 yaş: 1,0 ü/kg/gün
Eski olguysa, eski dozu verilebilir.

Bazal-bolus (Lantus+Regüler veya Analog)

%40–50 Bazal “glarjin”
%50–60 regüler (3 dozda)

R insülin ile 3 ana, 3 ara öğün
Analog insülin ile 3 ana, 1 ara öğün

İnsülin rejimine hastanın yaşam tarzi ve uyumuna bakılarak karar verilir.

Beyin Ödemi

Beyin ödemi en önemli mortalite nedenidir ve aşağıdaki bulgular uyarıcı olmalıdır:

Bilinçte dalgalanma
Kusma
Baş ağrısı
Kan basıncında değişiklikler
Dilate pupiller
Bradikardi
Solunum düzensizliği
İnkontinans

Beyin ödemi için hastaya ilgilir risk faktörleri:

Küçük yaşı (<5 yaş)
Hasta görünüm

Yeni başlangıçlı diyabet
Uzun süreli semptom öyküsü
Ağır dehidratasyon
Koma ile başvuru
 pCO_2 düşüklüğü
Ağır asidoz
Na(düzeltilmiş) yüksekliği
Üre yüksekliği

Beyin ödemi için tedaviyle ilgili risk faktörleri:

Sodyumda hızlı düşüş (**>2 mmol/L/saat**)
Düzeltilmiş/düzeltilmemiş Na düzeylerinde yükseliş
olmaması
Kan şekerinin hızlı düşmesi (**>100 mg/dl/saat**)
Osmolaritenin hızlı düşmesi (**>4 mosm/kg/saat**)
Bikarbonat kullanımı
Erken insülin tedavisi ya da bolus insülin tedavisi
 $\geq 4 \text{ L/m}^2/24 \text{ saat}$ ya da $\geq 50 \text{ ml/kg}$ (ilk 4 saat) sıvı

Beyin ödemi Tedavisi

A: hava yolu, B: solunum C: dolaşım stabilize et.
Başı 30 derece yukarı kaldır.
Sıvı hızını _ oranında azalt.
Mannitol (0,5–1 g/kg İV en az 20 dk'da) veya %3 NaCL (5–10 ml/kg iv en az 30 dk'da).
Nöroloji konsültasyonu iste.
Entübasyon açısından değerlendir.
Stabil durumda BT görüntülemesi yapılabilir.

Yenilikler

Diyabeti önlemeye yönelik çalışmalar sonuç vermemiştir.
İnsülin tedavisindeki yenilikler etki süreleri farklı yeni

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

insülinlerin geliştirilmesine yoğunlaşmıştır.

Kan şekeri izlemi ile ilgili sürekli kan şekeri mònitorizasyonu ve transkutan ölçüm cihazları geliştirilmektedir.

Pankreas nakli: Kronik böbrek yetersizliği gelişen hastalarda, böbrek ve pankreas nakli birlikte uygulanabilir. Sadece pankreas nakli, uzun süreli insülin tedavisinden kurtulmayı sağlayamamıştır.

İnsülin pompası sürekli geliştirilmektedir ve yapay pankreasa doğru evrilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Escobar O, Drash AL, Becker DJ. Management of the child with type 1 diabetes. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology, Fifth Edition, Informa HealthCare, NY. 2007: 102-124.
2. Vurallı D, Kandemir N. Tip 1 diabetes mellitus. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, et al (eds). Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp, İstanbul. 2014: 399-452.
3. Sağlam H. Çocuklarda Endokrinolojik Aciller Serisi (1) Diyabetik Ketoasidoz- Derleme 2005;3: 15-20.
4. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Çocukluk Yaş Grubu Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):127-43.

ERİŞKİNDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ

Prof. Dr. Canan Ersoy

*UÜTF İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*

Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2015 yılı itibarı ile 415 milyon iken bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı öngörtülmektedir. Tüm diyabetlilerin % 90'ı tip 2 diyabetiktir. Diyabet sıklığındaki artışın başlıca nedenleri; nüfus artışı, yaşılanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Ülkemizde de diyabet sıklığı giderek artmaktadır. İlk 1997 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) 2010 yılında tekrarlandığında (TURDEP-II) Türkiye'de diyabet sıklığının TURDEP-I'e göre %90 arttığı görülmüştür. Bu hızlı artış diyabetin tedavisinde yeni arayışlara ve yeni tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlanmasına neden olmaktadır.

Tip 2 diyabette görülen başlıca bozukluklar karaciğerde glukoz yapımının artışı, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve pankreasta insülin sekresyonunda progresif azalmadır. Diğer hormonal bozukluklar ise β hücresinden amilin salınımının azalması, α hücresinden glukagon salınımının artması ve inkretin hormon salınımının azalmasıdır. Tip 2 diyabette tedavi bu bozuklukların giderilebilmesi esasına dayanır ve her antidiyabetik tedavinin

farklı etki mekanizması bulunmaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı antidiyabetik tedaviler farklı grplarda yer almaktadır. Bunlar;

İnsülin sekresyonunu artıranlar

- Sülfonilüreler
- Glinidler

İnsülin duyarlığını artıran veya direncini azaltanlar

- Biguanidler
- Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)

Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri

Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)-2 inhibitörleri

İnkretin bazlı ilaçlar

- Dipeptidil peptidaz (DPP)-4 enzim inhibitörleri
- Glukagon benzeri peptid (GLP)-1 analogları

İnsülin sekresyonunu artıranlar

Sülfonilüreler, pankreas β -hücrendeki SUR reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterirler. Glukoz gibi major fizyolojik stimülanlara insülin yanıtını uyarırlar. β -hücrende sentezlenmiş hazır insülin sekresyonunu stimüle ederler, insülin sentezini uyarmazlar.

Glinidler, β - Hücrendeki SUR reseptörünün farklı bir yerine bağlanırlar ve insülin sekresyonunu uyarırlar. Hızlı ve kısa etkileri ile postprandial hiperglisemiyi kontrol ederler.

İnsülin sekresyonunu artıran ilaçlar zayıf ya da normal

kilolu, diyabet tanı süresi 7 yıldan daha kısa, hipogliseminin risk oluşturmadığı tip 2 diyabetiklerde uygun tedavi seçenektedir. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüleri, alkol kullanımı sırasında flushing, hepatotoksisite, agranülositoz ve kemik iliği aplazisi gibi hematolojik toksisitedir. Bu grupta yer alan ilaçlar tip 1 diabetes mellitus, sekonder diyabet, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, sulfonilüre allerjisi, hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliğinde kontrendikedir.

İnsülin duyarlığını artırın veya direncini azaltanlar

Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlığını artırarak, tiyazolidinedionlar ise daha çok yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etkilerini gösterirler.

Biguanidlerden yalnızca metformin klinik kullanımdadır. Metformin etkisini başlıca karaciğerden glukoz üretimini ve barsaklardan glukoz emilimini azaltarak ve kas dokusuna glukoz girişini arttıracak gösterir. İştahı baskılar. Obez ya da kilolu tip 2 diyabetikler için uygun seçenekdir. Hipoglisemi yapmaması ve kilo kaybı etkisinin olması kullanımında avantaj sağlar. Başlıca yan etkileri ağızda metalik tat, iştahta azalma, bulantı, kusma, şişkinlik, diyare, allerjik deri döküntüleridir. Daha nadiren vitamin B12 emilim bozukluğu yapabilir. Çok nadir ancak korkulan yan etkisi laktik asidozdur.

Metformin, renal fonksiyon bozukluğu (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği eGFR <45 ml/dk olan vakalardan metformin başlanmamasını, eGFR 60-45 ml/dk ise yarı dozda metformin verilmesini önermektedir), karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, kardiyovasküler kollaps,

akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği(sınıf 3-4), kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastlığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme dönemi ve ileri yaşı (>80 yaş) durumlarında kontrendikedir.

Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar) grubundan yalnızca pioglitazone klinik kullanımdadır. Başlıca etkisini peroksizom proliferator aktive reseptör gamma üzerinden gen transkripsiyonu yaparak gösterir. Periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlığını artırır. En önemli etkisini preadipositleri adipositlere dönüştürerek ve insülin duyarlı adipositlerin sayısını artırrarak gösterir. Obez ya da kilolu tip 2 diyabetiklerde uygun tedavi seçenekidir. Başlıca yan etkileri sıvı retansiyonu, ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı, LDL kolesterol artışı, transaminaz artışı, graves oftalmopatisinin alevlenmesi, postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artış, ileri yaşıta erkeklerde kemik kütlesinde azalmadır. Kullanımı sırasında hipoglisemi yapabilir.

Pioglitazon alanın amino transferaz yüksekliği olanlarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf-IV'te olan vakalarda, kronik ağır böbrek yetersizliği olanlarda, gebelikte, maküla ödemi riski bulunan kişilerde kontrendikedir.

Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri

Bu gruptan akarboz intestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe eder, polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltır, karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsyonunu geciktirir.Hipoglisemi yapmaması ve kilo alırmaması önemli özellikleridir.Yan etki olarak şişkinlik, hazırlıksızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış ve nadiren demir eksikliği

anemisi yapabilir. Akarboz inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)-2 inhibitörleri

Bu grup ilaçların başlıca etki mekanizmaları renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsyonunu azaltmak ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırmaktır. Klinik kullanımda hipoglisemi yapmamaları avantajdır. Ayrıca kiloyu ve kan basıncını azaltırlar. Başlıca yan etkileri genitoüriner enfeksiyon, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol artışı ve geçici serum kreatinin yüksekliğidir. Dehidratasyon, ürosepsis ve piyelonefrit durumlarda kullanılmamalıdır.

İnkretin bazlı ilaçlar

DPP-4 enzim inhibitörleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek vücutta bir inkretin hormon olan GLP-1 düzeyinin artışına ve insülin salgılanmasına yol açarlar. Glukozbağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye neden olmazlar. Vücut ağırlığı üzerine etkileri nötraldır. Başlıca yan etkileri başağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, gastrointestinal yan etki, akut pankreatit, allerjik reaksiyon, anjioödem, eksfoliatif dermatit, lenfopeni, öksürük, periferik ödem, transaminaz yüksekliği, miyalji, kas gücsüzlüğü ve eklem ağrısıdır.

Akut pankreatit gelişimine yol açabileceklerine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır. Akut pankreatit kuşkusu bulunanlarda ve kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır

GLP-1 analogları; DPP-4 enziminin yıkımına dirençli olduklarıdan vücutta GLP-1 düzeyini yükselterek etkilerini

insülin salgısını arttırarak gösterirler. Obez hastalarda tercih edilirler. Kilo kaybı sağlarlar. Kısa etkili eksenatid tokluk, daha uzun etkili liraglutid açlık glisemisini daha iyi kontrol eder. Subkutan kullanılırlar. Başlıca bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Akut pankreatit gelişimine yol açabileceklerine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır.

GLP-1 analogları, akut pankreatit kuşkusu bulunanlarda, mide boşalma zamanı aşırı derecede uzamış, gastroparezi, kolelityazis veya ileri derecede gastroözofagiyal reflü hastalığı olanlarda, ailesinde veya kendisinde medüllertiroid kanseri bulunanlarda kullanılmamalıdır.

İnsülin dışı antidiyabetik tedavilerin etkinlikleri tablo 1'de, ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama şekilleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: İnsülin dışı antidiyabetik ilaçların etkinlikleri

İlaç grubu	Açlık plazma glukozunda azalma	Hemoglobin A1C'de azalma
Sulfonilüreler	40-60 mg / dl	% 1.0-2.0
Glinidler	30 mg / dl	% 1.0-1.5
Biguanidler	50 mg / dl	% 1.5
Tiyazolidinedionlar	25-55 mg / dl	% 0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg / dl	% 0.5-0.7
SGLT-2 inhibitörleri	20-30 mg / dl	% 0.5-1.0
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg / dl	% 0.5-1.0
GLP-1 analogları	20-30 mg / dl	% 1.0-1.5

Erişkinde Güncel Diyabet Tedavisi

Tablo 2: Ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama şekilleri

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Sulfonilüreler	Glipizid	5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
	Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
	Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glinidler	Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
	Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Biguanidler	Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg'dan başlanıp doz tedricen artırılır)
Tiyazolidinedionlar	Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alfa glukozidaz inhibitörleri	Akarboz	50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
SGLT-2 inhibitörleri	Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
DPP-4 inhibitörleri	Sitagliptin	100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
GLP-1 analogları	Eksenatid	5, 10 mg kartuş	5-10 mg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon

Sonuç olarak, diyabetiklerde antidiyabetik tedaviler seçilirken diyabetin tipi, süresi, beden kitle indeksi, insülin direncinin varlığı, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, açlık ve postprandiyal glisemi düzeyleri dikkate alınmalı, tedavi ve glisemik hedefler her hasta için bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 2- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-6
- 3- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; 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
- 4- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kilavuzu, 2017
- 5- American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes- 2017. *Diabetes Care.* 2017; 40, Supplement 1

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Prof. Dr. Mustafa Güllülü

Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Değerli Meslektaşlarım;

Hipertansiyon (HT) ülkemizde ve Dünya'da ensik karşılaşlığımız sağlık sorunu olup 35 yaşından sonra nüfusun üçte birinde, 50 yaşından sonra yarısında karşımıza çıkmaktadır. HT konusunda Dünya'da Uluslararası bir çok dernek kılavuz yayınılmakta, bu kılavuzlarda tanı, tedavi ve hedef değerlere yönelik farklılıklar olmaktadır. Hatta aynı derneğin birbirini takip eden kılavuzlarında bile aklımızı karıştıran öneriler bulunabilmektedir. Bu durum göz önüne alınarak, ülkemizde HT ile ilgilenen 5 önemli dernek (Türk Kardiyoloji Derneği, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Türk Nefroloji Derneği, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği) hekimlerimizin bu konudaki işlerini kolaylaştırmak ve birlikte için "Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu" yayınladılar. Bu rapor bu derneklerin web sayfalarında slaytlar halinde bulunmaktadır. Buna göre HT tanımı, evrelemesi, ne zaman ilaca başlanması gereği, tedavide çeşitli gruplara göre eşik ve hedef değerler, hangi hipertansif ilaçlarla tedaviyi yapmamız gereği ve kombinasyon tedavilerinde, hangi kombinasyonları yapabileceğimiz

anlaşılır biçimde özetlenmiştir. Bu rapor güvenilir bir kaynak olarak devamlı başvurmamız gereken bir kaynaktır.

Hipertansiyon tedavisinde bilmemiz gereken en önemli şey hastanın kan basıncını 2mm/Hg bile düşürdüğümüzde, İskemik Kalp hastalığından ölümü %7, inme'den ölümü %10 oranında azalttığımızdır. İstisnasız her hipertansiyon hastasına yapmamız gereken yaşam tarzı değişikliklerini önerip (tuzdan ve kaloriden kısıtlı diyet, yürüyüş, sigaranın bırakılması kilo fazlası olanların kilo vermesi, sedanter yaşamdan uzaklaşmak gibi) bu değişikliklerle birlikte kan basıncı hedef değerlere ulaşmıyorsa 5 grup antihipertansiften birini hastanın özelliklerini göz önüne alarak başlamaktır. (Angiotensin Rezeptör Blokerleri (ARB) , Kalsiyum antagonistleri (KA), Angiotensin enzim inhibitörleri (ACEİ), Diüretik ve Beta Blokerler BB). Ancak hasta ciddi hipertansiyon hastası ise (Evre2 ve üzeri) veya kardiyovasküler (KV) riskleri fazla ise evre1 hipertansiyon dahi olsa yaşam tarzı değişiklikleri ile eş zamanlı ilaç tedavisini de başlamalı.

Tek ilaç tedavisi ile hedef değerlere ulaşamıyorsa bu hastalarda uygun kombinasyonlar yapılmalı. Yapılabilecek uygun kombinasyonlar yine uzlaşı kılavuzunda gösterilmiştir. Ancak bu kombinasyonların belli hasta gruplarında birbirine üstünlükleri var mı? Birkaç hasta üzerinde literatür ışığında araştıralım.

VAKA 1

80 yaşında erkek hasta baş dönmesi ile müroccaat etti. KB:170/80 mm/hg laboratuar bulguları hipercolesterolemî dışında normal. Hangi ilacı başlayalım, hedef değerimiz ne olsun?

Yaşlılarda Beta blokerleri hipertansiyon amaçlı tercih

Hipertansiyon Tedavisi

etmemeliyiz. Kalp yetmezliği varsa bu amaçla kullanılabilir. Çünkü bunlarda sempatik aktivite zaten azalmıştır. Yaşlılarda özellikle izole sistolik hipertansiyon olduğunda en etkili ilaç grupları kalsiyum antagonistleri (KA) ve diüretiklerdir. Kombinasyon gerektiğinde ise bunlardan biri ile ACEİ veya ARB kombine edilebilir.

Bu hastalar erkek ise çoğunlukla Bening Prostat hypertansif (BPH) olduğu için alfa bloker ilaçlar, BPH için de semptomatik iyileşme sağlandığından doktorlar tarafından tercih edilmektedir. Ancak alfa bloker ilaçlar tek başına kullanıldığında kardiyak mortaliteyi arttırdıkları ALLHAT çalışmasında gösterilmiştir. Bu sebeple bu grup antihipertansifler ilk ilaç olmamalı ancak dirençli hipertansiyonda kombinasyonda kullanılmalı.

Yaşlılarda KB hedefi 140-150mm / Hg olmalı.

VAKA 2

59 yaşında koroner stent öyküsü olan hasta 5 mg. ramipril (ACEİ) ve 50 mg. metoprolol (Betabloker) kullanıyor. Buna rağmen KB:165 / 100 mm / Hg düzeyinde seyrediyor. Antilipidemik tedavi alan hastanın laboratuar sonuçları normal. Tedaviyi nasıl planlarsınız?

Hasta ACEİ+BB alıyor aslında bu iki ilaç benzer antihipertansif etkileri oldukları için farklı etkili KA veya Diüretik grubunda bir ilaç ilave etmek mantıklı olur. ASCOT-BPLA çalışmasında KA+ACEİ kombinasyonu, BB+Diüretik kombinasyonu ile karşılaştırıldığında mortaliteye yansıyacak düzeyde KA+ACEİ kolunun olumlu etkileri gözlenmiştir. BB+Diüretik koluna göre mortaliteyi %30 azaltmıştır. Bir başka çalışmada yüksek KV riskli hastalarda KA+ACEİ kombinasyonu ile ACEİ+Diüretik kombinasyonu karşılaştırılmıştır (ACCOMPLISH çalışması). Bu çalışmada

Prof. Dr. Mustafa Güllüli

ACEİ+KA kolunun ACEİ+diüretikli kola göre mortaliteyi %20 daha azalttığı (benzer KB sonuçlar elde edilmesine rağmen) görülmüştür.

Bu tip vakalarda bu çalışmaların ışığında KA ilavesi mantıklı olur. Ancak hedef değerlere varılamazsa ve volüm fazlalığı da düşünülüyorsa diüretik te ilave edilebilir.

VAKA 3

45 Yaşında bayan 15 yıllık diabetüs melitus ve hipertansiyon hastası. Oral antidiabetik kullanan hasta, 80 mg. valsartan almasına rağmen KB:155 / 100 mm / Hg düzeyinde. Laboratuvarın değerlerinde kreatinin:0,7mg / dl, idrar tıtkıkında 1gr / gün proteinürüsi mevcut. Tedavi yaklaşımınız nedir?

Bu hastalarda hedefe ulaşılamamış bir KB söz konusu. Hedef değerlere ulaşmak için ACEİ veya ARB ilaçları yüksek doza çıkılabilir. Bu ilaçların yüksek dozunda proteinürü azalabilir, ve renal koruma sağlanabilir. Ancak tek ilaçla hedef değerlere varılamazsa ACEİ veya ARB'den biri Diüretik veya KA ile kombinasyona göre proteinüriyi daha çok azaltır. Bu GUARD çalışmasında gösterilmiştir. Ancak KA ile kombinasyonda da GFR, diüretik kombinasyona göre daha iyi korunmuştur. Hem GFRI korumak, hemde proteinüri üzerine olumlu etkileri nedeniyle böyle bir hastada nondihidropiridin grubu KA ile kombinasyon da doğru seçenek olur.

VAKA 4

40 yaşında erkek hasta kilolu BMİ 31, göbek çevresi 104 cm. TA:160 / 100 mm / Hg, NDS:92 Laboratuvar değerleri: Açlık kan şekeri:105mg / dl, kreatinin: 0,8 mg / dl, T.Kolesterol:267,

Hipertansiyon Tedavisi

LDL:150, Trigliserid:300mg / dl. Vaka obezitesi , göbek çevresi, hiperlipidemi ve hipertansiyonu ile bir metabolik sendrom vakası, yani insülin direnci olan bir hasta. İlk basamakta bu hastaya diabet gelişimini hızlandıran (Beta bloker ve diüretik gibi) ilaçlar seçilmemeli. Diabetin gelişimini önleyen ACEİ veya ARB grubu ilaç seçilmeli. Eğer hedef değerlere düşmezse kombinasyon yapılmalı Hastanın nabız sayısı yüksek olduğu için nabız sayısını düşüren aynı zaman da da diabet için nötr etkili nondihidropiridin grubu KA (verapamil, diltiazem gibi) ilavesi uygun olur.

VAKA 5

66 Yaşında erkek hasta 1 ay önce akut inme geçirmiştir. TA:150 / 100mm / Hg olan hasta antihipertansif ilaç kullanmıyor. KB hedefi nedir ve hangi ilaçlarla tedavi edilmeli?

Kronik dönemdeki inme hastaların da KB hedefi < 140 / 90mm / Hg olmalıdır. Bu hastalarda indapamid ile (PATS çalışması) perindopril ile (Progrress çalışması) valsartan ile (jikie-Heart çalışması) yeni inme riskinin azaltıldığı gösterilmiştir. KA ile de ACEİ, ARB ve diüretikler benzer düzeyde inme riski azaltılmıştır. Bu grup hastalarda antihipertansif amaçlı kullanılması gereken ilaç grubu Beta blokerlerdir.

ANOGENİTAL HPV TEDAVİ SEÇİMİ VE ÖNEMLİ NOKTALAR

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu

UÜTF Deri ve Zührevi Hastalıkları AD

Kondiloma Aküminata (anogenital verrü) HPV'nin etken olduğu en sık görülen, cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (CYBE). 15-49 yaş arasındaki kişilerin %1-2'sinde görülmektedir. SeksUEL aktif erkeklerin tahmini % 40-50'si enfektedir (% 1-2'si klinik bulgu verir). Kız çocuklarda daha sıktr (2.5 / 1). Kuluçka süresi 1-20 ay arasında (genellikle 3 ay) değişir.

Primer bulaşma yolu cinsel ilişkidir; dijital / anal, oral / anal, dijital / vajinal kontakt yoluyla da yayılabilir. Kondom kullanımı tamamen koruma sağlamaz. Cinsel olmayan yollarla bulaşma çok nadir: KütanözVERRÜden oto-heteroinokülasyon (HPV-2,4) ; Perinatal bulaşma (HPV-6,11); Fomitler ve çevresel yüzeyler yoluyla bulaşma; Cinsel istismar.

Genital HPV enfeksiyonu risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- Yaşam boyu cinsel partner sayısı
- Partnerinin şimdiki ve geçmişteki partner sayısı
- Sünnet, HPV infeksiyonu alımı ve geçişini azaltıyor
- Kondomun riski azaltlığına dair epidemiyolojik kanıt yok (NIH raporu)

Anogenital HPV/ Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

- Genital veya perianal bölgede ekzema, uzun süreli vajinal akıntı varsa hastalık daha kolay bulaşmaktadır
- İmmün yetmezlik
- HIV infeksiyonu(10-15 kat sık)
- Renal transplant hastaları
- Yüksek parite>5
- Cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık veya oral herpes hikayesi
- Sigara içme
- Oral kontraseptifler: 5 yıl OK kullanımı 2 kat
10 yıl OK kullanımı 4 kat risk artışı

Cinsel aktivitesi olmayan kadınlarda da HPV bulunabilir.

Az sayıda verrüsü olanlarda semptom vermez, ancak verrü sayısı çok ve büyük ise kaşıntı, kanama, hassasiyet, vajinal akıntı ve ağrı olabilir.

Tanı klinik olarak konulabilir; deri renginde veya pembe renkli, düz yüzeyli papüllerden, verrüközpapilliform görünümé kadar değişen özelliktedir. Dört klinik tipi vardır:

- > karnabahar görünümlü
- > deri renginde kubbemsi 2 mm- 2 cm papüller
- > keratotik verrüler
- > düz yüzeyli papüller

Bazen uretra ve vajen ağzında tikanıklığa yol açar. İntertrijinöz alanları tuttuğu için nemli ve eritemli olabilir. Molluskumkontagiosum ve sifilizle karışır. Dikkatli muayene ile çoğu olguda tanı konulabilir. Asetik asit veya sirkeyle asetobeyazlaşma belirsiz lezyonları ortaya çıkartır. HPV tipleme pahalı ve klinik önemi yok, tedaviye yön vermede katkısı yoktur. Servikal-anal Papsmear HPV ye başlı malignite riski nedeniyle kadınlarda HPV tanısından sonra ilk yıl yılda iki kez, normal ise yıllık takip önerilir. Onkojenik tiplerde biyopsi gereklidir.

Genital verrü tedavi edilmezse; değişmeden kalabilir, sayı ve boyutunda artış olabilir veya gerileyebilir (ilk 3 ayda %20-30) (2). Genital siğillerin malign potansiyel taşıması; psikolojik ve kozmetik etkileri ve yaşam kalitesini bozması (Ca riski taşırlar, nüks gösterir, cinsel yaşamı etkiler) etkili tedaviyi gerektirir.

Tedavi seçiminde; eldeki imkanlar, hastanın tercihi, uygulayıcının deneyimi esas alınmalıdır.

- ✓ Lezyon sayısı ve boyutu
- ✓ Önceden uygulanmış tedaviler
- ✓ Gebelik
- ✓ Seçilecek tedavinin skar oluşturmaması
- ✓ Hastanın immün durumu
- ✓ Nüks oranları yüksektir; Tüm tedavi şekillerinde 6 ay içinde % 30-70 nüks
- ✓ Yan etkiler
- ✓ Fiyat göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviye başlamadan hastanın diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden de araştırılması, partner muayenesi ve tedavisi önemlidir. Tedavi sonlandırılana kadar cinsel ilişkiden sakınılmalıdır.

Tablo 1. Kondiloma Akuminata (Genital siğil) Tedavisi

KİMYASAL VE FİZİKSEL DESTRÜKSİYON

Triklorasetikasid (TCA) %80-90
Kriyoterapi
Elektrocerrahi
Lazer (CO₂ ya da NdYag)
Cerrahi eksizyon; küretaj, bistüri veya makasla eksizyon

SİTOTOKSİK TEDAVİ

Anogenital HPV/ Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

Podofilin reçine % 10-25 sol.

Podofilox %.0.5 sol / jel

İnterferonlar

Cidofovir

Difenilsiklopropenon

İMMUNOMODÜLATÖR

İmiquimod

İL kabakulak virüs enj.

Candida veya Trichophyton deri testi antijenleri ile immunoterapi

Tedavi seçenekleri hastanın uygulayabileceği ve bizzat doktor tarafından uygulanan tedaviler olarak da sınıflandırılabilir. Hastanın uygulayabildiği işlemlerden ilk tercih edilenler; imiquimod, podophyllotoxin ve sinecathechin'lerdir. Bizzat doktor tarafından uygulanabilen işlemler içinde ilk tercih edilenler; kriyoterapi, TCA uygulaması, podofilin reçinesi, cerrahi eksizyon, elektrokoter ve lazer tedavileridir. (Bkz. Tablo 2, sayfa 260)

KRİYOTERAPİ; **Sıvı azot gazı ile dokuyu tahrip etme esasına dayanır.** Önceden kendi kendine podofilotoksin kullanmış hastalarda primer olarak uygulanan bir tedavidir. Küçük tek veya multipl lezyonlarda ilk tercihler arasındadır. 2-3 hafta ara ile 6-10 hafta uygulanır. Remisyon oranları %78 ila %88 arasında değişir. Hastaların %21 ile %39'unda nüks görülür.

Ucuzdur, anestezi gerektirmez. Vulva, vajen, penis, uretra, perine ve perianal lezyonlarda uygulanabilir, gebelerde uygulanabilir.

TCA; Dokuda Koagülasyon nekrozu ile lokal harabiyet yapar. Asit fazlası su ve sabunla nötralize edilerek doku hasarının derinliği kontrol edilebilir.

%70-90'luk TCA solusyonu doktor tarafından uygulanır.

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu

Podofilin kadar etkilidir. Hızla inaktive olur sistemik toksitesi yoktur. Sağlam deri korunmalıdır. Vajinal, servikal, uretral meatus lezyonlarında kontrendikedir. Dışmukozal lezyonlara ve gebelikte uygulanabilir.

PODOFİLİN; Metafazda hücre silusunu durdurur ve hücre ölümüne yol açar. Interlökin üretimini de uyarabilir.

%25'lik solusyonu haftada 1-2 kere uygulanır; kuruması beklenip, 6 saat sonunda yıkayarak uzaklaştırılır. Konsantrasyon ve bekleme süresiyle ilişkili olarak iritasyon belirtileri ortaya çıkar.

Nörotoksisitesi sebebiyle geniş alanlar bir kerede tedavi edilmemelidir. Lokal nekroza sebep olduğu için ağrılı bir işlemidir. Serviks ve vajen epiteline uygulanmaz, yaniğa yol açar. Olguların %20-50'sinde 3 ayda tam iyileşme olur.

Kriyoterapiyle kombine edilebilir. Doza bağlı olarak sistemik toksite ve ölüme yol açabilir. Gebelikte kontrendikedir, intrauterin ölüm ve teratojenite rapor edilmiştir. Etkinliğinin düşük olması ve toksite potansiyeli nedeniyle podofilin artık önerilmemektedir.

PODOFİLOTOKSİN (PODOFİLOX JEL %0,5, CONDYLOX®); Hastanın evde %0,5'lik podofilotoksin solusyonu günde iki kez 3 gün sürüp, 4 gün ara vererek uyguladığı yöntemdir. 1-4 saat sonra yıkatılır. Tedaviye 3-6 hafta devam edilir. Bir kerede 10cm²'den geniş alana ve 0,5ml'den fazla kullanılmamalıdır. Başarı oranı %45-83 arasındadır.

Kontrollü rasgele bir denemedede %0,5'lik podofilotoksin solusyonun %25'lik podofilin solusyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir. 12 haftada %13-100 rekürrens bildirilmiştir.

Anogenital HPV/ Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

Eritem ve erozyon en yaygın yan etkileridir. Gebelikte kontrendikedir

IMİQUİMOD; Toll-like reseptör 7 ve 8 ile etkileşerek monosit / makrofajlardan sitokin sekresyonunu aktive eder (α interferon, interlökin-12 ve TNF- α dahil). Ayrıca antijen sunan dendritik hücreleri stimüle eder. Hücresel immün cevabı aktive ederek viral yükü azalttığı da gösterilmiştir. Genital siğil tedavisi için FDA onayı vardır.

Mukozal bölgelerdeki (örn. kadın ve sünnetsiz erkek hastalarda) verrülerde daha etkilidir. Kalın lezyonlarda stratumkorneum bariyerini geçmesi için öncesinde kriyoterapi uygulamak gerekebilir.

Anal kondilomanın cerrahi eksizyonundan sonra rekürensi engellemek için süpozituarlar (anal tamponlar) yolu ile de uygulanabilir veya anal kanalın stenoz ve skar riskine karşı primer tedavi olarak anal kondiloma ve AIN'de (cerrahiye alternatif olarak) kullanılabilir. Kondomu zayıflatır, cinsel ilişkiye ara verilmelidir. Tam iyileşme %35-75, rekürrens %6-26 olarak bildirilmiştir. Hastaların çoğunda lezyon boyutunda küçülme olur

Topikal uygulamadan sonra 6-10 saat bekletip yıkatılır. İki çeşit uygulama önerilmektedir; %5 krem haftada 3 kez (P.tesi, Çarşamba, Cuma) 16 hafta veya %3.75 krem günde 1 kez 8 hafta. Uygulama bölgesinde inflamasyon, erozyon gibi yan etkileri tedaviye birkaç gün ara vermeyi gerektirebilir. Pahalı bir yöntemdir.

SİSTEMİK İMMÜNMODÜLATÖRLER VE ANTİVİRAL AJANLAR

Sistemik Interferon (IFN); Pahalı ve doza bağlı toksik yan etkileri vardır. Rutin klinik kullanım için önerilmiyor, seçilmiş

hastalarda ek tedavi ve son çare olarak nüksleri önlemede yararlı olabilir.

Cidofovir; İL, lokal (%1'lik pomat) uygulanması, kondilomaakuminata veya intraepitelialneoplazisi olan HIV ile enfekte veya immünyetmezlikli sınırlı sayıda hastada kullanılmıştır.

Sistemik simetidinin inatçı verrülerin tedavisinde başarılı olduğunu bildiren anekdotal raporlar vardır. Simetidin immünomodülatör özellikleri olan H2-antagonistidir ve TH1 hücrelerden IL-2 ve interferon üretimini aktive ettiği gösterilmiştir*.

Sinecatechin (polyphenon E) Veregen® %15 merhem,18 yaş ve üzeri hastalarda kullanılan yeşil çay derivesidir. HPV gen ürünleri E6 ve E7 yi inhibe eder; Hücre büyümescini azaltır, proinflamatuar sitokinleri – proteazları inhibe eder. Günde 3 kez 6 haftaya ya da iyileşene kadar uygulanır.

Sitostatikler

5FU DNA sentezini bozan pirimidin antimetabolitidir. Adrenalinli jel formunda IL uygulanır. Haftada 1 kez, 6 haftaya kadar (adrenalinsiz jel ve plaseboden daha etkili bulunmuş, %61 e %30 ve %5), 3ay sonra nüks oranı %60 bulunmuştur. Lokal yan etkileri nedeniyle ilk tercih değildir.

Cerrahi eksizyon; Anestezi gerektirir. Lezyon normal deri veya mukozaya kadar eksize edilir, lezyonun kökleri koterize edilir. Eksizyon materyali patolojiye gönderilmelidir. 3 ayda iyileşme oranı %36 olarak bildirilmektedir.

Elektrokoterizasyon; Lokal anesteziden sonra elektrodesikasyon ve zeminin küreajı esasına dayanır. Başarı oranı %94-100'dür

Anogenital HPV/ Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

LAZER; Genital siğil tedavisinde CO₂ veya NdYag lazer kullanılabilir. Özel ekipman (ameliyathane veya ambulatuar cerrahi imkan) ve anestezi gerektirir. Doku lazer enerjisini absorbe eder, ısı enerjisine çevirir siğili vaporize eder. Doku tahribatı 1mm derinliği aşmamalıdır. 1 yılda %100 iyileşme olur, %45 nüks vardır. Bir çalışmada ise %23 iyileşme, % 77 nüks bildirilmiştir. Yan etkileri; skar ve ağrıdır. Uygulayıcı mukozal verrü gelisme riski altındadır. Pahalı bir yöntemdir.

Çapı 1 cm'den küçük olan tek veya multiple verrülerin tedavisinde başarı oranı yüksektir. Genellikle klinisyen tarafından destruktif tedavi uygulanır. Çok büyük lezyonlarda cerrahi eksizyon, lazerablasyon, elektrocerrahi en iyi yöntemlerdir. Kalan lezyonlara topikal ajanlar uygulanabilir. İlk seçenek tedaviye yanitsız hastalarda kriyoterapinin topikal ajanlarla kombinasyonu iyi bir seçenekdir. Nüksler en sık ilk yılda ortaya çıkar. Subklinik enfeksiyon, tekrar virüsü almak ve immünsüpresyon nükslerde rol oynar.

Hastaların psikolojik durumunu önemli ölçüde etkilediği için psikolojik destek de önemlidir.

Özel durumlarda Tedavi

- > Buschke-Löwenstein tümörü ve diğer verrüköz karsinomlarda geniş eksizyon
- > İmmünyetmezlikli hastalarda imiquimod
- > İntrauretral kondiloma tedavisi için haftada iki kez %5'lik 5-Fluorourasil (5-FU) krem; inflamatuar yan etkileri nedeniyle kullanımını kısıtlıdır
- > Kriyoterapi, lazer veya elektroterapi meatal verrüler için uygun olabilir
- > Gebelikte ilk tercihler kriyoterapi, TCA, cerrahi, lazerdir. Gebelerde geniş lezyonlar vajeni tikayabilir vajinal doğum sırasında lasere olabilir, bu olgular agresif tedavi (cerrahi)

edilmeli veya sezaryen uygulanmalıdır.

HPV ve onkojenite:

Serviks karsinomunda % 85 olguda yüksek riskli HPV DNA'sı saptanmıştır.

Düşük riskli Onkojenik HPV; Tip 6, 11, 34, 40, 42, 43.

Yüksek riskli Onkojenik HPV; Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58.

HPV 16 ve 18...servikal kanserlerin % 70'inden sorumludur. WHO tarafından %100 bir enfeksiyona bağlı olduğu kabul edilen ilk kanserdir.

Küçük çocuklarda malign transformasyon bildirilmemiştir.

KORUNMA

- > Cinsel ilişkide bulunmama!!!!
- > Sadece, HPV infeksiyonu olmayan monogamik bir erkek partnerle ilişki
- > SeksUEL partner sayısını azaltmak
- > Kondom kullanımı HPV ile ilişkili hastalıkların (wart, servikal kanser) görülme sıklığını azaltmaktadır; ancak kondomun kaplamadığı alanlar bulaş kaynağı olabilir (skrotum, vulva ve perianal bölge)

- > AŞI; Halen Kuadrivalan Human papillomavirus tip 6,11,16,18 (GARDASIL®) aşısı kullanılmaktadır. 9-10 yaş arası kızlar aşı için uygun olmakla birlikte 11-12 yaş arası HPV aşısı için asıl önerilen gruptur. Daha büyükler aşısı olmamış ve önceden cinsel ilişkide bulunmamışlarsa aşısı yapılabilir.

ÖZET

- > Tedavilerin hiçbirini diğerine üstün değildir; hastanın uygulayacağı veya doktorun uygulayacağı seçenekler sunulabilir.

Anogenital HPV/ Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

- > İlk muayenede bizzat TCA veya podofilin uygulayıp, hastaya podofilox veya imiquimod reçete edilebilir.
- > Eğer dev verrü ise (tabanı 1-2 cm den büyük) öncelikle cerrahi eksizyon (jinekolog veya cerrah tarafından) önerilir.
- > Eğer 3 seanslık tedaviyi yanıt yoksa tanı biyopsiyle desteklenmeli ve tedavi şekli yeniden düzenlenmelidir.
- > Bütün tedavilerde yanıt kabaca %70 den fazladır.
- > Nüks oranları değişkendir (%30-70)
- > Tedavi sırasında cinsel ilişkide bulunulmaz.
- > Başarılı tedaviden sonra nüks olan hastalarda eksizyon veya fulgurasyon önerilmektedir.
- > Eksizyondan 4 hafta sonra 12 hafta süreyle haftada 3 kez Aldara krem nüksü önlemesi için önerilmektedir.

KAYNAKLAR

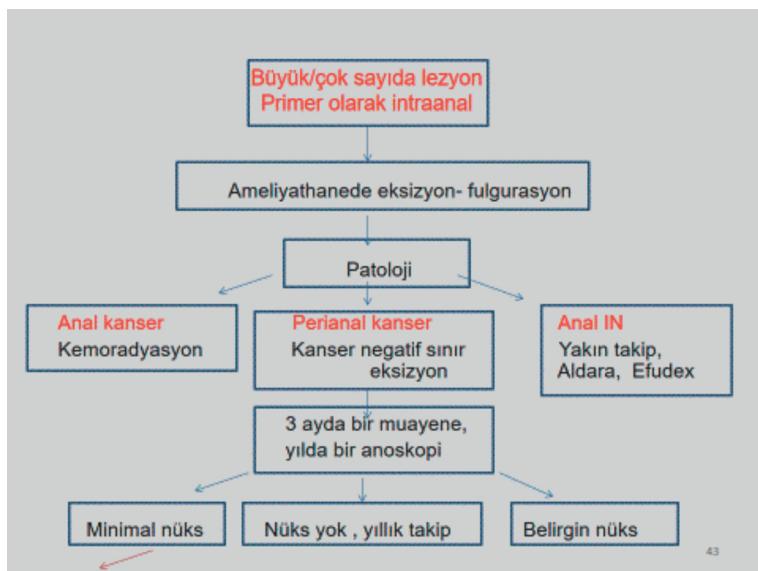
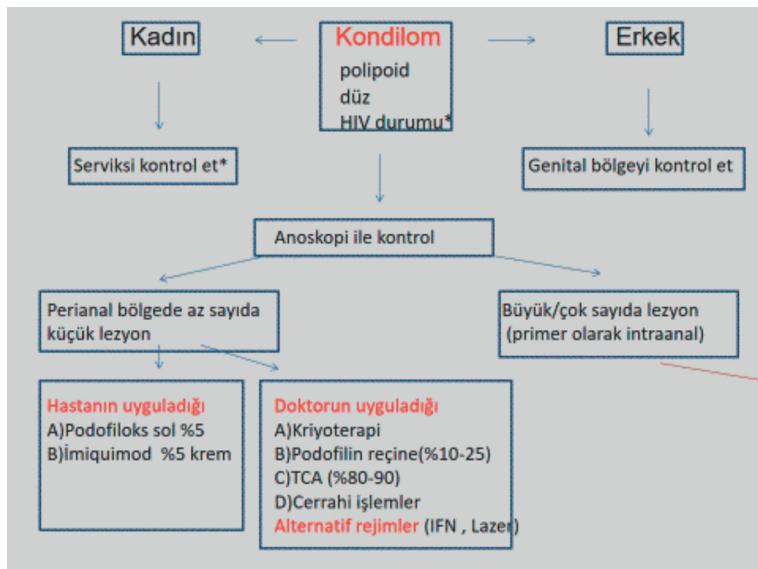
1. NoahS et al. Condylomataacuminata (anogenitalwarts): Management of external condylomata acuminata in men. Up to Date .Jan 04, 2017.
2. Handsfield HH. Clinical presentation and naturalcourse of anogenitalwarts. Am J Med 1997; 102:16.
3. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in thetreatment of genital warts. SexTransmInfect 2003; 79:270.
4. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. SexTransmDis 2002; 29:725.
5. Ammori BJ, Ausobsky JR. Electrocoagulation of perianalwarts: a word of caution. DigSurg 2000; 17:296.
6. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:e263.

7. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011; 38:216.
8. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genitalwarts). *Australas J Dermatol* 1998; 39 Suppl 1:S2.
9. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, et al. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database SystRev* 2014; :CD010389.
10. Tyring S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *ArchDermatol* 1998; 134:33.
11. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *ObstetGynecol* 1991; 77:735.
12. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solutionversus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990; 88:465.
13. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquidnitrogen) and trichloroaceticacid. *SexTransmDis* 1993; 20:344.
14. Khawaja HT. Podophyllin versus scissorexcision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76:1067.
15. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-basedreview of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2006; 12:5.
16. Blokker RS, Lock TM, de Boorder T. Comparing thuliumlaser and Nd:YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med* 2013; 45:582.
17. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment

- of genital warts: a systematic review. BMC Infect Dis 2009; 9:156.
18. Shi H, Zhang X, Ma C, et al. Clinical analysis of five methods used to treat condylomata acuminata. Dermatology 2013; 227:338.
19. Micali G, Nasca MR, Dall' Oglio F, Musumeci ML. Cimetidin therapy for epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Dermatol. 2003;48(2 suppl.):S9–10.
20. Recurrent condylomata acuminata treated with recombinant interferon alpha-2a. A multicenterdouble-blind placebo-controlled clinical trial. Condylomata International CollaborativeStudyGroup. ActaDermVenereol 1993; 73:223.
21. Bergman A, Matsunaga J, Bhatia NN. Cervical cryo therapy for condylomata acuminata during pregnancy. ObstetGynecol 1987; 69:47.
22. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papilloma virus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2003; 107:804.
23. Blomberg M, Friis S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. J InfectDis 2012; 205:1544.

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu

Tablo 2. Genital Verrü Tedavi Yaklaşımı



43

ÇOCUKLARDA ATEŞ, DEĞERLENDİRME VE YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Ahmet Gülen

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Ateş

Ateş tanımı genel olarak bireyin vücut ısısının normalden fazla olması şeklinde yapılır. Genelde ateş vücut ısısı ile aynı anlamda kullanılmaktadır, bu yazıda da benzer anlamda kullanılmıştır. Vücut ısısının normal idamesi homeostazın en önemli hedeflerindendir. Ateş oluşmasında esas patogenetik mekanizma, merkezi sinir sisteminde hipotalamik ayar düğmesinde bozukluktur (yükseğe ayarlanma). Bu yükseğe ayarlanma, sıkılıkla enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyucu bir yanıt olarak gelişir ve mikroorganizmayı inhibe etmeyi ve konağın enfeksiyonla mücadeleinde olumlu bir yanıt vermesine destek olur. Normal sınırlar içinde herkesin normal ateş dereceleri bireysel ve aynı bireyde bile gün içinde veya aktiviteyle bazı farklılıklar gösterebilir.

Ateş değerlendirmesi dünyanın değişik ülkelerinde ya Celcius (santigrat; C) veya Fahrenheit (F) derecesi olarak belirtilir. Ülkemizde Celcius (santigrat; C) kullanılır, ABD gibi bazı ülkelerde ise Fahrenhayt kullanılır. Bunlar birbirlerine $Cx1.8+32=F$ şeklinde dönüştürülebilir. Bazı

önemli ateş değerleri Santigrat ve Fahrenheit olarak Tablo 1 de görülmektedir. (Tablo 1). Her bireyin normal ateşı sıkılıkla belirli bir dağılım içindedir. Genelde normalde kişide sabah erken saatlerinde (saat 04-06 gibi) ateş en düşük, akşam saatlerinde ise en yüksektir, buna diurnal varyasyon denir ve bu fark $\sim 1^{\circ}\text{C}$ kadar olabilir. Ancak diurnal varyasyon <2 yaşta belirgin değildir. Ateş değişik bölgelerden (rektal, oral, axillar gibi) ölçülebilir. Ateş ölçümü, değerlendirmesi ve izleminde, ateşin nereden ölçüldüğü belirtilmelidir.

Aslında vücutun gerçek kor (iç) ateşini karotit arter veya pulmoner arter ısısı gösterir, ancak bu bölgelerden ölçüm, invaziv bir yöntem olduğu ve pratik olamadığı için rutinde kullanılmaz. Kor ısısına en yakın pratik ateş ölçüm bölgesi rektal ateşdir. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, normalde rektal ateş sıkılıkla 36.1°C - 37.8°C arasında bulunmuştur.

Genellikle rektal ateş; oral ateste 0.5°C aksillerden $1-1.5^{\circ}\text{C}$ daha fazla, oral ateş ise; aksiller ateste $0.5-1^{\circ}\text{C}$ daha fazla bulunmuştur. Oral ateş özellikle sublingual bölgeden ölçülüür ancak çocuklarda genellikle pratik bir yöntem değildir. Rektal ateş, küçük prematürelerde ve nötropenik hastalarda veya anal bölge enfeksiyonlarında veya poliklinik şartlarında büyük çocuklarda tercih edilen bir ölçüm yolu değildir, ancak süt çocuklarında rahatlıkla ve güvenle kullanılabilir. Aksiller ateş birçok yaş grubunda pratik ve tercih edilen bir yöntemdir. Ancak rektal atese göre daha düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Aksi belirtilmedikçe, ateste bahsederken veya ateşi konu eden kitaplarda sözü edilen ateş düzeyleri rektal ateş olarak kabul edilir. Timpanik yolla ateş ölçümü bazı sakıncaları olmakla birlikte hızlı ve pratik bir ölçüm yöntemi olduğu için alternatif bir ölçüm yolu olarak kabul edilebilir ancak kulak yolunda buşon olması veya timpanometrenin kulak zarını görecek şekilde ayarlanmaması durumunda hatalı değer verebilir. Emzikli termometreler, ısıya duyarlı film yöntemi, deriye temaslı

veya temassız elektronik termometreler hâlihazırda güvenilir değildir, kritik hastaların ateş değerlendirmesinde karar verici olarak kullanılmamalıdır, ayrıca bilimsel bir çalışmada kullanılması da güvenilir değildir. Cıvalı standart termometreler güvenilir olmakla birlikte kırılma riskleri ve sonrasında insan sağlığına ve çevreye olan zararlı toksik etkileri nedeniyle artık kullanımından kaldırılmıştır.

Subfebril ateş; artık klasik kitaplarda yer alan bir tanımlama olmayıp, klinik pratikte genellikle hastanın kendine özgü normal ateş seviyesinin biraz daha üstünde, ancak klasik ateş tanımlamasının altındaki değerler için kullanılır, sıkılıkla pratikte 37.5°C - 37.9°C arası değerlere işaret eder. Aslında subfebril ateş, ateş olarak kabul edilmemelidir, ayrıca hastanın klinik değerlendirmeinde klinik kriter olarak bir anlam da taşımaz, bu nedenle bu terimin klinikte artık kullanılmaması önerilir. Ateş derecesine göre gruplara ayrılabilir; $<39^{\circ}\text{C}$ ateş genellikle hafif veya orta ateş olarak kabul edilir, $>39^{\circ}\text{C}$ yüksek ateş olarak kabul edilir. >40 - 41.1°C ateş çok yüksek ateş olarak kabul edilir ve sıkılıkla acil müdahale gerektirir. 41.1°C veya 41.6°C üstündeki çok yüksek ateş (hiperpireksi) olarak adlandırılır ve derhal düşürülmelidir. Hiperpireksi kriterini farklı kaynaklar farklı alabilirler, bazı kaynaklar $>40^{\circ}\text{C}$ ateşi hipreksti olarak kabul eder. Hiperpireksi; ciddi enfeksiyonlar, ciddi enfeksiyonların terminal dönemleri veya ateş patogenezine ek olarak başka ateş yükseltici etmenlerin varlığında görülebilir.

Yenidoğan bebeklerdeki ateş, bazı kaynaklarda $>37.8^{\circ}\text{C}$ olan ateş olarak tanımlanabilmekte birlikte son zamanlarda kabul gören genel görüş, yenidoğan dahil tüm çocukluk döneminde $>38^{\circ}\text{C}$ (rektal) vücut ısısının ateş varlığının ateş olarak kabul edilmesi yönündedir.

Nötropenik bir hastadaki veya çocuklarda sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SİYS, SIRS) kriterlerindeki ateş

tanımında ise bazı farklılıklar vardır. Nötropenik ateş; $>38.3^{\circ}\text{C}$ tek bir oral ateş, veya bir saat gezen $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, veya 12 saatlik bir sürede en az iki defa $>38^{\circ}\text{C}$ olan ateş varlığı olarak tanımlanır. Çocuklarda sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SİYS, SIRS) kriterlerindeki ateş; $>38.5^{\circ}\text{C}$ (kor ısısı; oral veya rektal) ateş varlığı, hipotermi ise vücut ısısının $<36^{\circ}\text{C}$ saptanması olarak kabul edilir.

Hipotermi bazı kaynaklarda $<35^{\circ}\text{C}$ olarak tanımlanmakla çoğu kaynaklarda <36 olarak belirtilmektedir. Çocuklarda sistemik inflamatuar yanıt sendromu kriterlerinde, veya <1 yaşta sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon sürveyansı tanımları kriterlerinde hipotermi sınırı $<36^{\circ}\text{C}$ olarak kabul edilir.

Vücut ısısının aşırı arttığı bir tablo olan hipertermi (heat illness, sıcak çarpması, sıcak hastalığı) ateş olarak kabul edilmez. Ateş hipertermiden ayrılmalıdır. Ateş ve hiperterminin fizyopatoloji/patogenez ve tedavi yaklaşımları da farklıdır. Hipertermide; normal fonksiyon gösteren bir hipotalamik set-point (ısı ayar düğmesi) vardır. Hipertermide bazı çevresel faktörler (sıcak çarpması, aşırı sıcakta egzersiz gibi) veya dahili (bazı ilaç ve bazı anestetiklere bağlı malign hipertermi, hipertroidi, ağır egzersiz gibi) faktörlerin etkisiyle ateş kontrolsüz biçimde yükselir. Hipertermide üzümme, titreme gibi davranışsal değişiklikler genellikle beklenmez. Hipotalamik set point anormalliği olmadığı için, hipertermide tedavide siklooksijenaz inhibitörlerinin, yeri ve yararı yoktur, tedavi esas olarak; nedeni ortadan kaldırma veya tedavi etmeye ve ateşin soğuk uygulama ile düzeltmesine dayanır.

ATEŞİN KONTROL FİZYOLOJİSİ

Ateş; vücutta ısı oluşumu ve ısı kaybının dengelenmesiyle oluşur, bu dengeyi MSS de hipotalamus anterior preoptik nükleus (HAPN) bölgesi ayarlar.

İsi oluşumu: metabolik ve fiziksel aktiviteyle sağlanır. Bazal metabolizmanın önemli bölümü ısı oluşumuna gider. Fiziksel aktivite ve egzersiz kasların kasılması yoluyla önemli miktarda ısı üretir. Soğuga maruz kalma durumunda katekolaminler oksijen tüketimini ve ısı üretimini %20-40 oranında artırabilir, titreme ısısı da arttırır.

İsi kaybı: radyasyon, evaporasyon, konveksiyon, ve konduksiyonla olur.

Radyasyon (ışima, deri yüzeyinden ortama ısı ışımı): Genellikle total ısı kaybının %60 i, radyasyonla olur. Deri yüzeyi ne kadar fazlaysa ve deri ısısı ne kadar fazlaysa bu yolla ısı kaybı daha fazla olur. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde deri yüzeyi relativ olarak daha fazladır. Deri ısısı kan akımından ve deri perfüzyonundan etkilenir. Bu nedenle ateşi olan çocukların üzerini açmak ve ortam ısısının yüksek olmamasını sağlamak (21-22 C uygundur) gereklidir.

Evoperasyon (deriden buharlaşma): Insensibl su kaybı 750-800ml /M2 /24sa kadardır. Evaporasyonda, ~1ml su buharlaşması 0.58 kalori gerektirir. Total ısı kaybının ~%25 i evoperasyonla gerçekleşir. Egzersizle oluşan ısının önemli bölümü radyasyon (vasodilatasyon) ve evoperasyon (terleme) ile gerçekleşir (1700kal/sa kadar). Ateşi olan çocuklarda terlemenin başlaması veya olması belli bir süre için genellikle ateşin artık daha yükselmeyeceğinin göstergesi olabilir. Evoperasyon yoluyla ısı kaybının olabilmesi için yeterli su ve sıvı alımı önemlidir, dehidratasyon varlığı ateşi artırıcı ve komplikasyonları artırıcı bir faktör olabilir. Yüksek ateşli bir çocukta çiplak vücutda ılık su tatbiki veya ıslak giysi giydirilmesi veya ıslak tatbiki evoperasyonla ısı kaybını artırır ve ateşin düşmesine katkıda bulunur.

Konveksiyon (deri yüzeyindeki hava akımı): Deri yüzey genişliği ve bu yüzeydeki havanın hareket hızıyla orantılıdır.

Ateşli çocuğa deride ılık veya serin hava tatbiki (kurutma makinası ile yapılabilir) ateşin düşürülmesinde ek katkı sağlar. Bu işlemin ıslak deriye (ılık su banyosu sonrası veya ıslak tatbikat sonrası gibi) uygulanması etkinliği daha da arttırrır.

Konduksiyon (temas ile ısı kaybı): derinin sıcaklığını, temas ettiği yüzeye geçirmesiyle gelişen ısı kaybıdır. Ateşli olan çocuğu ıslak çarşafa sarmak veya ılık su banyosu uygulamak esas olarak konduksiyonla ısı kaybını sağlar.

Ateşin destek tedavisinde yukarıda belirtilen ısı oluşumunu artırıcı mekanizmaları azaltıcı, ısı kaybını artırıcı mekanizmaları artırıcı önlemler uygulamak özellikle ilaç etkisi gelişinceye kadar yüksek ateşin kontrolünde önemlidir.

Normalin üzerinde her bir derece ateş artması; bazal metabolizmada yaklaşık %10-12 ve günlük sıvı ihtiyacında 7.5ml/kg/g artışa, kalp atım hızında 10-25/dakika, solunum hızında 3.4/dakika artışa yol açar. Ateş vücutta; oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde artışa yol açar. Vital bulguların değişiklikler özellikle yüksek ateş varlığında kardiyopulmoner veya metabolik hastalığı olan hastalarda yetmezlik veya dekompansasyona yol açabilir.

Ateşin olası yararları: Vücut ısının birkaç derece yükselmesi; lökosit migrasyonunu, fagositoz ve interferon oluşumunu, mitojene lenfosit transformasyon yanıtını, makrofajların bakterileri öldürme fonksiyonunu artırır. Birçok patojen bakteri büyümeye ve çoğalmaları için demire ihtiyaç duyar. Ateşli hastada serum demiri düşer, serum ferritin artar ve serum serbest demiri minimuma iner. Patojen bakterilerin yüksek ısında demir ihtiyaçları artar. Azalan demir; en fazla ihtiyaç duydukları sırada bakteri üremesini olumsuz etkiler.

Ateş; birçok mikroorganizmanın (bakteri; nörosifiliz,

gonokokal üretrit, hayvanlarda *pastorella multocida* gibi, virus) replikasyonunu azaltır, hastalıktan iyileşmeyi hızlandırır. Ancak bu olumlu etkiler genellikle $>40^{\circ}\text{C}$ de ortadan kalkar hatta bazal seviyenin de altına düşebilir. Suçiçegünde agresif antipretik verilen hastalarda iyileşmenin bir gün daha geç olduğu, invazif streptokokal hastalıkların sikliğinin artabileceği öne sürülmüştür. Keza soğuk algınlığında; antipiretiklerin semptomları birkaç gün uzattığı gösterilmiştir. Ateşli hastada; glukoz oluşumu (bakteriyel coğalma için tercih edilen mükemmel bir substrattır) yerine proteoliz ve lipolize kayış olur, ayrıca çocuktaki iştahsızlık; kana serbest glukozun geçişini azaltır, bunlar bakteri üremesini olumsuz etkiler.

Ateşli çocukta; halsizlik ve dinlenme isteği kasların enerji gereksinimini azaltır, ve konağın olumsuz etkilenme riski azalır. Ateş yanıtı sırasında karaciğerden salınan bazı proteinler (bazı akut faz reaktanları); birçok mikroorganizma proliferasyonu için gerekli olan divalan katyonları bağlar ve mikroorganizma kullanımını engeller. Stres hormonlarının (kortikotropin releasing hormon, kortikotropin, kortizol gibi) salınması adaptif mekanizmalara katkıda bulunur.

Sıklıkla ateş uzun süreli değildir, altta yatan hastalığın kontrol altına alınmasıyla geçer. Sonuç olarak aşırı olmayan ateşin konak açısından yararlı etkileri vardır, ayrıca altta yatan hastalığın seyrinin ve/veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi yanı sıra antipiretik ilaç yan etkilerinin de görülmemesi gibi avantajları vardır.

Ateşin olası sakincaları: Ateş özellikle yüksek ateş; kronik kardiyopulmoner hastalık, metabolik hastalık gibi durumlarda altta yatan hastalığın dekompanseasyona girmesine veya metabolik instabilite oluşmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca febril konvülsiyon çağındaki (6ay-5yaş) çocuklarda; konvulsiyona veya epileptik çocuklarda ateşle

presipite nöbete yol açabilir. Gebelerde yüksek ateş potansiyel teratojen olabilir. $>41.1^{\circ}\text{C}$ ateş MSS ve diğer sistemlere zarar verebilir.

ATEŞ TEDAVİSİ

Ateş tedavisi destekleyici tedavi ve antipiretikler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Destekleyici tedavi; sıcak olmayan çevre ısısı ($21-22^{\circ}\text{C}$ uygundur), ılık su banyosu ($29-32^{\circ}\text{C}$ arası), ıslak tatbikat, ılık banyo sonrası kurutma makinasıyla hava tatbiki yapılabilir. Alkol pansumanı (özellikle küçük çocuklarda deriden absorbe olabilir, entoksikasyon yapabilir), buzlu veya soğuk su uygulaması (çocuğu irite eder, periferal vasokonstruksiyona yol açabilir) önerilmez. Nadir görülen ve ateş mekanizmasının hipotalamik ayar düğmesi bozukluğu olmayan hipertermi durumunda tek tedavi şekli destekleyici tedavidir (antipretikler etkisizdir), bu durumlarda ıslak tatbikat veya su banyosu soğuk suyla yapılabilir.

Antipiretik tedavi: Klasik antipretik ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek ve prostaglandin E2 (PGE2) oluşumunu engelleyerek (böylece hipotalamik ayar düğmesinin yükseğe ayarlanması bloke ederek) ateş düşürücü etki gösterir. Salisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar hem santral hem periferal olarak PG sentezinin inhibe ederken parasetamol esas olarak merkezi etkilidir. Salisilat ve NSAİ ilaçlar hem periferal hem merkezi olarak PG ve tromboksan sentez inhibityonu yaptıklarından analjesik-antipretik etki yanında antiinflamatuvar etkiye de sahiptir. Halbuki parasetamol etkisi esas olarak santral olduğundan analjesik-antipretik etki olmasına rağmen antiinflamatuvar etkileri daha sınırlıdır. Çoğu yazar; ucuz ve yan etkileri az olduğu için ilk seçilecek pediatrik antipretik olarak

parasetamolu önerir. Günümüzde parasetamol ve ibuprofen en çok kullanılan antipiretiklerdir. Antipiretik tedavi endikasyonu hastayı çok yönlü değerlendирerek ve endikasyonu varsa konulmalıdır. Sıklıkla ateşin sorun olduğu ilk birkaç gün için verilir.

Parasetamol (asetaminofen): Dozu 10-15mg/kg/doz 4-6 saatte bir verilebilir (maksimum 5 doz), günlük doz 60mg/g geçmemelidir. Yenidoğanda yarılanma ömrü uzundur bu nedenle ilk birkaç ayda ya azaltılmış doz veya uzun uygulama aralıklarıyla verilmesi uygundur. Oral doz sonrası etki 0.6-0.9 saatte başlar en az 3 saat devam eder. Antipiretik serum düzeyi 10-20mg/ml dir, ve 10-15mg/kg/doz ile sağlanabilir. Rektal uygulama orale göre daha kararsızdır ve daha uzun sürede serum pik düzeyi sağlar. Parasetamol pediatrik antipiretikler arasında en güvenilir olanıdır. Peptik ülser hastlığı, renal yetmezlik, düzeltilmemiş hipovolemi, veya astım varlığında parasetamol kullanılması düşünülmelidir.

Parasetamol, çok nadir de olsa hepatik yetmezlik yapabilir. bu durum özellikle <2yaş, uzun süre aç olan (tekrarlayan kusma, ishal, gıda alamayan çocuklar), yüksek doz ve günlerce tedavi verilenlerde gözlenmiştir. Hepatotoksisite bulguları ilaç kesildikten 2-3 gün sonrasında kadar ortaya çıkabilir ve tedavisinde N-asetil sistein verilir.

Çocuklarda ateşin tedavisinde; parasetamolin dışında en sık kullanılan bir diğer ilaç ibuprofendir. Ibuprofen; 5-10 mg/kg/doz, 6-8saatte bir, po, verilir.

Parasetamol ve ibuprofen dışında; asetil salisilik asit (10-15 mg/kg/doz, 6 saatte bir, po, tok karına) verilebilir, ancak özellikle suçiçeği ve influenza olgularında Reye sendromuna yol açabilme riski ve gastrointestinal tahriş edici etkileri nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Ketoprofen

(0.5mg/kg/doz, 6-8 saatte bir, po) ateş tedavisinde gereken durumlarda alternatif olarak verilebilecek bir diğer ilaç olarak kabul edilebilir.

Tablo 1- Ateş ölçümündeki bazı önemli derecelerin Santigrat ve Fahrenhayt değerleri

Santigrat	Fahrenhayt
35.6	96.0
36.0	96.8
37.0	98.6
37.7	99.8
38.0	100.4
38.3	101.0
38.9	102.0
39.0	102.2
40.0	104.0
40.6	105.0
41.1	106.0
41.6	106.8

Celcius (santigrad; C) veya Fahrenheit (F) değişim formülü
$$(Cx1.8) + 32 = F$$

KAYNAKLAR

- 1- Hacımustafaoglu M. U.Ü.T.F. 4. sınıf ders notları, 2005.
- 2- Simon HB. Hyperthermia. N Engl J Med 1993; 329: 483-7.
- 3- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. N Engl J Med 1994; 1880-6.
- 4- Çalışkan SC, Çelebi S, Akgöz S, Hacımustafaoglu M.

- Ateşli çocuklarda ketoprofen parasetamol karşılaştırması. 4. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özeti kitabı, İstanbul, 2005.
- 5- Fever in infants and children: Pathophysiology and management <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 6- Heat stroke in children <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 7- Heat illness (other than heat stroke) in children <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 8- Exertional heat illness in adolescents and adults: Epidemiology, thermoregulation, risk factors, and diagnosis <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 9- Exertional heat illness in adolescents and adults: Management and prevention <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 10- Pathophysiology and treatment of fever in adults <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 11- Drug fever <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 12- Overview of neutropenic fever syndromes <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 13- Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: Aralık 2017).
 - 14- Aronoff D, Neilson E. Antipyretics: Mechanism of action and clinical use in fever suppression, Am J Med 2001; 111 (4): 304-15.
 - 15- Blatteis C, Sehic E. Cytokines and fever, Ann New York Acad Sci 1998; 840: 608-18.
 - 16- Green M. Fever, "Pediatric Diagnosis. Interpretation of Symptoms and Signs in Children and Adolescents, 6th ed., Part 2, Chapter 19" kitabında s. 202-11, Saunders Company, London (1998).
 - 17- Mark P: Fever in the ICU, Chest 2000; 117: 855-69.

- 18- Roth J, Sanza GEP: Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation, *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (3): 301-14.
- 19- Nield LS, Kamat D. Fever, In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Philadelphia, PA; 2016, s.1277-79.
- 20- Tatro JB: Endogenous antipyretics, *Clin Infect Dis* 2000; 31: 5190-201.
- 21- Zeisberger E, Roth J: Neurobiological concepts of fever generation and suppression, *Neuropsychobiology* 1993; 28 (1-2): 106-9.
22. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014: 83-88.

DOĞUM SONRASI PSİKIYATRİK BOZUKLUKLAR

Prof. Dr. Aslı Sarandöl

UÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Gebelik ve doğum, önemli biyolojik değişikliklerin yaşandığı fizyolojik bir süreçtir. Ancak, zaman zaman erken gelişim dönemlerine ilişkin bastırılmış ve çözülmemiş çatışmaların yeniden gündeme geldiği karmaşık bir psikolojik süreç olabilmektedir^(1, 2). Doğum sonrası erken dönemde birçok kadın ortaya çıkan fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişimlere kolaylıkla uyum sağlarken, bir kısmı hastaneye yatışı gerektirecek düzeye varabilen ağır psikiyatrik tablolar yaşayabilmektedir⁽³⁾.

Gebelik sonrası gelişen kişilik değişiklikleri, hafif düzeydeki depresif duygudurum, beden algısında değişiklikler, cinsel problemler, psikosomatik şikayetler, kilo artışı gibi sorunlar sıkılıkla hekimler tarafından ihmal edilmektedir. Bu yakınmaların bir kısmı uzun süre devam etmekte ve kişinin yaşamını etkilemektedir. Doğum sonrası ruhsal bozuklukların özgün bir psikiyatrik bozukluk mu yoksa menopoz, ergenlik dönemi gibi hem biyolojik hem psikolojik olarak yoğun değişimlerin yaşanmasının ardından gelişen işlevsel bozukluklar mı olduğu konusu tartışılmalıdır. Doğum sonrası kadınların % 85 veya fazlası duygusal durumu farklılıklarını yaşamaktadır. Birçok kadın için belirtiler geçici

olup, orta şiddetedir. Bazı hastalar ise kalıcı duyu durumu bozukluğu yaşayabilmektedir. Bu dönemde yaşanan ruhsal bozukluklar anneyle beraber çocuk açısından da sorun oluşturabilmektedir. Günümüzde, özellikle annelerinde doğum sonrası depresyon (DSD) öyküsü olan bebeklerin bilişsel ve duygusal gelişimlerinin olumsuz etkilendiği kabul edilmektedir. Sinclair ve Murray tarafından okul çağındaki çocukların yapılan bir çalışmada, annelerinde DSD saptanmış çocukların daha fazla davranış bozukluğu gösterdikleri, yaratıcı oyunlar yerine basit fiziksel oyunları tercih ettiği tespit edilmiştir⁽⁴⁾.

Tarihçe

Doğum sonrası ruhsal bozukluklarına ilişkin fenomenolojinin uzun bir öyküsü vardır. Tıp tarihinin erken dönemlerinde Hipokrat zamanında ilk olarak “doğum sonrası akıl bozuklukları” şeklinde tanımlanmıştır. Yine Celsius ve Galen bu dönemdeki bozuklukları ayrı bir tanı grubu olarak tanımlamışlardır⁽⁵⁾. 1858’de Victor Louis Marcé (Fransa) doğum sonrası ruhsal bozuklukları tanımlayan önemli tıp adamları arasındadır. Gebelik boyunca olan anatomik ve fizyolojik değişikliklerin bu tablolardan sorumlu olabileceğini belirtmiştir.

Kraepelin ve Bleuler bu bozuklukların gebelik ve doğum stresini izleyerek ortaya çıkan tipik sendromlar olduğuna inanmışlardır. 1960’lı yıllarda Pitt ilk olarak DSD’ün diğer depresif hastalıklardan ayrı, özel bir bozukluk olduğunu ileri sürerek bu durum için “atipik depresyon” terimini kullanmıştır. Doğum sonrası psikoz (DSP) dan farklı olarak daha hafif şiddette ve kısa sürdüğünü belirtmiştir⁽⁶⁾.

Yakın zamanda yapılan çalışmaların bir kısmında doğum sonrası dönemin kadınlar için psikiyatrik bozukluk gelişimi açısından en riskli dönem olduğu ileri sürüürken, bu

dönemde gelişen ruhsal bozuklıkların diğer dönemlere göre anlamlı bir fark göstermediğini bildiren yayınlar da vardır⁽⁶⁾. Bu döneme ait bozuklıklar DSM III-R' da ayrı bir tanı kategorisinde sınıflandırılmamıştır. Bir organik akıl hastalığı, psikotik duygudurum bozukluğu ya da herhangi bir başka psikotik bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan doğum sonrası psikozlar “başka türlü adlandırılamayan psikotik bozuklıklar (atipik psikoz)” başlığı altında incelenmiştir. Mental Bozuklıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) IV' de doğum sonrası psikiyatrik bozuklıklar için “doğum sonrası başlangıcı” belirleyicisi kullanılmıştır.

Bu belirleyici başlangıcı doğumdan sonraki 4 hafta içinde olmuşsa, major depresif bozukluk, iki uçlu bozukluk (I-II) ya da kısa psikotik bozukluğa uyarlanabilir⁽⁷⁾. Dünya Sağlık Örgütü ICD 10 Ruhsal ve Davranışsal Bozuklıklar Sınıflandırılması'nda ise “fizyolojik bozuklıklar ve fiziksel etkilerle bağlantılı davranış semptomları” ana başlığı altında “lohusalık bağlantılı ve başka yerde sınıflandırılmamış ruhsal ve davranışsal bozuklıklar” olarak bölüm ayrılmıştır⁽⁸⁾.

Tanımlama

Doğum sonrası, ilk 2 haftada başlayan ve 1 yıla kadar sürebilen ruhsal şikayetlerin olabildiği bir dönemdir^(6, 9). Bu dönemde ortaya çıkan ruhsal bozuklıklar 3 grupta toplanabilir^(1, 10);

1. Annelik Hızımı (Doğum sonrası hızımı, maternity blues)
2. Doğum sonrası depresyon (Postpartum depresyon)
3. Doğum sonrası psikoz (Postpartum psikoz, lohusalık psikozu)

Bu hastalıkların sınırları çok net belirlenmemiştir, her birinin ayrı bir klinik tablo ya da birbiri üzerine örtüşebilen karmaşık bir tablo olabileceği üzerinde durulmaktadır⁽⁶⁾.

Etyoloji

a. Biyolojik Etmenler: Doğum sonrası progesteron, östrojen, kortizol, prolaktin ve muhtemelen endorfinler gibi çeşitli hormonların düzeylerinde belirgin değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Gebelik döneminde yükselen östrojen ve progesteron düzeylerinin doğumdan sonra aniden düşmesi depresyondan sorumlu tutulmuş, ancak hormon düzeyleri ile duygudurum arasında doğrudan bir ilişki net olarak gösterilmemiştir^(2, 11).

Progesteron ve duygudurum arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarдан elde edilen bulgular değişkenlik göstermektedir;

- Harris ve ark. 147 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada doğum sonrası emzirmeyen annelerde tükürük progesteronuyla depresyon arasında pozitif bir ilişki bulurken, emziren annelerde negatif bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu çalışmada emziren depresif kadınlarda progesteron yetmezliği olabileceği üzerinde durulmuştur⁽¹²⁾.
- O' Hara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada total plazma progesteron düzeyleri ve duygudurumu gebeliğin 2. trimesterinden doğum sonrası 9. haftaya kadar izlemiş, ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır⁽¹³⁾.
- Harris ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 120 primipar kadını, doğum tarihinden 2 hafta öncesinden başlayarak doğum sonrası 35. güne kadar izlemiş ve günde iki kez tükürük örnekleri biriktirilmiştir. Doğum sonrası hüznü 5. günde en şiddetli bulgularını verirken, progesteron düzeyi de aynı gün en düşük düzeyde bulunmuştur. 35. ve 40. günlerde Major Depresif Bozukluk açısından değerlendirilme yapılmış ve sonuçta bu çalışmada depresif duygudurum ile progesteron arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır⁽¹⁴⁾.

Östrojen ile ilgili çalışmalarda, östrojenin merkezi sinir

sisteminden dopaminin geçişini etkilediği gösterilmiş ve doğum sonrası ani düşüşün psikoz ataklarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁵⁾. Gebeliğin son 3 ayında yüksek olan serum kortizol düzeyi doğum sonrası dönemde düşer. Kortizol düzeyindeki değişikliklerle psikiyatrik bozukluklar arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Doğum sonrası olmayan depresyon ile hipotalamo-pitiüter-adrenal eksen arasındaki ilişki DSD ve üzüntü arasında bulunamamıştır. Bu eksendeki patolojiyi incelemek üzere yapılan deksametazon süpresyon testi depresif olsun olmasın tüm doğum sonrası kadınlarda anormal bulunduğuundan, bu dönemde ayırcı tanı amacıyla kullanılamamaktadır⁽¹³⁾. Doğum sonrası tiroid işlev bozukluklarının depresif duygusal durumu ile birlikte olduğu gösterilmiştir^(12,16). Birçok çalışmada tiroid otoantikorlarının pozitifliği ile depresif duygudurum arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir⁽¹⁷⁾. Bununla birlikte Mallet ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DSD' da bilişsel işlevlerdeki bozukluğun tiroid işlevleri ve antikorlardan bağımsız olarak ortaya çıktığını bulmuşlardır⁽¹⁸⁾.

Doğum sonrası duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde prolaktin, triptofan, β endorfinler, oksitosin, folat eksikliği ve bazı nörotransmitterlerin de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür^(6, 19).

b. Psikososyal Etmenler: Doğum yapan her kadında biyokimyasal ve hormonal değişiklıklar olmasına karşın psikiyatrik bozuklukların bir bölümünde gelişmesi, etyolojide sosyal stres etmenleri, kişiler arası ilişkiler ve sosyal destek sistemleri gibi etmenlerin de olabileceği akla getirmektedir⁽²⁰⁾.

DSD durumu, gebelik ve doğuma ilişkin çalışmalar içindeki kadının, kadınlık rolünün tüm sorumluluklarını kabul etmedeki yetersizliğine bağlanmıştır⁽²¹⁾. Ayrıca kadınların

kendi anneleriyle ilişkilerindeki ambivalans (ikircikli duygular), yeterli özdeşimin yapılamamış olması, çocukluk dönemdeki ölüm veya boşanma nedeniyle ebeveyn kaybı, erken gelişim dönemlerinde anne ve babayla olan ilişkinin ne ölçüde yakın ve destekleyici olduğu gibi etmenlerin de önemine dikkat çekilmektedir (2, 20, 22, 23). Bunun yanında beden algısı, rol ve sosyal ilişkilerdeki değişikliklerin, bebeğin gereksinimlerinin anneye bağlı olmasının, incinebilir kişilik yapısındaki kadınlarda önemli etkileri olabileceği üzerinde durulmuştur (24).

Klinik Özellikler

Annelik Hızımı: Birçok anne doğumdan hemen sonra bazı duygusal değişiklikler gösterir. Genellikle erken başlayan bu depresif dönem kadınların %50-80'inde gözlenebilmektedir. Başlangıç belirtileri sık ağlama, gerginlik, hastane servisi ve hemşire bakımına öfke gösterme, yemekler konusunda şikayet şeklinde başlayabilir. Diğer sık rastlanan belirtiler; duygusal durumu oynamaları, konsantrasyonda azalma, irritabilite, baş ağrısı, anksiyete ve uykusuzluktur (1,2,6).

Belirtiler genellikle 3-5. günlerde ortaya çıkmaktadır, şiddetli ve yoğun olduğu dönem yaklaşık olarak 48 saat kadardır. İlaç tedavisi gerekmeksizin 7-10 günde kendiliğinden düzelir. İlkinci haftada üzüntünün belirtilerinin halen devam etmesi DSD gelişiminin belirtisi olabilir.

Bu durumun döneme özgü olmayıp, fiziksel veya duygusal strese karşı gelişen bir cevap olduğu ileri sürülmüştür. Levy, bu amaçla operasyon sonrası disfori ve doğum sonrası üzüntünü karşılaştırdığı bir çalışmada iki tablo arasında kesişen noktalar bulmuş, ancak zaman konusunda farklılık tespit etmiştir. Postoperatif disfori düzeylerinin operasyondan hemen sonra en yükseğe çıktığını, doğum

sonrası hüzün düzeylerinin ise günler sonra yükseldiğini belirtmiştir⁽²⁵⁾.

Hüzün haliyle obstetrik güçlükler, sosyal etkenler ve psikolojik değişkenler arasındaki ilişki tartışımalıdır. Bazı çalışmalar primipar olma ve premenstrual sendrom öyküsünün hüzün gelişiminde birincil kolaylaştırıcı değişkenler olduğunu göstermektedir⁽²¹⁾. Annelik hüzünü gösterenlerin önemli bir kısmının doğumdan önceki dönemde de gerginlik yaşadıkları ve bu yüzden annelik hüzünün ayrı bir antite olmaktan çok “gебelik disforisi” adı altında diğer antepartum etkilerle birlikte ele alınması gereken bir alt grup olduğu görüşünde olan araştırmacılar da vardır⁽²⁶⁾. Annelik hüzünü DSD gelişimi açısından risk oluşturan bir tablodur.

Genellikle bu dönemde hastalar birinci basamakta görevli hekimlere ya da kadın-doğum uzmanlarına başvururlar, hasta ve ailesine durumun yeni doğum yapan annelerin çoğunda görülebileceği, düzeyeceği, endişelenmemesi gerektiği belki hormonal değişkenlerle de ilişkili olabileceği anlatılmalıdır. Destekleyici görüşmeler yararlı olabilmektedir. Ancak 2 haftadan daha uzun süren durumlarda olası bir ciddi duygusal bozukluğu gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Psikiyatrik hastalık ve özellikle de doğum sonrası psikiyatrik bozukluk öyküsü olanların daha yakın takip edilmesi önerilmektedir⁽⁶⁾.

Doğum Sonrası Depresyon: DSD terimi yerine “puerperal nöroz”, “postpartum nevrotik depresyon”, “doğum sonrası major depresyon” gibi terimler kullanılabilmektedir⁽²⁷⁾. Annelik hüzünü tablosuna göre belirtiler şiddetlidir. Özkiym düşünceleri olabilir, daha geç ortaya çıkar ve daha ciddi bir durumdur⁽²⁸⁾. Diğer psikiyatrik tablolara göre daha geç ortaya çıkması ve birçok kadının mutlu olmaları gereken bu dönemde depresif duygular taşıdıklarından dolayı

suçluluk duymaları nedeniyle belirtilerini saklamaları DSD tablosunun kolaylıkla gözden kaçmasına neden olmaktadır (20).

Gebelikte ve doğum sonrası dönemde ortaya çıkabilen birçok değişik (cinsel ilgide azalma, istah değişikliği, halsizlik gibi) depresyonda da görülebilen belirtiler olduğundan, sadece belirtilere odaklanan araştırmalarda yanlıltıcı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle doğum sonrası ayrıntılı psikiyatrik muayene yapılmadan ya da sadece hastaya uygulanan kendini değerlendirme ölçeklerinden elde edilen bilgilere dayanarak yapılan araştırmalarda gereksiz yere depresyon tanısı konulabileceği veya ciddi hastalık tablosunun bile gözden kaçırılacağı vurgulanmaktadır (2, 6, 29). Cox ve arkadaşları DSD için özgün bir ölçek olarak “Edinburgh Postpartum Depresyon” (EDS-Ö) ölçegini geliştirmiştir (30). Ülkemizde de bu ölçegin geçerlilik güvenirlilik çalışması yapılmıştır (31).

Yapılan birçok çalışmada DSD yaygınlığı %10-15 olarak tespit edilmiştir (30, 32, 33). Ülkemizde yapılan ilk çalışmada, Manisa il merkezinde DSD yaygınlığı EDS-DÖ ‘ne göre kesme puanı 12 alındığında %19.8, 13 puan alındığında %14 olarak saptanmıştır (33).

Risk Etmenleri: Daha önce genel olarak doğum sonrası psikiyatrik bozukluklar ile ilgili olarak verilen hormonal, sosyal destek ile ilgili risk etmenleri bu hastalar için de geçerlidir. DSD için risk etmenleri üzerinde en çok görüş birliğine varılmış olan geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsüdür. İki uclu duyu durumu bozukluğu olan kadınlarda, yineleyici tip major depresif bozukluk öyküsü olanlara göre riskin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (32, 33, 34, 35). Pek çok çalışmada, daha önceki doğumlardında annelik hüznü olan kadınların DSD için yüksek risk taşıdığını gösterilmiştir (5). Çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı bebeğin de DSD için önemli risk faktörü olduğu gözlenmiştir (36,37).

İnfertilite, düşük, küretaj gibi jinekolojik sorunlar DSD' a yatkınlığı artıtabilirken⁽³⁸⁾, ilk doğumunu yapanlarda DSD riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Bunun yanında evlilikte çatışmanın olması, yeterli eş desteğinin olmaması yine DSD riskinin artıran etmenler arasındadır⁽³⁹⁾.

Klinik: Başlangıç genellikle sinsidir. Sıklıkla doğumdan sonraki 2 - 3. haftadan sonra başlar, başlama süresi 1 hafta ile 2 yıl arasında değişebilir. Klinik olarak hafif-orta düzeyden şiddetli düzeyde major depresif bozukluğa kadar değişebilir. Doğum sonrası olmayan depresyondan farklı olarak 2 - 6 haftada kendiliğinden olarak gerileyebilir^(39, 40, 41), bazı rezidüel belirtiler ise 1 yıla kadar sürebilmektedir^(40, 41)

Belirtiler özetle aşağıda sıralandığı sekildedir;

- Aşırı yorgunluk, enerji kaybı
- İlgi, istek kaybı, suçluluk düşünceleri
- Disforik duygusal durumu
- İrritabilité
- Anhedonia (zevk alamama hali)
- İşahsızlık, uykusuzluk
- Konsantrasyon güçlüğü
- Bellek zayıflığı
- Anksiyete, panik atağı
- Bebekle ilgili obsesyonel düşünceler (Yeterince ilgilenenmediğini düşünme, şiddet uygulamaya ilgili sapıntılar)
- İntihar (özkıyım) ya da bebeği öldürme ilgili düşünceler^(1, 6, 20).

Doğum sonrası olmayan depresyondan farklıları aşağıda sıralanmıştır:

- İntihar düşüncesinin daha az olması
- Akşamları şikayetlerin yoğunlaşması
- Hastalık süresinin daha kısa olması (6-8 hafta)

- Konfüzyon halinin daha fazla olması⁽⁶⁾

Yineleme riski özgeçmişinde duygusal bozukluğun olmayanlarda %50, duygusal bozukluğu veya DSD öyküsü olanlarda ise %100'e ulaşan oranlardadır⁽²⁷⁾.

Tedavi: DSD yaygın bir bozukluk olmasına rağmen halen ilaç ya da ilaç dışı tedavi yaklaşımları ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. DSD' un doğum sonrası olmayan depresyondan farklı tedavi edildiğine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Tedaviye yaklaşımda birinci ilke diğer organik sebeplerle ayırcı tanının yapılip yapılmadığını kontrol etmektir (Sheehan sendromu, hipotiroidizm gibi). Diğer önemle üzerinde durulması gereken nokta, anne ve bebek ilişkisi açısından da risk oluşturduğundan erken tanı koymak ve hızlı bir şekilde tedaviye başlamaktır⁽⁶⁾.

İlaç Dışı Tedaviler: Bu yaklaşımlar ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Psikoterapide amaç, kadının kendi duygularını anlaması ve açığa vurmasını sağlayarak çatışmaların çözümlenmesidir⁽¹⁾. İçgörü yaklaşımı psikoterapilerde tutarsız sonuçlar olmakla beraber, son yıllarda interpersonal terapinin orta ve ağır şiddetli depresif tablolarda etkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur^(6, 42).

Bu terapi yönteminde doğumla birlikte kadının rolündeki değişiklik, eşi ile ilgili sorunlar, sosyal destek ile ilgili sorunlar, bebek ile iletişim konuları üzerinde odaklanılmaktadır⁽⁴²⁾. Bilişsel davranışçı tedavilerin de DSD' da etkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Applepy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada doğum sonrası ilk 8 haftada gelişen major / minor depresyonda fluoksetin ve bilişsel davranışçı tedavi karşılaştırılmış ve her iki yöntemin de etkili olduğu tespit edilmiştir⁽⁴³⁾. Bu yöntemle çalışırken de benzer şekilde bebeğin istekleriyle baş etme, sosyal destek ve sosyal rollerdeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır⁽⁶⁾.

İlaç Tedavileri: Günümüze kadar DSD ile ilgili ilaç çalışmaları az sayıdadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı açık uçlu çalışmalarlardır. Yeni çalışmaların bir kısmı çift kör yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda, antidepresan dozun diğer depresif bozukluklardan farklı olmadığı ve iyi tolere edildiği tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Yeni doğum yapan bir hastaya antidepresan tedavi uygun görüldüğünde, öncelikle anne ve babayla tedavinin fayda ve zararları üzerinde ayrıntılı bir şekilde konuşulmalıdır. Tüm psikiyatrik ilaçların süte gecebileceği konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Anne sütüne geçişle ilgili çok çeşitli bulgular olduğunu, bu konuda herhangi bir ilaçın üstünlüğünün henüz saptanmadığı belirtilmelidir⁽⁴⁴⁾. Özellikle geçmişte depresyon öyküsü olan hastalarda daha önce fayda gördüğü ilacın seçilmesinin uygun olacağı kabul edilmektedir. Seçiçi serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih edilecek ilk kuşak antidepresan olabilir^(45, 46).

Trisiklik antidepresanlar anne sütüne geçmelerine karşın konsantrasyonları değişkenlik göstermektedir. Çoğunlukla bebekte toksik etki oluşturmaz⁽²⁷⁾. TSA ve SSGİ ile anne sütüne geçişe bağlı yeni doğanda ciddi bulgu oldukça nadir olmakla beraber, beyin gelişimi ve nörotransmitter sisteminde bu eser miktardaki ilacın etkisinin olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Öncelikle tedavide önerilen, hastanın yakınmalarını düzenleyen en düşük etkili dozdur. Tedaviye başlanmasıının ardından, 10 haftadan küçük bebeklerin kanında ilaç seviyesi takibi önerilmekte, daha büyük bebeklerde ise davranış sorunları dikkati çekerse serum takibi önerilmektedir⁽⁴⁴⁾.

Doğum Sonrası Psikoz: Doğum sonrası dönemde ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar arasında en şiddetli formdur. DSP yaygınlığı ilk yapılan çalışmalarında %0.1-0.2 bulunmuşken, son yıllarda yapılan çalışmalarında bu oran %0.2-0.7 arasında değişmektedir^(6, 47, 48). Sıklıkla doğumu

takip eden birkaç hafta içinde ortaya çıkmakla birlikte, en fazla doğum sonrası 3. aydan sonra görülmekte ve hastaneye yatiş gerekliliğidir. Başlangıç zamanı için doğum sonrası 2 hafta ile 1 yıl arasında değişen süre kabul edilmektedir^(48, 49). İlk doğumda görülmeye olasılığı 1/500 iken, DSP öyküsü olan hastada daha sonraki doğumlarda yineleme riskinin 1/3 gibi yüksek bir oran olduğu bildirilmektedir^(50, 51).

DSP için bir kısım araştırmacı, diğer psikotik bozukluklardan farklı bir klinik tablo olduğunu ileri sürerken, bazı araştırmacılar doğum stresine bağlı duygusal durumu veya diğer psikiyatrik bozukluk (şizoaffektif bozukluk, şizofreni gibi) epizodu şeklinde ortaya çıktığını bildirmiştir⁽⁵²⁾. Klinik özellikleri halen çok net bir şekilde tanımlanmış olmamakla birlikte, sıkılıkla doğumdan sonraki ilk 2 haftada konfüzyon, uykusuzluk gibi belirtilerle aniden başlar. İlk belirtiler genellikle irritabilite, uykusuzluk, yorgunluk halidir, hızla varsayılan ve sanrıların olduğu deliryum tablosu açığa çıkabilir. Sanrısal düşünceler genellikle bebek ile ilgili olup, kusurlu ya da ölü olduğu ile ilişkili olabilir. Bununla beraber hasta yeni doğan bebeğin bazı güçleri olduğuna inanabilir (şeytan, tanrı olduğu düşünülebilir), "kendini, bebeğini öldür" diyen sesler duyabilir. Doğum sonrası olmayan psikotik bozukluklarla karşılaşıldığında konfüzyon, psikotik semptomlar ve Schneiderian ilk sıra belirtilerine daha fazla rastlanır^(5, 53).

Klinik tabloda değişkenlik tipiktir. Derin bir depresif tabloyu takip eden, bir kaç gün ya da bir kaç hafta devam edebilen manik belirtiler veya renkli psikotik belirtiler ile kendini gösterebilir. Bu nedenle klinik görünüm için "mercurial" (civalı, bir türlü yerinde durmayan) terimi kullanılmaktadır.^(3, 49, 54) Birçok çalışmanın sonuçları hastaneye yatan DSP olgularının %75-80'inin duygusal durumu bozukluğu olduğu, hatta bunların da %60'ını depresif bozuklukların oluşturduğu

şeklindedir^(55, 56, 57, 58). Son çalışmalarında, bu oranların daha da yüksek olduğu ve hatta DSP olgularının tamamının depresyon ağırlıklı duygusal durumu bozukluğu olduğu iddia edilmektedir⁽⁵⁶⁾. Bazı doğu ülkelerinde yapılmış çalışmalarında DSP olgularında % 44-75.5 oranında şizofreni tespit edilmiştir⁽⁵⁸⁾. Ülkemizde yapılmış bir retrospektif çalışmada da DSP olgularının daha sonraki takiplerinde % 42.1 oranında şizofreni tanısı aldığı tespit edilmiştir⁽⁵¹⁾.

DSP için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Geçmişte psikiyatrik bozukluk, özellikle duygusal durumu bozukluğu geçirmiş olmak⁽⁶⁰⁾
- Ailede psikiyatrik bozukluk, özellikle doğum sonrası bozukluk öyküsü olması⁽⁴⁹⁾
- DSD öyküsü bulunması
- Primipar olma
- Sezeryanla doğum yapma
- Sosyal destegin az olması⁽⁶⁰⁾

DSP olgularında tedavi edilmediği takdirde sık yineleyen epizodlar, işlevsellikte bozulma, morbidite ve mortalite riski söz konusudur. İlk 1 yılda intihar riski genel populasyona göre 17 kat fazladır⁽⁶¹⁾. DSP öyküsü olanlarda %4 oranında infantisit görülmektedir⁽⁶⁾.

Tedavi: Tedaviye başlamadan önce diğer tıbbi durumlarla (ensefalit, otoimmün bozukluklar, endokrin bozukluklar, elektrolit bozuklukları gibi) ayırcı tanı yapılmalıdır. Ciddi bir tablo olmasına rağmen sistematik tedavi ile ilgili az veri bulunmaktadır. Duygu durumu bozukluğundan ayırcı tanı yapmak güç olduğu için benzer şekilde tedavi yaklaşımıyla lityum kullanılması önerilmektedir. Diğer duygusal durumu dengeleyicileri ile ilgili veriler azdır ve hangisinin uygun olacağı ile ilgili kesin veri yoktur⁽⁶⁾. Antipsikotiklere yanıt veren olgularda tedavi azaltılmadan en az 6 ay süre devam etmelidir. Daha öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan

hastalarda takip 6-12 ay devam etmelidir. Yapılan bir çalışmada antipsikotige yanıt vermeyen 2 olguda sublingual 17 β östrodiol iyi yanıt alındığı bildirilmiştir⁽⁶²⁾. Tedavi kesildiğinde psikotik belirtilerde yineleme görülmüştür. Östrojen tedavisinin antipsikotik tedaviye göre daha hızlı etki göstermesi üstün bir taraf olarak gösterilmiştir. Emzirme dönemi tedavi sırasında zorlayıcı bir etmen olmaktadır. Gerek duyu durumu düzenleyicileri, gerekse antipsikotiklerin süte büyük oranda geçmesi tedavi seçiminde güçlük yaratmaktadır. Bu nedenle tedavi sırasında bebeğin anne sütü dışında bir yöntemle beslenmesi önerilmektedir. Belirtilerin şiddetli olduğu olgularda; psikotik özellikli depresif bozukluk, homisid ve intihar düşüncelerinin yoğun olduğu olgularda elektrokonvülsif tedavi güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir, ancak bu yöntemle ilgili kontrollü çalışmalar yetersizdir⁽⁵⁰⁾. DSP tedavisinde özellikle dikkat edilmesi gereken durum infantisit riski nedeniyle anne-bebeğin sıkı gözlem altında tutulmasıdır.

Sonuç

Doğum sonrası psikiyatrik bozuklıkların oldukça yaygın olması ve anne- bebek - aile üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken ruh sağlığı sorunlarıdır. Kadın-doğum uzmanlarının ve birinci basamakta hizmet veren hekimlerin bu konuda hassas davranışları; ebe ve hemşire gibi yardımcı sağlık personelinin hastalık belirtileri ve ciddiyeti konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Özellikle risk grubu olarak kabul edilen kadınların gebelik dönemi ve doğum sonrası dönemde yakından izlenmeleri önemlidir. Toplumun bilgilendirilmesi hastaların hekime erken başvurmalarını ve erken tanı konmasını sağlayabilir. Ayrıca anne adaylarının eğitilerek biyolojik, psikolojik ve sosyal yönden karşılaşacakları değişikliklere hazırlanmaları, sosyal destegün harekete geçirilmesi önleyici yaklaşımalar arasında sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Robinson GE, Stewart DE: Postpartum psychiatric disorders. *Can Med Assoc J* 134: 31-37, 1986.
2. Landy S, Montgomery J, Walsh S: Postpartum depression: a clinical view. *Matern Child Nurs J* 18: 1-27, 1989.
3. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C: Epidemiology of puerperal psychosis. *Br J Psychiatry* 150: 662-673, 1987.
4. Sinclair D, Murray L: Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. Teachers' reports. *Br J Psychiatry* 172: 58-63, 1998.
5. Gitlin MJ, Pasnau RD: Psychiatric syndromes linked to reproductive function in women: a review of current knowledge. *Am J Psychiatry* 146: 1413-1422, 1989.
6. Nonacs R, Cohen LS: Postpartum psychiatric syndromes. In Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Vol I), 7th Edition, Baltimore 1276-1283, 2000.
7. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozukluklar Tanısal ve İstatistiksel El kitabı, 4.baskı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC,1994' te çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara,1994.
8. Dünya Sağlık Örgütü: ICD 10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. (Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B. Çev. Eds) Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayınu, Ankara, 1993.
9. Öncüoğlu HE, Öncüoğlu C: Kadınlara özgü psikiyatrik bozukluklar (II). *Depresyon Dergisi* 3: 74-80, 1997.
10. Harding JJ: Postpartum psychiatric disorders: A review. *Compr Psychiatry* 30: 109-112, 1989.
11. O'Brien S, Pitt B: Hormonal theories and therapy for postnatal depression. In Cox J, Holden J (eds): *Perinatal Psychiatry*, Glasgow 103-111, 1994.
12. Harris B, Johns S, Fung H, Thomas R, Walker R, Read G, Riad-Fahmy D: The hormonal environment of

- postnatal depression. Br J Psychiatry 154: 660-667, 1989.
13. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ: Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. Arch Gen Psychiatry 48: 801-806, 1991.
14. Harris B, Lovett L, Newcombe RG, Read GF, Walker R, Riad-Fahmy D: Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. Br Med Journal 308: 949-953, 1994.
15. Harris B: Biological and hormonal aspects of postpartum depressive mood: working towards strategies for prophylaxis and treatment . Br J Psychiatry 164: 288-292, 1994.
16. Pop VJ, DeRooy HA, Vader HL, Van der Heide D, Van Son MM, Komproe IH, Essed GG, De Geus CA: Postpartum thyroid dysfunction in an unselected population. N Eng J Med 324: 1815-1816, 1991.
17. Pop VJ, DeRooy HA, Vader HL, Van der Heide D, Van Son MM, Komproe IH: Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. Acta Endocrinol 129(1): 26-30, 1993.
18. Mallet P, Andrew M, Hunter C, Smith J, Richards C, Othman S, Lazarus J, Harris B: Cognitive function, thyroid status and postpartum depression. Acta Psychiatr Scand 91:243-246, 1995.
19. Rouillon F, Thalassinos M, Miller HD, Lemperiere T: Folates and postpartum depression. J Affect Disord 25:235-242, 1992.
20. Unterman RR, Posner NA, Williams KN : Postpartum depressive disorders: changing trends. Birth 17: 131-137, 1990.
21. Kirpinar İ, Özer H: Postpartum psikiyatrik bozukluklar (I). Psychomed 1(2): 55-59, 1995.
22. Gotlib IH, Whiffen VE, Wallace PM, Mount JH: Prospective investigation of postpartum depression: Factors involved in onset and recovery. J Abnorm Psychol

- 100: 122-132, 1991.
23. Murray D, Cox JL, Chapman G, Jones P: Childbirth: Life events or start of a long-term difficulty? Further data from the Stoke-on-Trent controlled study of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 166: 595-600, 1995.
 24. Boyce P: Personality dysfunction, marital problems and postnatal depression. In Cox J, Holden J (eds): *Perinatal Psychiatry*, Glasgow 83-103, 1994.
 25. Levy V: The maternity blues in postpartum and post-operative women. *Br J Psychiatry* 151: 368-372, 1987.
 26. Saks BR, Frank JB, Lowe TL, Berman W, Naftolin F, Cohen DJ: Depressed mood during pregnancy and the puerperium: clinical recognition and implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 142(6): 728-731, 1985.
 27. Güleren L: *Doğum sonrası depresyon: Bir gözden geçirme*. *Türk Psikiyatri Dergisi* 10 (1): 58-67, 1999.
 28. McIntosh J: Postpartum depression: Women's help-seeking behaviour and perceptions of cause. *J Adv Nurs* 18: 178-184, 1993.
 29. Nicolson P: Understanding postnatal depression: a mother-centred approach. *J Adv Nurs* 15:689-695, 1990.
 30. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R: Detection of posnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 150: 782-786, 1987.
 31. Engindeniz N: *Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği'nin Türkçe formu için geçerlilik ve güvenirlilik çalışması*, İzmir (Yayınlanmamış uzmanlık tezi), 1996.
 32. Kumar R, Robson KM: A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 144: 35-47, 1984.
 33. Danacı AE, Dinç G, Deveci A, Şen FS, İçelli İ: Manisa il merkezinde doğum sonrası depresyon yaygınlığı ve etkileyen etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 11(3): 204-211, 2000.
 34. Areias ME, Kumar R, Barros H, Figueiredo E: Correlates

- of postnatal depression in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 169(1): 36-41, 1996.
35. Schaper AM, Rooney BL, Kay NR, Silva PD: Use of the Edinburgh Postnatal Depression Scale to identify postpartum depression in a clinical setting. *J Reprod Med* 39(8): 620-624, 1994.
 36. Hannah P, Adams D, Lee A, Glover V, Sandler M: Links between early postpartum mood and postnatal depression. *Br J Psychiatry* 160: 777-780, 1992.
 37. Bergant AM, Heim K, Ulmer H, Illmensee K: Early postnatal depressive mood: associations with obstetric and psychosocial factors. *J Psychosom Res* 46(4): 391-394, 1999.
 38. Gard PR, Handley L, Parsons AD, Waldron G: A multivariate investigation of postpartum mood disturbance . *Br J Psychiatry* 148: 567-575, 1986.
 39. Onozawa K, Glover V, Adams D, Modi N, Kumar RC: Infant massage improves mother-infant interaction for mothers with postnatal depression. *J Affective Disord* 63: 201-207, 2001.
 40. Cooper PJ, Murray L: Postnatal depression. *Br Med J* 316:1884-1886, 1998.
 41. Cooper PJ, Campbell EA, Day A, Kennerley H, Bond A: Non-psychotic psychiatric disorder after childbirth: a prospective study of prevalence, incidence, course and nature. *Br J Psychiatry* 152: 799-806, 1988.
 42. O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, Wenzel A: Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1039-1045, 2000.
 43. Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B: A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *Br Med J* 314: 932-936, 1997.
 44. Wisner KL, Perel JM, Findling RL: Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 153: 1132-1137, 1996.

45. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN: Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 47: 164-165, 2000.
46. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK, Findling RL, Moses Kolko EL: Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptiline. *J Clin Psychopharmacol* 26(4): 353-60, . 2006 .
47. Kumar R: Postnatal mental illness: a transcultural perspective. *Soc Psychiatr Epidemiol* 29: 250-264, 1994.
48. Brockington IF, Cernik KF, Schofield EM, Downing AR, Franchis AF, Keelan C: Puerperal psychosis: phenomena and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 38: 829-833, 1981.
49. Meltzer ES, Kumar R: Puerperal mental illness, clinical features and classification: a study of 142 mother-and-baby admissions. *Br J Psychiatry* 147: 647-654, 1985.
50. Davidson J, Robertson E: A follow-up study of postpartum illness, 1946-1978. *Acta Psychiatr Scand* 71: 451-457, 1985.
51. Dean C, Williams RJ, Brockington IF: Is puerperal psychosis the same as bipolar manic-depressive disorder? a family study. *Psychol Med* 19: 637-647, 1989.
52. Kirpinar İ, Coşkun İ, Çayköylü A, Anaç Ş, Özer H: First-case postpartum psychoses in Eastern Turkey: a clinical case and follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 100: 199-204, 1999.
53. Wisner KL, Peindi K, Harusa BH: Symptomatology of affective and psychotic illness related to childbearing. *J Affect Disord* 30: 77-87, 1994.
54. Brockington IF: Maternity blues and postpartum euphoria. *Br J Psychiatry* 151: 368-372, 1987.
55. Platz C, Kendell RE: A matched-control follow-up and family study of "puerperal psychoses". *Br J Psychiatry* 153: 90-94, 1988.
56. Benvenuti P, Cabras PL, Servi P, Rosetti S, Marchetti G, Pazzaglia A: Puerperal psychoses: a clinical case study

- with follow-up. *J Affect Disord* 26: 25-30, 1992.
- 57. Schopf J, Bryois C, Jonquiere M, Le PK: On the nosology of severe psychiatric postpartum disorders: results of a catamnestic investigation. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234: 54-63, 1984.
 - 58. Schopf J, Rust B: Follow-up and family study of postpartum psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 101-111, 1994.
 - 59. Agrawal P, Bhatia MS, Malik SC: Postpartum psychosis: a study of indoor cases in a general hospital psychiatric clinic. *Acta Psychiatr Scand* 81: 571-575, 1990.
 - 60. Terp IM, Engholm G, M_ller H, Mortensen PB: A follow-up study of postpartum psychoses: prognosis and risk factors for readmission. *Acta Psychiatr Scand* 100: 40-46, 1999.
 - 61. Stuart S, O'Hara NW, Blehar HC: Mental disorders associated with childbearing: report of the biennial meeting of Marcé Society. *Psychopharmacol Bull* 34: 333-338, 1998.
 - 62. Ahokas A, Aito M: Role of estradiol in puerperal psychosis. *Psychopharmacology* 147: 108-110, 1999.

YAŞLILIK DEPRESYONU VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu

ÜÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Ülkemizde yaşlı nüfusun giderek artışı, bu nüfusta ortaya çıkan hastalıkların giderek daha sık görülmesi nedeniyle geriyatrik toplumda yaygın görülen hastalıklar giderek önem kazanmaktadır. Depresyon genel toplumda olduğu gibi yaşlı toplumda da sık görülen bir psikiyatrik sorundur. Yaşlı toplumun kendine has özellikleri nedeniyle bu toplumda görülen pek çok sağlık sorunu gibi geriyatrik depresyon da kendine has özelliklere sahiptir. Bu yazında, klinik açıdan önem taşıyan bu farklılıklar ve bunların tedaviye yansımaları ele alınacaktır.

Geriyatrik depresyonun sıklığı

Yaşlı toplumda depresyon sıklığını araştıran çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar sıklığın %2-10 arasında değiştiğini göstermektedir (1, 2).

Dağılımın bu kadar geniş olmasındaki ilk ve en belirleyici etmen depresyonun tanımıyla ilgilidir. Bu güne dek yaşlılar için özel bir depresyon tanımı yapılmamış ve erişkin toplumda geçerli olduğu düşünülen depresyon kriterlerinin

yaşlılarda görülen depresif durumlar için de geçerli olduğu düşünülmüştür. Bu tümüyle keyfi bir yaklaşımdır. Yapılan araştırmalar, gençlerde sık görülen alışılmış depresif belirtilerin yaşlılarda daha az görüldüğünü bildirmektedir (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Depresif Belirtilerin Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Belirtiler	18-44	Yaş
		65 +
İştah	%27	%16
Uyku	%25	%19
Enerji Düzeyi	%18	%11
Suçluluk Düşünceleri	%13	%5
Konsantrasyon Sorunu	%16	%8
İntihar Düşüncesi	%31	%22

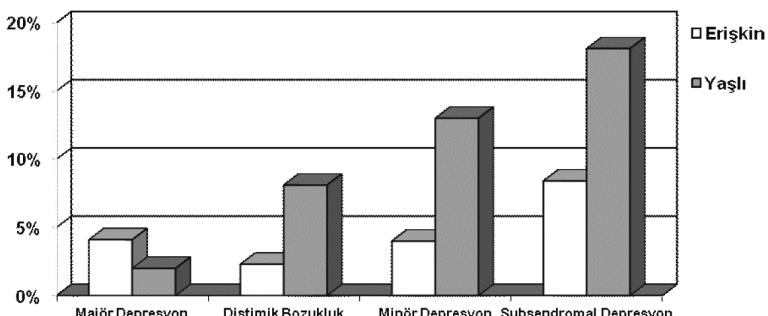
Gençlerde görmeye alıştığımız klasik depresyon belirtileri yaşlılarda farklı biçimde ortaya çıkmakta ve ifade edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Depresif Belirtilerin Yaş Gruplarına Göre Farklılıklar

Belirti	Erişkin	Yaşlı
Duygu Durumu	Depresif Anhedoni İntihar düşünceleri	Endişe, ümitsizlik, öfke Ölüm düşünceleri
Somatik	Uyku ↓ İştah ↑ Psikomotor ↑ Ağrı algısı ↓	Ağrı algısı ↑ Artmış somatik yakınmalar ilaç etkisi ve komorbid hastalıklarla örtüşür
Bilişsel	Konsantrasyon ↓ Kararsızlık	Seçici dikkat ↓ Bellek ↓ Bilgi işleme hızı ↓ YönetSEL işlevler ↓

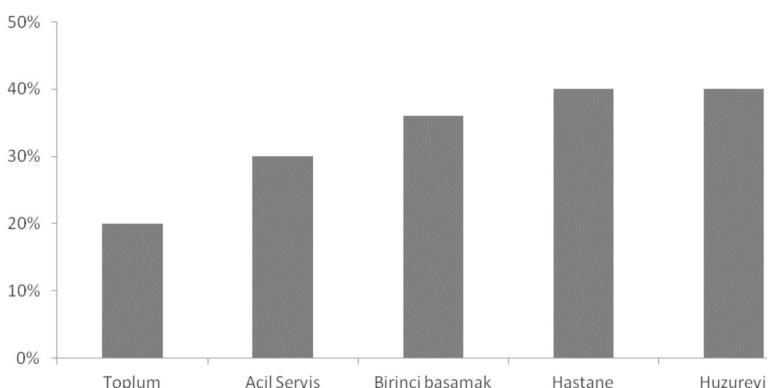
Yaşlılık Depresyonu ve Tedavisi

Yaşlılarda depresyon türlerinin dağılımı da gençlerdekinden farklıdır. Gençlerde majör depresyon daha sık görülürken yaşlılarda majör depresyon dışı depresif bozuklıklar (Distimik bozukluk, minör depresyon, eşik altı depresyon vb.) daha sık görülmektedir (Şekil 1) (4-8).



Şekil 1. Depresyon Tiplerinin Gençler ve Yaşlılarda Dağılımı

Özetle, gençlerde görülen klasik depresyon belirtileri üzerinden yapılmış bir tanım yaşlılara tam olarak uymamakta, majör depresyon dışı depresif durumların sikliğinin fazla olması da yaşlılarda depresyonu tanımlamayı güçlendirmektedir. Ancak yarattığı yetि yitimi ve işlev bozukluğu üzerinden tanımlandığında depresyonun yaşlılarda da oldukça sık görülen bir psikiyatrik sorun olduğu söylenebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Farklı Ortamlarda Yaşlılarda Depresyon Tanı Sıklığı

Yaşlı toplumda depresyon farkına varılmadığı ya da yeterince tedavi edilmediğinde, gençlerdekine benzer vahim sonuçlar doğurmaktadır. Yapılan çalışmalar tedavi edilemeyen kronik depresyonu olan yaşlıların, kronik depresyonu olmayanlara oranla kanser riskinin %88 oranında artırdığını göstermektedir (9). Majör ya da minör depresif bozukluğu olan yaşlıların depresyonu olmayan yaşlılara göre kardiyak ölüm sikliğinin 1,5-2,5 kat arttığı da bildirilmiştir (10). Benzer biçimde, depresyon ölçeklerinde yüksek puan alan yaşlıarda bir yıl içinde inme geçirme odss oranının 2 kattan fazla olduğu da saptanmıştır (11).

Genel mortalite oranlarına bakıldığından, depresyonu olmayan yaşlılarla karşılaşıldığında minör depresyonu olanlarda yıl başına ölüm oranlarının 1,75, majör depresyonu olanlarda ise 1,5 kat arttığı gözlenmiştir (8). Bu istenmeyen sonuçlara engel olmanın yolu tanıyı doğru koyabilmekten geçer.

Geriyatrik Depresyonun Tanısı

Öncelikle dikkat edilmesi gereken nokta, depresif belirtilerin sendromal düzeye varmasa da işlev bozukluğuna neden olabileceğidir. Yaşlılarda majör depresyon tanı kriterilerinde söz edilen en az 5 depresif belirtinin bir arada bulunması sık rastlana bir durum değildir. Depresif sendromların eşik altı düzeyde ortaya çıkama sikliğinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.

Yaşlılarda depresyon kendine has belirti grubuya seyreder. Çökkün duygudurumunun görülmemesi siktir, bu durum "Hüzün taşımayan depresyon" olarak da adlandırılmıştır (12). Belirtilerin daha çok bilişsel ve somatik alana odaklandığı görülür. Unutkanlık, dikkat dağınlığı ve mental yavaşlama sık görülür. Sözü edilen bilişsel sorunlar tedaviye iyi yanıt verebilir (13) ancak bazı durumlarda

sadece kısmi olarak düzelirler (14).

Tanıda en değerli araç iyi bir anamnez ve psikiyatrik muayenenin uygulanmasıdır. Yaşlı hastanın psikiyatrik muayenesi bu sayıda ayrı bir yazıyla ele alınacağından detaylar üzerinde durulmayacaktır. Psikiyatrik anamnez ve muayenenin dışında, yaşlılarda depresyon tanısında yardımcı olabilecek ölçekler de vardır. Bedensel belirtilere daha az odaklanan Beck depresyon envanteri ve özellikle yaşlılar için geliştirilmiş Geriyatrik Depresyon Ölçeği ve Cornell Demansta Depresyon Ölçeği gibi araçlar tanıya yardımcı olabilir.

Geriyatrik depresyon ölçüğünün 30 soruluk formu dilimize çevrilmiş ve psikometrik özellikleri belirlenmiştir (15). Bir kendini değerlendirme ölçüği olması nedeniyle uygulaması oldukça kolaydır. Ancak Standardize Minimental Test puanı 15'in altında olan, yani klinik açıdan orta düzey demansı olanlarda duyarlılığı düşmektedir. Bu tür hastalar için yine Türkçe versiyonu var olan Cornell Demansta Depresyon Ölçeğini (16) kullanmak yararlı olur.

Geriyatrik Depresyon'un Farmakolojik Tedavisi

Depresyon ve tedavisi üzerinde oldukça yoğun araştırma yapılan konulardır. Depresyon tedavisinde antidepresanların placebo üstün olduğu gösterilmiş olmasına karşın, yaşlılarda ortaya çıkan depresyonun tedavisinde antidepresan kullanımıyla ilgili yanıtlanmamış pek çok soru vardır. Yanıtsızlığın nedeni kısmen bu hasta popülasyonunun araştırma dışı tutulmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak son yıllarda konuya olan ilgi artışı sayesinde yaşlılarda görülen depresyonun farmakolojik tedavisi hakkında 90'ın üzerinde çift kör randomize kontrollü çalışma 5 meta-analiz ve bir tedavi uzlaşı kılavuzu yayınlanmıştır. Bu yayınlarla ilgili daha kapsayıcı bilgiye 17 numaralı kaynaktan

ulaşılabilir (17).

Yazının bu kısmında, yukarıda sözü edilen çalışmalar ışığında, geriyatrik depresyonun fakmakolojik tedavisiyle ilgili bazı sorulara yanıtlar aranacaktır:

1. Geriyatrik depresyonun tedavisinde, elimizde bulunan pek çok ilaçtan hangisini başlangıç tedavisi olarak seçmeliyiz?
2. Antidepresan sınıfları arasında ve aynı sınıfın içindeki ilaçlar arasında klinik açıdan önemli farklılıklar var mıdır?
3. Südürme tedavisinin süresi ne olmalıdır?

Geriyatrik Depresyonun Tedavisinde İlaç Seçimi

Heterosiklik Antidepresanlar

Trisiklik ve terrasiklik antidepresanlar bu ilaç grubunu oluşturur. Trisiklik antidepresanlar içinde yer alan tersiyer aminlerin (amitriptilin, imipramin, klorimipramin) sedatif etkileri göreceli olarak fazladır. Ayrıca antikolinergic etkileri ve postural hipotansiyon gibi yan etkileri sıkça görülür. Yaşlılarda şiddetli kabızlık, prostat hipertrofisi olanlarda üriner retansiyon ve düşмелere bağlı kırıklara neden olabilecekleri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle kardiyak yan etkileri yaşlılar için riskli olabilir (18). Ancak ilginç biçimde, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGi) ile karşılaşıldıkları bir meta-analiz çalışmasında, genel olarak yan etkiye bağlı çalışmadan çekilme oranları ve kardiyak yan etkiler açısından anlamlı fark bulunamamıştır (19). Bunlara ek olarak çoklu sitokrom oksidaz enzim inhibitörleri nedeniyle ilaç etkileşim riskleri oldukça yüksektir. Tüm bu özellikler nedeniyle geriyatrik depresyon tedavisinde sık kullanılmazlar.

Sekonder aminler (nortriptilin, desipramin, protriptilin) ise geriyatrik depresyon tedavisi için daha güvenli ilaçlardır. Özellikle nortriptilin konusunda yapılmış olan pek çok

çalışma antikolinergic ve ortostatik etkilerinin daha az olması (20) nedeniyle yaşlılarda güvenle kullanılabileceğini öne sürmüştür. Yine de kullanımı sırasında serum düzeylerinin monitorizasyonunun önemi vurgulanmaktadır (21). Ne yazık ki nortriptilin ülkemizde bulunmamaktadır.

Tetrasiklik antidepressan olan maprotilin ise trisikliklerle benzer yan etki profiline sahiptir. Bu ilaçla ilgili özellikle sorun olabilecek özelikler, yarılanma ömrünün oldukça uzun oluşu ve hızlı doz artırımlarında ortaya çıkan epileptik nöbet riski artışıdır. Buna karşın uzlaşı kilavuzu, ağır şiddette depresyonu olan yaşlılarda heterosiklik antidepressan kullanımını önermekle birlikte, bu öneri ülkemizde bulunmayan nortriptilin için yapılmıştır (22).

Yapılan meta-analiz çalışmaları (hepsini ver), heterosiklikler ile daha yeni antidepressanlar arasında etkililik açısından herhangi bir farklılık bulamamıştır. Genel olarak heterosikliklerle daha fazla yan etki ortaya çıktığı desteklenmişmasına karşın (18, 23-25), herhangi bir fark bulamayan çalışmalar da vardır (19).

Özet olarak, heterosiklik antidepressanlar geriyatrik depresyon tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar gibi görünmemektedirler. Bunun nedeni, pek çok araştırma yeni antidepressanlarla aralarında anlamlı fark bulamamış olmasına karşın yan teki görülme sıklığı ve ortaya çıkan yan etkilerin potansiyel tehlikeleridir. Ayrıca ilaç etkileşimi açısından taşdıkları riskler unutulmamalıdır.

Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSGİ)

Günlük depresyon tedavisi pratığında sıkça kullanılan ilaçlardır. Seçici olarak serotonin üzerinden etki göstergeleri nedeniyle, çoklu etkiye sahip heterosiklik antidepressanlardan farklıdır. Bu güne dek yapılan çift kör randomize kontrollü

çalışmalar ve metaanaliz çalışmaları (21), etkililik açısından heterosikliklerle aralarında anlamı fark saptayamamıştır.

Postural hipotansiyon nedeni olan antiadrenerjik etkilerinin olmayacağı, sedasyon ve iştah artışından sorumlu antihistaminin etkilerinin yokluğu nedeniyle, heterosikliklerde görülen rahatsız edici yan etkilerin çoğunu ortaya çıkarmazlar. Paroxetin dışında antikolinergic etkileri yoktur, dolayısıyla ağız kuruluğu, konstipasyon, idrar tutukluğu gibi yan etkiler de ortaya çıkmaz. Alışilmiş dozlarında akrdiyat ileti üzerine etkileri yoktur ve doz aşımlarında heterosikliklerden daha güvenlidirler.

Heterosikliklerle karşılaştırıldıklarında daha güvenli ve az yan etkili sayılsalar da kendilerine has yan etkileri vardır ve bu yan etkiler yaşlılarda (23, 26), heterosikliklerle ortaya çıkan yan etki skılığına eş oranda ortaya çıkmaktadır. En sık yan etkileri bulantı, anksiyete artışı, iştah azalması, baş ağrısı ve uykusuzluk olarak sayılabilir.

Yapılan çalışmalar, yaşlılarda görülen depresyon tedavisinde plaseboden üstün olduğunu göstermiştir Etkililik açısından diğer antidepressan sınıflarıyla aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Hangi SSGİ'nin daha etkili olduğunu göstermeye yetecek kadar sınıf içi karşılaştırma yoktur. Heterosikliklerle karşılaştırıldıkları çalışmaların bir kısmı, yan etkilerinin daha iyi tolere edildiğini göstermektedir (17). Uzlaşı kılavuzu, SSGİ'leri, yukarıda belirtilen etkinlikleri, yan etkilerinin iyi tolere edilebilmesi, göreceli güvenli kullanımları nedeniyle ilk sıra seçenek olarak saptamıştır. Bu sınıftan sitalopram ve sertralin, görece az ilaç etkileşim riskleri nedeniyle ilk kullanılacak SSGİ'ler olarak önerilmiştir (22). Benzer etki, yan etki potansiyeli ve ilaç etkileşim riskine sahip essitalopramı da bu iki ilaçın yanına eklemek uygun olacaktır. Ancak iki RKC essitalopramın plaseboden farklı olduğunu gösterememiştir (27, 28). Bu çalışmaların yeterli

sonuç çıkarmayı engelleyecek metodolojik sorunları vardır, bu nedenle yeterli bilgi birikene dek essitalopramın da etkili bir tedavi seçeneği olduğu kabul edilebilir.

Özetle yazarın önerisi, uzlaşı kılavuzunun paralelinde, sertralın, sitalopram ve essitalopramın yaşlılık depresyonunun tedavisinde ilk sıra ilaçlar olduğu yönündedir. Bu ilaçların başlangıç dozları konusunda 17 nolu kaynağı başvurulabilir.

Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNGİ)

Bu grupta bulunan Venlafaksin, milnasipran ve duloksetin ülkemizde kullanılmdadır. Adından anlaşılacağı gibi hem noradrenalin hem de serotonin üzerinden etki gösterirler. Heterosikliklerden farklı olarak α 1 adrenerji antagonizmaları ve klinik açıdan anlamlı düzeye ulaşan antihistaminik ve antikolinergic etkileri yoktur. Venlafaksin'in ikili etkisinin 150mg / gün dozundan itibaren başladığı bilinmektedir. Diğerlerinde ise başlangıç dozlarında bile ikili etki vardır. Gençlerde ikili etkisi olan antidepressanların SSGİ'lerden daha etkili olduğu yönünde bir kanaat oluşmuşsa da, yaşlılarda durumun ne olduğunu aydınlatacak sayıda RKÇ henüz yoktur.

Venlafaksin XR ile yapılan çalışmalar gençlerdekine benzer sonuçlar vermiştir. Yapılan çalışmalardan sadece birinde %2 oranında kan basıncı artışı saptanmış olmasına karşın (29), açık çalışmalar ve gençlerde yapılan çalışmalarda kan basıncı artışı ortaya çıktıığı saptandığından, venlafaksin XR'ın yaşlılarda kullanımı sırasında kan basıncı takibi yapılması uygun olur.

Duloksetinle yapılan çalışmalar, placebodan daha etkili ve yan etkilerinin de iyi tolere edildiğini göstermektedir (30-32). Antidepressan etkisinin yanı sıra kronik ağrı üzerine de

olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar dikkate alındığında, kronik ağrısı olan yaşlılarda kullanımı düşünülebilir. Bu alanda yapılan tek RKÇ'de, depresyona komorbid artiriti olan yaşlılarda duloksetinin ağrı ölçeklerinde anlamlı düşüş yaptığı gösterilmiştir (32). Ancak, duloksetinin kronik ağrısı olan depratif yaşlıarda özellikle tercih edilmesi gerektiğini destekleyen yeterli veri yoktur.

Yaşlılık çağı depresyonunun tedavisinde milnasipranın etkililiğini çalışan yeterli sayıda RKÇ yoktur. Eldeki veriler, amitriptilin kadar tekili olduğunu ancak özellikle antikolinergic etkiye bağlı bilişsel yan etkilerin milnasipranla daha az görüldüğünü bildirmektedir (33).

Çalışmalarda bu konuya ilgili detaylı bilgi bulunmamasına karşın, sınıf olarak bu ilaçlar adrenerjik etkiye sahip olduklarıdan, adrenerjik yan etkilere konusunda dikkatli olunmalıdır. Özellikle uykusuzluk, baş ağrısı, idrar retansiyonu ve zorluğu, anksiyete artışı gibi yan etkiler yaşlılar için sorun olabilir.

Yazarın klinik deneyimi ve uzlaşı kılavuzunun önerisi venlafaksin XR'ın SSGİ'lere yanıt vermeyen depresyonun tedavisinde akılçıl bir seçenek olduğu yönündedir. Duloksetin ve özellikle milnasipran üzerine henüz yeterli veri olmamasına karşın, bu iki ilaç da SSGİ tedavisine yanıt vermeyen depresyonun tedavisinde yer alabilir.

Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan (NaSSA)

Bu grupta, ülkemizde de klinik uygulamada kullanılan ilaç mirtazapindir. Presinapitk α_2 reseptör antagonizması nedeniyle sinaptik aralıkta adrenerjik aktiviteyi artırırken, post sinaptik etkiye serotonerjik etkinlik gösterir. Ayrıca histamin reseptör antagonizması yapar. Bu özellikleri nedeniyle antidepresan, sedatif, iştah açıcı etkileri vardır.

Amitriptilin, trazodon ve paroksetin kadar etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu yönünde veriler vardır (34-36).

Tek başına antidepressan etkisinin olduğu bilinmekle birlikte, klinikte bir başka antidepressana ek olarak kullanımı da yaygındır. Bu durumda daha çok sedatif ve iştah açıcı etkisinden fayda beklenir. Yaşlıda kombinasyon biçiminde kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Noradrenerjik etkisi olan diğer antidepressanlarla birlikte kullanıldığında huzursuz uykı, anksiyete artışı ve diğer adrenerjik etkilere karşı uyanık olunmalıdır.

Serotonin Agonisti ve Gerialım İnhibitörleri (SAGİ)

Bu grupta, ülkemizde kullanımından kalkmış olan nefazodon ve halen kullanımında olan trazodon vardır. Trazodon yaşlıda sık olarak uykuya yardımcı ilaç ve demans hastalarında ajitasyonun kontrolü amacıyla kullanılmaktadır (37). Genellikle kombinasyon biçiminde kullanılmasına karşın tek başına kullanımında antidepressan etkisinin placebodan üstün olduğu ve diğer antidepressanlarla eş etkililikte olduğu gösterilmiştir (34, 38-43). Ortostatik yan etkileri ve nadir ancak ciddi sonuçlara yol açabilecek priapizm yan etkisi (44) dikkate alınarak kullanılmalıdır.

Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörü (NDGİ)

Bu sınıfta, ülkemizde de klinik uygulamaya girmiş olan bupropion yer almaktadır. Sedasyon yapmıyor oluşu, kilo alımına neden olmaması ve cinsel yan etkisinin bulunmaması nedeniyle uygun vakalarda seçilebilir.

Anksiyolitik etkisinin olmaması nedeniyle anksiyetesi yüksek hastalarda kullanımından kaçınılmışına karşın, paroksetine karşılaştırılmış yapılan bir çalışmada tedaviye bağlı anksiyete artışı olduğu da gösterilememiştir (45). Akut saliverilen

biçimiyle ortaya çıkan epileptik eşigi düşürme etkisi, ülkemizde kullanılan XL (yavaş saliverilen) biçiminde anlamlı biçimde azalmıştır. XL formunun tek dozda 300mg, toplamda da 450mg / gün üzerine çıkışmaması önerilir.

Yaşlılarda, uzun süren kullanımda bupropion ve metabolitlerinin birikme riski vardır (46). Bu birikim nedeniyle baş ağrısı, uykuda artış, uykusuzluk, ajitasyon, ishal, ağızda kuruma ve bulantı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir . Yaşlılarda bildirilmiş alışılmadık yan etkilerinden biri de “geriye doğru düşme”dir (47).

Doz artırımları arasında en az bir haftalık süre bulunması, her dozdan sonra kararlı kan düzeyinin sağlanması ve asıl etkinin gözlenebilmesi açısından önemlidir.

Gençlerde yapılan çalışmalar bipolar depresyonu olan hastalarda bupropion tedavisiyle manik döneme geçiş riskinin düşük olduğunu bildirmiştir olsa da bu konu yaşlılarda açıklığa kavuşmamıştır. Yaşlılarda ilk seçenek olarak tercih edilecek antidepresanlar arasında olmamasına karşın, retardasyonu olan, uyku ve iştahında artış görülen yaşlı depresyon hastalarında kullanımı düşünülebilir.

Noradrenalin Gerialım İnhibitori (NGİ)

Halen ülkemizde de kullanıldığı tek seçici noradrenalin geri alım inhibitörü reboksetindir. Rezeptör etkilerinin düşük olması ve diğer ileticilere etkisinin olmaması nedeniyle heterosiklik antidepresanlarla görülen yan etkilere rastlanmaz. İmipramin kadar etkililiği olduğu, daha az hipotansiyon ve kardiyak yan etki çıktığı ancak uykusuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, terlemede artış, taşikardi, idrar tutukluğu / retansiyonu gibi adrenerjik yan etkilerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu yan etkiler genellikle iyi tolere edilirler (48).

Yaşlılık Depresyonu ve Tedavisi

Yaşlılarda ilk seçenek ilaçlardan olmamasına karşın, diğer monoterapiler tüketildikten sonra, özellikle psikomotor retardasyonu, uykı artışı ön planda olan yaşlılarda tedavi seçenekleri sunabilir. Ancak adrenerjik yan etkiler dikkatle izlenmeli ve tolerans gelişmiyor ise diğer seçenekler denenmelidir.

Serotonin Gerialım Artırıcısı (SGA)

Bu etki mekanizmasına sahip tek antidepresan tianeptindir. SSGİllerin etki mekanizmasının tersine etkisi vardır, bu mekanizmanın nasıl antidepresan etkiye neden olduğu bu yazının konusu değildir.

Daha ileri bilgi için kaynaklara başvurulabilir (49, 50).

Yaşlılarda kullanımı hakkında kısıtlı veri vardır. Yaşlılarda 25mg/gün dozunun etkili doz olduğu bildirilmiştir (51, 52). Yaşlılık depresyonu tedavisinde kullanımı hakkında öneri oluşturacak kadar veri yoktur.

Yaşlılarda Antidepresan Kullanımı İle Ortaya Çıkan Özel Yan Etkiler

Antidepresan kullanımı gençlerde ve yaşlılarda ortak bazı yan etkilere neden olmakla birlikte, gençlerde nadir görülen ve klinik önem taşımayan bazı yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür ve ciddi sorunlara yol açabilir.

Düşmeler

Yaşlılarda herhangi bir ilaca bağlı olmaksızın düşme sıklığı gençlere oranla daha yüksektir (53). Yaşlılarda psikotrop ilaçların kullanımı bu riski 1,97 kat artırır (54). Elli mg / gün amitriptilin eşdeğeri ya da daha yüksek doz antidepresan kullanımının bu riski 2,4 kat 20mg / gün fluoksetin eş değeri

ya da daha yüksek doz kullanım ise 1,9 kat artırır (55). Depresyon varlığının kemik yoğunluğu kaybını %30 oranına kadar artırabildiği(56) bilgisi göz önüne alındığında, yaşlılarda düşme sonu oluşacak klinik sorunların ne kadar ciddi olduğu anlaşılır.

Hiponatremi

Hiponatremi yaşlılarda pek çok klinik soruna neden olabilecek bir durumdur. SSGİ ya da venlafaksin kullanımı yaşlılarda hiponatremi riskini 3,5 kat artırmaktadır (57).

SSGİ kullanan yaşlılarda hiponatremi sıklığının %0,5-32 arasında değiştiği (58) ve özellikle tedavinin birinci haftasında ortaya çıktığı, ilaç kesmekle bu yan etkinin iki haftada ortadan kaktığı bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcında Na⁺ düzeylerini kontrol etmek yararlı olabilir.

Vücut Ağırlığı Değişimi

Yaşlılarda trisiklik antidepresanlar ya da SSGİ kullanımı ile vücut ağırlığında anlamlı bir değişim saptanamamıştır (59). Ancak gençlerde kilo artısına neden olabileceği bilinen, sedatif ve antihistaminik özelliğe sahip mirtazapin gibi ilaçların kullanımında hastanın vücut ağırlığı değişimi dikkatle izlenmelidir.

Kanamalar

Serotoninin trombosit agregasyonundaki rolü bilinmektedir. Serotonin düzeylerini artıran ilaçlar agregasyonu azaltabilirler. SSGİ kullanımı ile üst gastro intestinal kanama riskinin 2,6 kat arttığı bildirilmiştir (60). Bu risk özellikle 80li yaşlarında olan, daha önce benzer kanama geçirmiş olan ve steroid olmayan anti enflamatuar ilaçlar kullanan yaşlılarda daha yüksektir (61).

Tedavi Önerileri

Yukarıda sunulan kanıtlar, geriyatrik depresyon tedavisi uzlaşı kılavuzu ve yazarın deneyimleri doğrultusunda, tedavide ilk seçilebilecek ilaçlar essitalopram, sertralın ve venlafaksin gibi görülmektedir.

Tedavi başlangıç dozu erişkindeki dozun yarısı civarında olmakla birlikte etkili doza mutlaka çıkılmalıdır. Yanıtın ortaya çıkması için gereken süre gençlerden daha uzundur. Yanıtsızlığa karar vermek için ortalama 6-11 hafta beklemek önerilir. Südürme tedavisi süresi, remisyondan sonra en az 12 aydır. Südürme tedavisine remisyon sağlanan dozlarda devam edilmelidir.

Sonuç

Özetle yaşlılık depresyonu gençlerden farklı belirtilerle kendini gösterir, dolayısıyla kendine has tanı kriterlerine sahip olmalıdır. Depresyonun düzeyi ne olursa olsun mutlaka tedavi edilmelidir. Aksi takdirde mortalite, morbidite ve tedavi maliyetlerinde ciddi artışlarla karşılaşılır.

Tedavi seçiminde temel farmakoloji bilgilerinin yanı sıra yaşlılara has yan etkiler, ilaç etkileşimleri ve eşlikçi hastalıklar dikkate alınmalıdır. Tedavide yanıt, remisyon ve idame süreleri yaşlılar için daha uzundur. Bu süreler ve yaşlılara has dozlar kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blazer D, Williams CD. Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. The American journal of psychiatry. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1980 Apr;137(4):439-44.

2. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. Archives of general psychiatry. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Jun;57(6):601-7.
3. Weissman MM, Prusoff B, Sholomskas AJ, Greenwald S. A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly. J Clin Psychopharmacol. 1992 Jun;12(3):175-82.
4. Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. Gerontologist. 1987 Jun;27(3):281-7.
5. Isometsa E, Aro S, Aro H. Depression in Finland: a computer assisted telephone interview study. Acta psychiatica Scandinavica. 1997 Aug;96(2):122-8.
6. Judd LL. Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. International clinical psychopharmacology. [Review]. 1995 Dec;10 Suppl 4:5-10.
7. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. Archives of general psychiatry. 1998 Aug;55(8):694-700.
8. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. Archives of general psychiatry. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Oct;56(10):889-95.
9. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. JAMA. 1998 Jun 3;279(21):1720-6.
10. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study.

- Archives of general psychiatry. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Mar;58(3):221-7.
11. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001 Mar;32(3):696-701.
 12. Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician*. [Review]. 1999 Sep 1;60(3):820-6.
 13. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *The American journal of psychiatry*. 1993 Nov;150(11):1693-9.
 14. Butters MA, Becker JT, Nebes RD, Zmuda MD, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *The American journal of psychiatry*. 2000 Dec;157(12):1949-54.
 15. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *International psychogeriatrics*. 2000 Jun;12(2):163-72.
 16. Amuk T, Karadag F, Oguzhanoglu N, Oguzhanoglu A. [Reliability and validity of the Cornell Scale for Depression in Dementia in an elderly Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*. [Validation Studies]. 2003 Winter;14(4):263-71.
 17. Ellison JM, Sivrioğlu EY, Salzman C. Pharmacotherapy of Late-Life Depression: Evidence-Based Recommendations. In: Ellison JM, Kyomen HH, Verma S, editors. *Mood Disorders in Later life*. New york: Informa Healthcare; 2009. p. 239-90.
 18. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003491.
 19. Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of

- selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:754.
- 20. Roose SP, Glassman AH, Siris SG, Walsh BT, Bruno RL, Wright LB. Comparison of imipramine- and nortriptyline-induced orthostatic hypotension: a meaningful difference. *J Clin Psychopharmacol.* 1981 Sep;1(5):316-9.
 - 21. Oslin DW, Streim JE, Katz IR, Smith BD, DiFilippo SD, Ten Have TR, et al. Heuristic comparison of sertraline with nortriptyline for the treatment of depression in frail elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2000 Spring;8(2):141-9.
 - 22. Alexopoulos G, Katz I, Reynolds CI, Carpenter D, Docherty J. The expert consensus guide line series pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgraduate Medicine Special Report.* 2001(Oct.):1-88.
 - 23. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry.* 1999 May-Jun;7(1):1-28.
 - 24. Klawansky S. Meta-analysis on the treatment of depression in late life. In: Schneider L, Reynolds CI, Lebowitz B, Friedhoff A, editors. *Diagnosis and Treatment of Depression in Late Life, Results of the NIH Consensus Development Conference Washington DC: American Psychiatric Press, Inc.;* 1994. p. 333-52
 - 25. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busti UE, Lanctot KL, Liu BA, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 1997 Dec;46(3):191-217.
 - 26. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD000561.

27. Bose A, Li D, Gandhi C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jan;16(1):14-20.
28. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Oct;13(10):884-91.
29. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract.* 1997 Jun;51(4):209-13.
30. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007 Jun;164(6):900-9.
31. Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *International journal of clinical practice.* 2007 Aug;61(8):1283-93.
32. Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, Chappell AS, Oakes TM, Watkin JG, et al. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics.* 2009 Jul-Aug;50(4):402-12.
33. Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Feb;97(2):157-65.
34. Halikas J. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: A placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharm.* 1995;10:S125-S33.
35. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P, et al. A double-blind multicentre comparison

- of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 Mar;93(3):184-90.
- 36. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002 Sep-Oct;10(5):541-50.
 - 37. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997 Winter;5(1):60-9.
 - 38. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitryptyline. *Int Clin Psychopharmacol.* 1989 Jan;4 Suppl 1:103-6.
 - 39. Ather SA, Ankier SI, Middleton RS. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. *Br J Clin Pract.* 1985 May;39(5):192-9.
 - 40. Bayer AJ, Pathy MS, Cameron A, Venkateswala T, Ather SA, Mankikar GD, et al. A comparative study of conventional and controlled-release formulations of trazodone in elderly depressed patients. *Clin Neuropharmacol.* 1989;12 Suppl 1:S50-5; Discussion S6-7.
 - 41. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, Zusky PM, Weilburg JB, Nixon RA. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1989 Oct-Dec;2(4):208-14.
 - 42. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 1980 Jun;41(6):216-20.
 - 43. Smeraldi E, Rizzo F. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Prim Care Psychiatry.* 1998;4:189-95.

44. Rothschild AJ. The diagnosis and treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 5:5-11.
45. Weihs KL, Settle EC, Jr., Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000 Mar;61(3):196-202.
46. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol*. 1995 Sep;35(9):876-84.
47. Szuba MP, Leuchter AF. Falling backward in two elderly patients taking bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1992 May;53(5):157-9.
48. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord*. 1999 Oct;55(2-3):203-13.
49. Kuroda Y, Watanabe Y, McEwen BS. Tianeptine decreases both serotonin transporter mRNA and binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1994 Jun 15;268(1):R3-5.
50. Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res*. 1993 Jun 25;615(1):87-94.
51. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. [Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin]. *Presse Med*. 1996 Mar 16;25(9):461-8.
52. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, Lancrenon S. [The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice]. *Encephale*. 1999 May-Jun;25(3):265-70.
53. van Weel C, Vermeulen H, van den Bosch W. Falls, a

- community care perspective. *Lancet.* [Review]. 1995 Jun 17;345(8964):1549-51.
- 54. Thapa PB, Gideon P, Fought RL, Ray WA. Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents. *American journal of epidemiology.* 1995 Jul 15;142(2):202-11.
 - 55. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *The New England journal of medicine.* 1998 Sep 24;339(13):875-82.
 - 56. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Cauley JA, Whooley MA, et al. Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007 Jun;55(6):824-31.
 - 57. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International journal of geriatric psychiatry.* 2002 Mar;17(3):231-7.
 - 58. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *The Annals of pharmacotherapy.* [Review]. 2006 Sep;40(9):1618-22.
 - 59. Rigler SK, Webb MJ, Redford L, Brown EF, Zhou J, Wallace D. Weight outcomes among antidepressant users in nursing facilities. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2001 Jan;49(1):49-55.
 - 60. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Bmj.* 1999 Oct 23;319(7217):1106-9.
 - 61. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *Bmj.* 2001 Sep 22;323(7314):655-8.

0-6 YAŞ ÇOCUKLarda GELİŞİM VE DEĞERLENDİRME

Emine Tülay Özer

*Çocuk Gelişim Uzmanı / UÜTF Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD / Nöroloji Bilim Dalı*

- Beyin gelişimindeki en önemli süreç hamilelik ve yaşamın ilk yıllarıdır.
- YD döneminde beslenmeyle başlayan görsel, dokunsal ve işitsel uyaranların anne-bebek arasındaki olumlu etkileşimin bebeğin beyin gelişiminde snaps oluşumunu artırdığı ve gelişimini doğrudan etkilediği bilinmektedir.
- Gelişimin izlenmesi sürekli bir süreç olup çocuğun gelişim basamaklarındaki ilerlemenin izlemidir.
- Coğulukla aileden alınan bilgi, gelişim basamakları listesi ve gözlemlere göre karar verilir.
- Amerikan pediatri akademisi çocuk gelişiminin 5 yaşına kadar moniterize edilmesini önermiştir. (American Academy of Pediatrics, 2001) Gelişim değerlendirmesi esnek, ileriye dönük ve sürekli olmalı ve her pediatrik muayenede yapılmalıdır.
- Yapılan çalışmalar sonucunda herhangi bir araç kullanmadan, klinik yargılama ile gelişme geriliği olan çocukların saptanma oranının yalnızca %30 (Thomas Sa ve ark. 2012) araç kullanılarak ise %70-80 olduğu bulunmuştur.
- Gelişimsel gecikmesi olan bebeklere sunulan erken müdahale yaklaşımları ile çocuğun gelişimini desteklemede daha çok yarar sağlanır.

- Bebeklik döneminde uyaranlardan yetersiz ortam, gelişimi olumsuz etkilediği gibi çocuğun gelecekteki okul başarısını; erişkin hayatı ise işsizlik, düşük gelir ve suça eğilim gibi uzun erimli sonuçlara yol açabilmektedir.
- Gelişimin izlenmesi, çocuk sağlığı çalışanlarının en önemli konularından birisidir. Çocuk hekimi birincil sorumlu olsa da gelişimin izlenmesi ekip çalışmasını gerektirir ve mutlaka bu alanda uzmanlığı olan kişilerce yürütülmelidir.
- Gelişimsel izlem, çocuğun sosyal, duygusal, bilişsel, fiziksel ve dil gelişiminin değerlendirilmesi; anne-babalık becerileri ve etkileşimi, ev ortamı, uyumsal beceriler, sosyal çevrenin çocuğun gelişimini destekleyecek şekilde düzenlenmesini gerektiren koruyucu çocuk sağlığı hizmetidir.

Değerlendirme:

- Gelişimi değerlendirmenin hedefi çocuğun fonksiyonlarının, dikkat, dinleme ve iletişim becerilerinin yaşa uygun düzeyde olup olmadığını belirlemesidir.
- Bu amaçla öncelikle anne-baba ve çocukla yapılan görüşme;
 - ebeveyn çocuk arasındaki etkileşimi ve ilişkisini
 - çocuğun dinleme becerisini
 - çocuğun komut alma ve dikkat süresini
 - hiperaktivitesini
 - dil performasını
 - gözlemlemeye dayalıdır.
- Çocuk Gelişimin İzlemi, gelişimsel ve davranışsal becerilerin yaşa uygunluğunun ölçüldüğü “değerlendirme”, gelişimi desteklemeyi hedefleyen “erken müdahale” olmak üzere iki boyutta yürütülür.

- DEĞERLENDİRME erken tanı olanağı yaratırken MÜDAHALE ise aile ve çocuğun yaşam kalitesini olumlu etkiler.
- Gelişimi değerlendirme ve destekleme, çocuk gelişimi uzmanlarının temel mesleki becerisidir.
- Özellikle ilk 6 yıl olmak üzere çocukluk dönemini iyi tanıyan meslekler arasında teorisyenliği uygulamayla birleştiren neredeyse tek meslek dalıdır. Bu temel nedeniyle gelişimi izleme ve destekleme ülkemizde ÇGE uzmanları tarafından sürdürülmektedir.

Anne-babadan alınan sağlık ve gelişim öyküsü ise:

- İhmal-istismar bulgusu
- risk faktörleri
- annede depresyon
- çocuğun içinde yaşadığı ev ortamı ve sosyal çevresi
- anne –bebek bağlanması

hakkında bilgi verir.

• Bir çocuğun gelişimsel profilinin ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi bazen birden fazla görüşmeyi gerektirebilir. İlk görüşme çocukta olası bir gelişimsel sorun olup olmadığını belirlemeye yönelik yürütültür ve öncelik erken tanı olasılığını yaratma Testidir. Yaklaşık bir, bir buçuk saatlik ilk değerlendirme ayrıntılı öykü ile standart bir gelişim testi uygulanmasını gerektirir. Test uygulaması görüşme bulgularının desteklenmesi açısından önemlidir ancak tek başına değerli değildir.

• Erken çocuklukta kullanılan ölçme araçları tüm dünyada ilk 6 yaş için benzer özellikler gösterir çünkü gelişimin özellikleri evrenseldir. Sosyal, ince ve kaba motor, dil, bilişsel gelişim alanlarına yönelik becerilerin sorgulandığı bu testler ya standardize edilmekte ya da ülkeye özgü geliştirilmektedir.

- Ülkemizde sıkılıkla kullanılan gelişimsel testler:

Tablo: 0-6 yaş arası çocuklara uygulanan gelişim değerlendirme araçları

TESTİN ADI	YAŞ GRUBU	ALANLAR
DENVER II GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ	0 - 6	kİŞisel-sosyal, ince motor, dil, kaba motor
BAYLEY BEBEK VE KÜCÜK ÇOCUKLAR İÇİN GELİŞİM ÖLÇEĞİ	0 - 3,5	alıcı dil, ifade dili, ince motor, kaba motor, bilişsel
ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ	0-6	dil-bilişsel sosyal beceri-özbakım ince motor kaba motor
GAZI ERKEN ÇOCUKLUK DEĞERLENDİRME ARACI	0-6	Psikomotor, bilişsel, dil ve sosyal-duygusal
PORTAGE ERKEN EĞİTİM PROGRAMI	0-6	sosyal, dil, özbakım, bilişsel ve fiziksel
METROPOLİTAN OKUL HAZIRLIĞI ÖLÇEĞİ	5-6	İlkokula hazırlık becerileri
MARMARA İLKOKULA HAZIRLIK ÖLÇEĞİ	5-6	İlkokula hazırlık becerileri
KÜCÜK ADIMLAR ERKEN EĞİTİM PROGRAMI	0-6	İletişim, kaba motor, ince motor, toplumsal beceriler

- Ankara Gelişim Tarama Envanteri-AGTE

Anne baba görüşme yoluyla 0 -72 ay arası çocukların gelişimi değerlendiren testtir.

Dil-bilişsel, ince motor kaba motor ve sosyal beceri-öz bakım alt ölçekleri olarak 4 alt ölçekte toplanmış 154 maddeden oluşmaktadır.

- Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı-GEÇDA

Psikomotor,bilişsel, dil ve sosyal-duygusal gelişim alanlarını değerlendiren toplam 249 Maddeden oluşmakta olup 0-72ay arası çocukların gelişimini değerlendirmektedir.

DENVER II GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ

- Bunların içinde hem araştırmalarda hem de klinikte en sık kullanılanı DENVER II gelişimsel Tarama Testidir.
- 0-6yaş arasındaki sağlıklı görünümde olan çocuklara uygulanmak üzere geliştirilmiştir.
- İlk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından Colorado Üniversitesi'nde geliştirilmiştir. 1992 yılında tekrar gözden geçirilmiş Denver II adıyla yayınlanmıştır.
- Ülkemizde ilk kez 1981 yılında H.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Norolojisi Bölümü öğretim üyeleri Kalbiye Yalaz ve Shirley Epir tarafından Türk çocuklarına standardize edilmiştir.

1996 yılında Kalbiye Yalaz ve Banu Anlar tarafından revizyon çalışması yapılmıştır. 2009 yılında son gözden geçirme çalışmaları yapılarak uygulamacı eğitimlerine açılmıştır.

- TEST;
 - Gelişimsel sorunları tanımak
 - Bu testin kuşkulu durumları objektif bir ölçütle doğrulamak
 - Gelişimsel açıdan risk altındaki çocuklarda (doğum problemleri, nöbet geçiren bebekler, hipotiroidi vb.) değerlendirmelidir.
 - Test çocukların gelişim becerilerini kendi yaşlarında sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak değerlendirir.
 - Zeka testi değildir. Gelecekteki zihinsel veya uyumsal yeteneği tahmin etmede kullanılmamalıdır.
 - Denver II 4 alt gelişim alanında toplam 134 maddeden oluşmaktadır.
-
- KİŞİSEL SOSYAL ALAN: Erken yaşlarda iletişim becerileri ve sosyal yanıtları içeren maddeleri kapsar. Üç yaş sonrası maddeler özbakım becerilerini içerir.
 - İNCE MOTOR ALAN: El-göz koordinasyonu, ince kas hareketler ve sorun çözmeye yönelik maddeleri içerir.

• **DİL ALANI:** Dil gelişimini alıcı ve ifade edici alanı ayrı ayrı yordayacak maddeleri içerir.

• **KABA MOTOR ALAN.** Oturma, yürüme, zıplama ve genel olarak koordinasyon yeteneğini ölçen maddeleri içerir.

• Testin uygulanması sonunda 5 adet "Test Davranışı" maddeside hem aileye hemde uygulamacının görüşlerine dayanarak işaretlenmektedir.

• Şüpheli, Anormal Normal ve test edilemez olarak sonuç vermektedir.

• Öğrenilme ve uygulamasının kolaylığı ve 10-15 dakika gibi bir sürede uygulanabilmekte;

• Aile ile görüşme sırasında gelişimsel planlama ve yönlendirme kolaylığı sağlamaktadır.

• Test sonucu "ŞÜPHELİ" bulunan çocukların ise iyi planlanmış bir aile ve uyaran eğitimi ile normal gelişim sürecini yakaladığı bilinmektedir.

• Denver II testi sahada şu üç alanda kullanılmaktadır:

• 1- klinik değerlendirme

• 2- özel eğitim

• 3- Okul öncesi

• Gelişimsel tarama testleri güvenirliliği ve geçerliliği tartışılar olmakla birlikte günümüzde kullanılan testlerin duyarlıklarını %70'in üzerindedir.

Test FORMU

Test formundaki maddeler 4 bölümde toplanmaktadır.

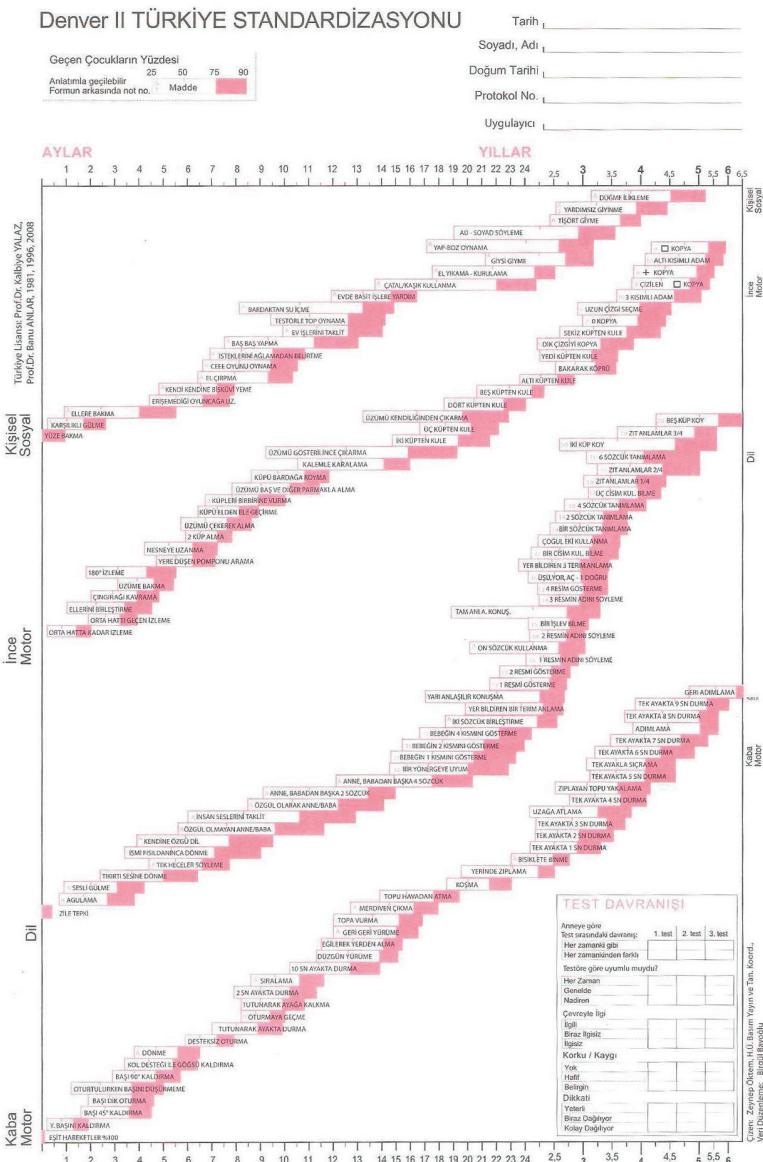
- Kişisel - sosyal

- İnce Motor

- Dil

- Kaba Motor

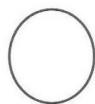
0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme



Şekil 1

Test verilişi için öneriler

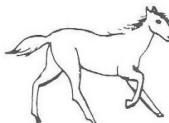
1. Gülümseyerek, konuşarak ya da el sallayarak çocuk gülümsetilmeye çalışılır, fakat dokunulmaz.
2. Çocuk kendi eline birkaç saniye bakmalıdır.
3. Çocuk ayakkabısını bağlayamayabilir veya arkasındaki düğmeyi, fermuarı kapatabilmeyebilir.
4. Parmaklarını arkasına ya da ucuna dokunulduğunda çırçır gibi yakalarsa geçer.
5. Çizgi, uygulayıcının çizdiğinden 30 derece ya da daha az eğimde olursa geçer.



7. Herhangi bir kapalı şekil geçer. Devamlı yuvarlak hareketler kalır.
6. Hangi çizgi daha uzun? Kağıdı çevirip bir kez daha sorun.
8. Çaprazlaşan çizgiler geçer.
9. Önce şekilleri göstererek çocuğa kopya ettirin; yapamazsa çizerek gösterin.

7., 8. ve 9. maddeleri verirken adını söylemeyein. 6 ve 8'de şekillerin yapılışını göstermeyin.

10. İnsan çizme skorlamasında çift organlar (2 kol, 2 bacak, vb.) tek parça olarak sayılır.
11. Bebeği kullanarak çocuğa deyin ki: Bana burnunu, gözünü, kulağını, ağını, elini, ayğını, karnını, saçını göster. Kaç kısım gösterdiğini kaydedin.
12. Çocuğa küp vererek "bunu anneye ver", "bunu yere koy", "bunu masaya koy" deyin. En az birini yapabilirse geçer.



13. Önce "resmin adını söyleme" maddesini verin (Bk. 13) Üç taneden az isim söylese resimler çocuğun önünde iken "bana kuşu, kediyi, ... göster" deyin. Kaçını bildiğini kaydedin.
14. Resimleri gösterin ve adını söylemesini isteyin (sadece ses çıkarırsa puan verilmez). Kaçını bildiğini kaydedin.
15. Resimleri kullanarak çocuğa şunları sorun: "Hangisi uçar?, ... miyav der?, ... konuşur?, ... havlar?, ... dört nala koşar?" Bir tanesini bilirse geçer.
16. "Üşüdügün zaman ..., yoruldüğün zaman ..., açtığın zaman ne yaparsın?" diye sorun. Bir tanesini bildiğinde ilgili maddeden geçer.
17. "Bardakla ne yapılır?, Sandalye ile ne yapılır?, Kalemlle ne yapılır?" diye sorun. İşlev tanımlayan sözler doğru yanıt olarak kabul edilmelidir.
18. "Top, deniz, masa, ev, elma, perde, merdiven, tavan nedir?" diye sorun. Kullanım, şekil, yapıldığı maddeden, genel sınıflama (örneğin, "elma meyvadır" gibi, kırmızı değil) açısından tanımlayıcı sözler geçer. Kaç sözcük bildiğini kaydedin.
19. "At büyükür, peki ya fare?", "At eş sıcaktır, peki ya buz?", "Anne bir kadındır, peki ya baba?", "Günış gündüz çıkar, peki ya ay?", diye sorun. Kaçını bildiğini kaydedin.
20. Doğru sayıda küp koyar ve "kağıdın üzerinde kaç küp var?" sorusunu doğru yanıtlayıp geçer.

0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme

PUANLAMA

Madde Puanlama:

Denver II'de aşağıdaki değerlendirmeler kullanılmaktadır:

"G" (Geçer) : Çocuk maddeyi başarıyla yapar veya anne-baba anlatımla geçilebilen "A" yazılı maddeler için yaptığı söyler.

"K" (Kalır) : Çocuk maddeyi başaramaz veya anne-baba (anlatımla geçilebilen "A" yazılı maddeler için) yapmadığını söyler.

"O.D" (Olanak Dışı) : Anne-babadan ya da başka nedenlerden kaynaklanan sınırlamalara bağlı olarak çocuğun o maddeyi yapma şansı yoktur. Bu puan sadece 'anlatımla geçilen' maddelerde kullanılabilir.

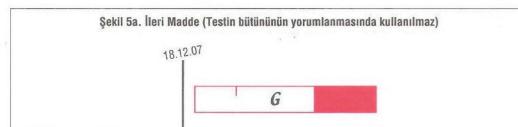
"R" (Reddetme) : Çocuk maddeyi yapmayı reddeder. Çocuğa "yapar misin?" şeklinde sormak yerine o maddeyi yapmasını söylemekle reddetmeler azaltılabilir. Eğer anne-babaya doğru şekilde verilmesi öğrettilirse maddeyi onlar da verebilir. Anlatımla geçilen maddeler reddetme şeklinde puanlanamaz.

Madde Yorumlama:

Denver II diğer çocukların gelişimine oranla gelişimi geri kalmış görünen çocukların tanımlamak için kullanılır. Zaman içinde gelişim hızında ve paterninde oluşan değişimleri tanımlamada da kullanılabilir. Önce tek tek maddeler, sonra tüm test yorumlanır.

a. "İleri" Madde

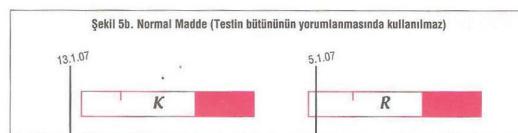
Eğer çocuk yaş çizgisinin tümüyle sağına düşen bir maddeyi geçerse çocuğun o maddedeki gelişimi ileri kabul edilir. Bunun nedeni çocuğun yaşlarının geçemeyecekleri bir maddeyi başarısız olmasıdır. İleri maddeler testin bütününe yorumlanmasında kullanılmalıdır.



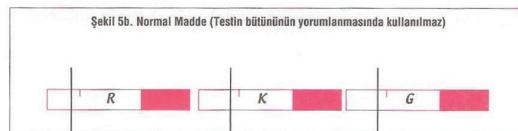
b. "Normal" Maddeler

Tek tek maddelerden kalınması ya da reddedilmesi mutlaka gelişme geriliğini göstermez. Örneğin çocuk yaş çizgisinin tümüyle sağına düşen bir maddeden kalır ya da reddederse gelişimi normal kabul edilir. Aynı şekilde çocuk yaş çizgisinin %25 ve %75 arasına düşen maddelerden de geçebilir, kalabilir, reddedebilir. Bu maddeler de yorumda kullanılmaz. Bunun nedeni çocuğun, standartizasyon örneğinde bu maddeyi yapabilen çocukların %25'inin yapabildiği yaştan daha küçük bir yaşıta olmasına; çocuğun bu maddeyi daha ileri bir yaşıta geçmesi beklenir.

Yaş çizgisinin sağına düşen maddeler:

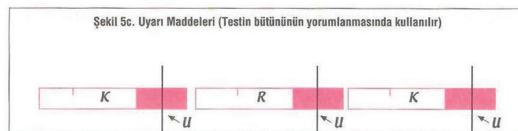


Yaş çizgisinin % 25-75 arasına düşen maddeler:



c. "Uyarı" Maddesi

Testin bütünü yorumlanırken bir maddededeki 'uyarı' göz önüne alınır. "Uyarı"ya Şekil 5c'de gösterildiği gibi iki yoldan birile karar verilebilir. Çocuk, yaş çizgisinin %75 ve %90 arasına veya bunların üzerine düşürü maddelerden kalır ya da reddederse 'uyarı' puanı verilir. Bunun nedeni standartizasyon örneğindeki çocukların %75'inden fazlasının bu maddeyi test edilen çocuktan daha erken yaşta yapabilmeleridir. Test formunda dikdörtgenin sağ tarafına 'U' yazılarak 'Uyarı' işaretlenir.



0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme

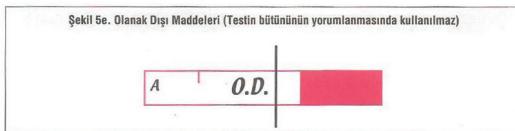
d. "Gecikme" Maddesi

'Uyanılar' gibi 'Gecikmeler' de test değerlendirilirken göz önüne alınır. Yaş çizgisinin tümüyle solunda kalan bir maddeden kaldığında ya da reddettiğinde 'Gecikme' ile sonuçlanır. Bunun nedeni standartizasyon örneğindeki çocukların %90'ının daha erken bir yaşta geçtiği bir maddeden kalmış ya da reddetmiş olmasıdır. 'Gecikmeler' dikdörtgenin sağı boyanarak işaretlenir.



e. "Olanak Dışı" Maddeleri

Anne-babanın çocuğun denemesinin olanak dışı olduğunu söyledişi bildirim maddeleri 'O.D' veya 'Olanak Dışı' şeklinde puanlanır. Bütün test yorumlanırken bu maddeler sayılmaz.



Emine Tülay Özer

TEST SONUCU VE YORUMLAMA

Normal:

Testin tamamında hiç gecikme maddesi (yaş çizgisinin solunda kalan "K" maddesi) yoktur, en fazla bir uyarı maddesi (yaş çizgisinin %75-90 aralığında kalan "K" maddesi) olabilir.

Öneri: Bir sonraki kontrolde tekrar test yapılabilir.

Anormal:

Tüm teste 2 ve/veya daha fazla gecikme vardır. Uyarı maddesi olabilir ya da olmayabilir.
Öneri: Tanışal değerlendirme için bir merkeze gönderin.

Şüpheli:

Aşağıdakilerden herhangi biri test sonucunu şüpheli yapar.

- Yalnızca bir gecikme
- İki ve daha fazla uyarı
- Bir gecikme
- Bir gecikme + bir ve/veya daha fazla uyarı

Öneri: Çocuğun bilgi veya yeteneklerinde gecikme ya da uyarı olan alanlarda anne-babaya önerilerde bulunun, 3 ay sonra veya bir sonraki sağlam çocuk muayenesinde (hangisi daha önce gelirse) o zaman tekrar test yapın. Eğer çocuk yine şüpheli olarak değerlendirilirler ya da anormal bulunursa tanışal değerlendirme için gönderin.

Test edilemez:

Denver'in test edilemez şeklindeki yorumu aslında bir test sonucu değildir; çocuğun testi kabul etmediğinin bir göstergesidir. Ancak yorumlama yapabilmek için reddedilen maddelerin "kalır" olarak puanlandığından test sonucunu nasıl etkileyebileceğini düşünülmelidir. "Kalır" şeklinde puanlandırıldıklarında Gecikme ya da Uyarı olabilecek "reddetme" maddelerini sayın. Eğer reddetmeler "K" olarak puanlandığında test:

- Anormal bulunacaktır ise iki-üç hafta sonra tekrar yapın. Eğer tekrarda yine Test edilemez veya Anormalse tanışal değerlendirme için yönlerdirin. Eğer çocuk tekrar tarama için gelemeyecekse doğrudan tanışal değerlendirme için gönderin.

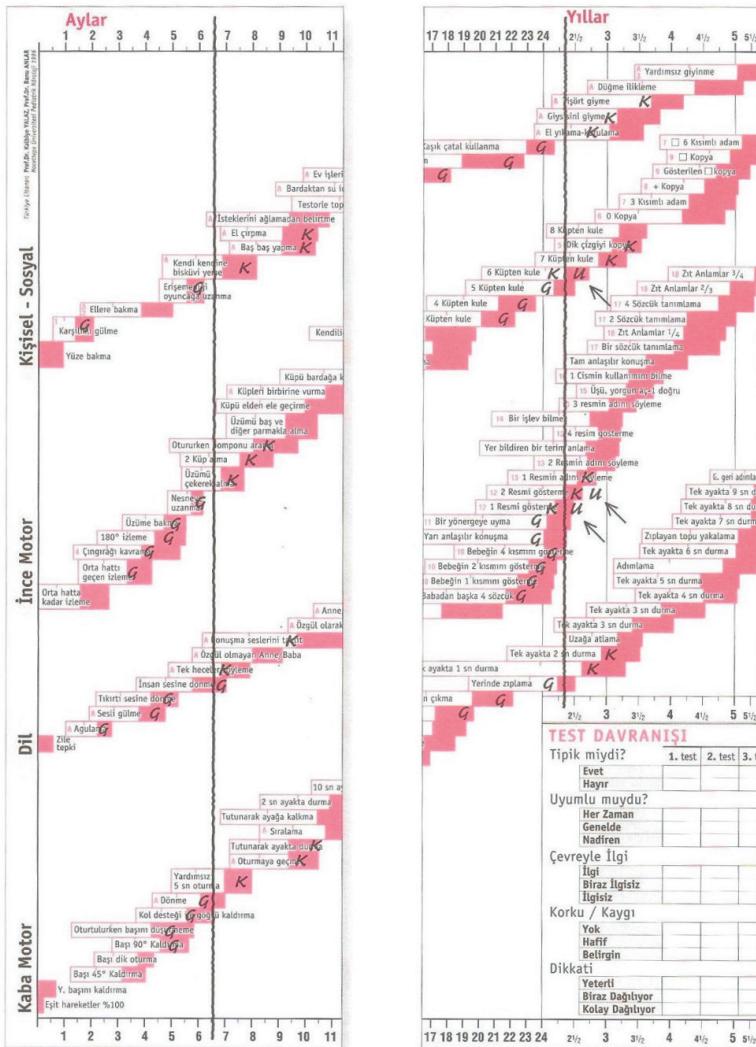
• Şüpheli çıkacaktı ise izlemi yukarıda anlatılan Şüpheli ile aynıdır.

Bir merkeze yönlendirme açısından yukarıdaki öneriler bir bakıma katı olmakla birlikte "Normal" bulunmayan tüm test sonuçlarının tecrübe bir gözetimci ve/veya klinik şefi tarafından gözden geçirildikten sonra yönlendirip yönlendirilmeme konusunda kesin karar verilmesi önerilir. Elde edilen sonuçlar ve çocuğun klinik öyküsü değişeceklarından ve tanı, tedavi ve eğitim hizmetlerinin dağılımı ve ulaşılabilirliği her yerde aynı olmadığından bir çocuğun takibine çocuğa, yere, zamana, olnaklara göre düşünülperek karar verilmelidir.

Çeşitli Test Sonuç Örnekleri

Izleyen sayfalarda Normal, Anormal, Şüpheli ve Test Edilemez şeklinde sonuçlanan testlere örnekler verilmiştir.

0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme



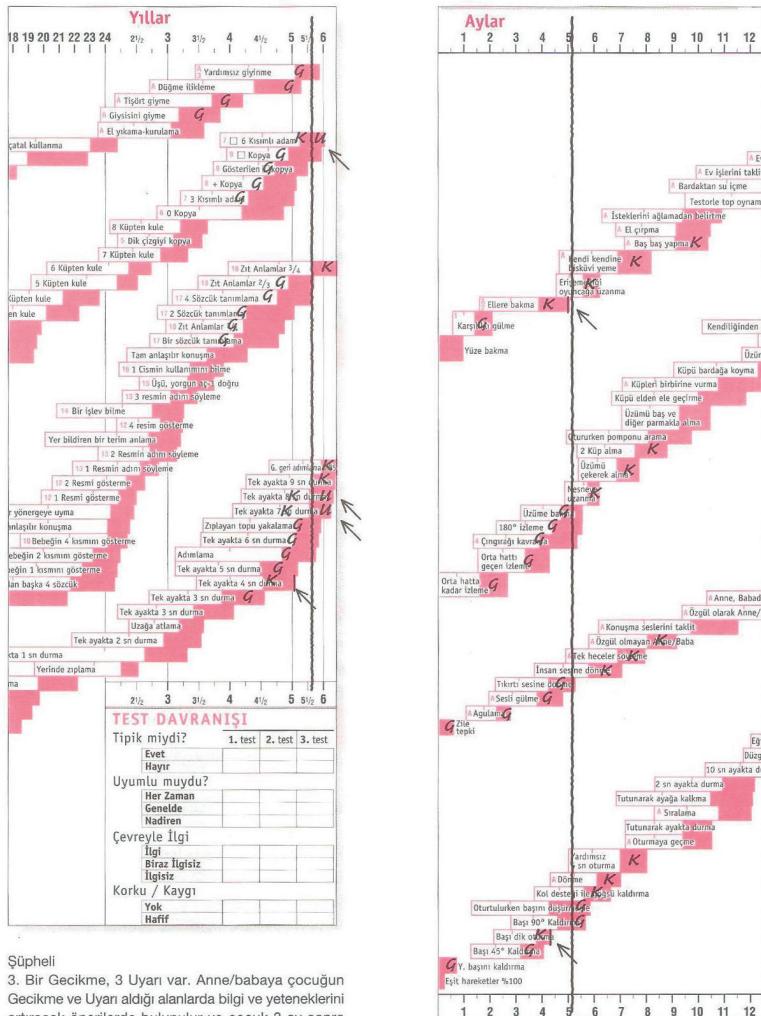
Normal

1. Gecikme ve uyan yok. Bir sonraki sağlık kontrolünden testin tekrarlanması önerilir.

Şüpheli

2. Üç tane uyarı var. Kalmalar yaş çizgisinin %75 ve %90 arasına düşüyor. Anne/babaya çocuğun uyan aldığı alanlarda bilgi ve yeteneklerini artıracak önerilerde bulunulur ve çocuk 3 ay sonra tekrar taranır. Eğer 3 ay sonra tekrar değerlendirmede yine Şüpheli test sonucu alırsa tanışsal değerlendirme için bir merkeze gönderilmelidir.

Emine Tülay Özer



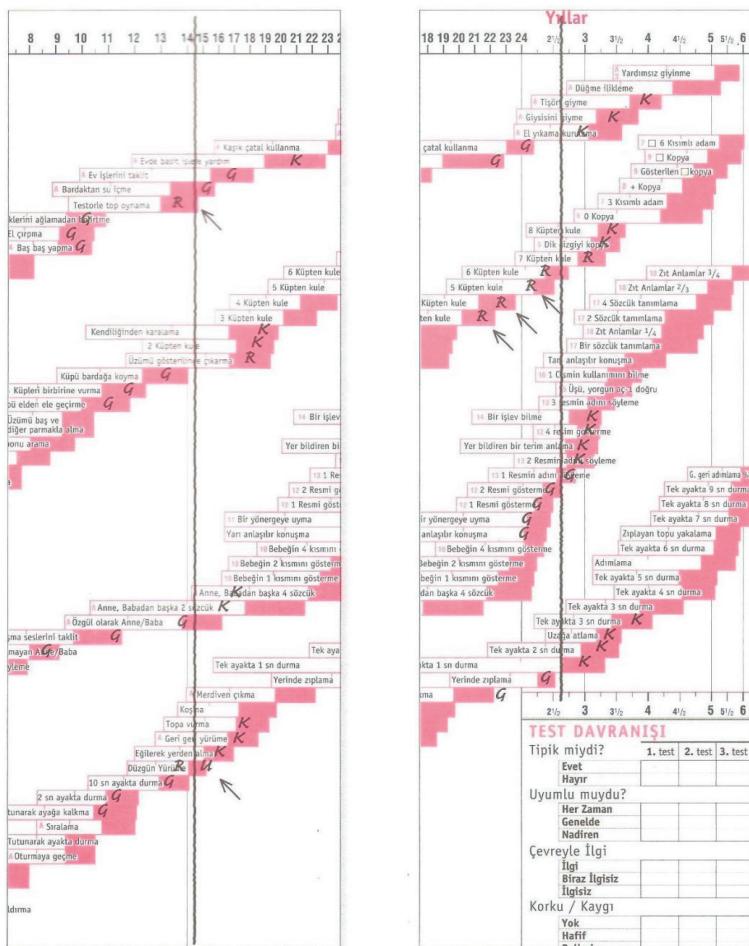
Süphei

3. Bir Gecikme, 3 Uyarı var. Anne/babaya çocuğun Gecikme ve Uyarıları alındılarında bilgi ve yeteneklerini artıracak önerilerde bulunulur ve çocuk 3 ay sonra tekrar taranır. Eğer 3 ay sonra tekrar değerlendirme même Süpheli test sonucu alırsa tanısal değerlendirme için bir merkeze gönderilmelidir.

Anormal

4. Anormal test sonucuna neden olan 2 Gecikme var. Bu çocuk tanısal değerlendirme için bir merkeze gönderilmelidir.

0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme



Test edilemez

5. Yaş çizgisinin %75 ve %90 arasındaki alanı kestiği yerde 2 tane Reddetme var. Eğer bu maddelerden kalsayıdı bunlar Uyanı maddeleri olacaktı ve test Şüpheli olarak yorumlanacaktır. Böyle bir durumda anne-babaya Uyan alanlarında çocuğun bilgi ve yeteneğini artıracak önerilerde bulunulmalı ve çocuk 3 ay sonra tekrar test edilmelidir.

Test edilemez

6. Yaş çizgisinin tümüyle solunda 3 tane Reddetme var. Eğer bu maddelerden kalınsayıdı bunlar Gecikme olacaktı ve test Anormal bulunacaktır.

Çocuk 2-3 hafta içinde tekrar test edilmeli veya tekrar muayeneye gelmemeyeceğse tanışal değerlendirme için bir merkeze gönderilmelidir.

Emine Tülay Özer

EK 2. Maddelerin %25, 50, 75 ve 90'ının geçildiği yaşlar

KİŞİSEL-SOSYAL	%25	%50	%75	%90
Yüze bakma				
Karşılıklı gülme	0,2	1,0	1,7	2,5
Ellerini birleştirme	1,0	2,2	3,4	4,5
Ellere bakma	0,9	2,4	4,0	5,5
Erişemediği oyunača uzanma	4,4	5,5	6,6	7,7
Kendi kendine bisküvi yeme	5,8	6,5	7,2	7,9
El çırpması	6,4	7,9	9,3	10,3
Ceee oyunu oynaması	6,7	8,1	9,4	10,5
İsteklerini ağlamadan belirtme	6,9	8,2	9,5	10,8
Baş baş yapma	7,5	9,3	11,2	13,0
İşaret parmakla gösterme	9,6	11,0	12,4	13,8
Testörle top oynaması	9,4	11,1	12,6	14,2
Bardaktan su içme	8,1	10,6	13,2	14,8
Ev işlerini taklit etme	9,9	11,3	12,6	15,7
Evde basit işlere yardım	11,9	13,2	14,6	16,4
Kaşık/çatal kullanma	13,7	17,8	22,0	26,2
El yıkama-kurulama	17,5	21,7	25,9	30,1
Yap-boz oynaması	17,1	24,1	31,0	38,0
Giysi giyme	21,2	26,8	32,3	38,0
Tişört giyme	29,1	36,4	43,7	47,8
Düğme ilikleme	37,6	45,8	54,1	62,4
Yardımsız giyinme	30,3	38,7	47,0	55,3
Toplam 22 madde				

İNCE MOTOR

İNCE MOTOR	%25	%50	%75	%90
Orta hatta kadar izleme	0,2	0,8	1,4	2,0
Orta hattı geçen izleme	1,9	2,6	3,2	3,9
Çingirağı kavrama	2,0	2,9	3,9	4,8
Üzüme bakma	3,1	3,9	4,6	5,4
180 derece izleme	1,8	3,1	4,3	5,5
Otururken ponponu izleme	4,7	5,5	6,2	7,0
Nesneye uzanma	4,2	5,2	6,2	7,2
İki küp alma	5,9	6,5	7,2	7,8
Üzümü çekerek alma	5,8	6,7	7,6	8,6
Kübü elden ele geçirme	6,3	7,2	8,1	8,9
Küpleri birbirine vurma	6,7	7,8	8,9	10,0
Üzümü baş ve diğer parmakla alma	7,8	9,0	10,2	11,4
Kübü bardağ'a koyma	8,6	9,7	10,8	11,8
Kalemle karalama	10,5	12,3	14,1	15,9
Üzümü gösterilince çıkarma	9,2	12,5	15,8	19,2
Üzümü kendiliğinden çıkarma	13,2	16,4	19,6	22,8
İki küpten kule	14,7	17,0	19,3	21,5
Üç küpten kule	16,6	18,4	20,2	22,1
Dört küpten kule	18,3	20,4	22,5	24,6
Beş küpten kule	20,6	22,9	25,3	27,6
Altı küpten kule	23,6	27,1	30,6	34,0
Bakarak köprü	30,2	34,3	38,5	42,7
Dik çizgili kopya	26,4	33,0	39,7	46,3
Yedi küpten kule	27,0	32,4	37,7	43,1
Sekiz küpten kule	31,1	38,1	45,0	51,9
0 kopya	35,9	41,6	47,3	53,0
Uzun çizgi seçme	34,8	41,3	47,7	54,1
Üç kısımlı adam	42,9	48,8	54,8	60,7
gösterilen kare kopya	46	52,1	58,1	64,2
+ kopya	46,4	52,9	59,5	66,1
Altı kısımlı adam	48,8	55,7	62,7	69,6
Kare kopya	50,0	57,0	63,9	70,9

DİL

DİL	%25	%50	%75	%90
Zile tepki	-	-	-	0,4
Ağulama	0,7	1,7	2,7	3,8
Sesli gülme	0,8	2,0	3,1	4,2
Tırkırtı sesine dönme	2,4	3,7	5,0	6,4
Tek heceler söyleme	4,4	5,5	6,6	7,7
Adına dönme	3,4	5,3	7,1	9,0
Kendine özgü dil	3,9	5,8	7,7	9,5
Özgül olmayan anne-baba	5,6	7,6	9,6	11,6
Sesleri taklit	6,0	8,3	10,6	12,9
Özgül anne-baba	8,5	10,3	12,2	14,1
Anne babadan başka 2 sözcük	9,1	11,0	13,4	14,9
Anne babadan başka 4 sözcük	12,1	14,8	17,5	20,3
Bir yönergeye uyma	14,5	17,3	20,1	22,8
Bebeğin 1 kısmını gösterme	14,6	17,5	20,4	23,3
Bebeğin 2 kısmını gösterme	15,4	18,2	21,1	23,9
Bebeğin 4 kısmını gösterme	16,6	19,5	22,3	25,2
Bebeğin 8 kısmını gösterme	18,3	21,7	25,0	28,4
Sözcük birleştirme	18,4	22,4	26,5	30,5
Yer bildiren bir terim anlaması	19,8	23,7	27,7	31,7
Yarı anlaşılır konuşma	17,0	22,0	27,0	32,0
Bir resim gösterme	21,5	25,2	28,9	32,6
İki resim gösterme	22,3	25,9	29,6	33,2
Bir resmin adını söyleme	24,1	27,7	31,3	34,9
İki resmin adını söyleme	24,8	28,6	32,4	36,2
on sözcük kullanma	20,1	25,5	30,9	36,3
Bir işlev bilme	25,1	29,2	33,2	37,2
Üç yönergeye uyma	20,7	26,6	32,6	38,5
Üç resmin adını söyleme	26,8	31,0	35,2	39,4
4 resim gösterme	26,5	31,3	36,1	40,9
Üşümüş-yorgun-aç 1 doğru	24,5	30,0	35,5	41,0
Yer bildiren 3 terim anlaması	23,5	29,4	35,4	41,3
bir sözcük tanımlama	29,0	33,5	37,9	42,4
Bir cismin kullanımını bilme	25,1	31,1	37,1	43,1
Çoğul eki kullanma	26,6	32,3	37,9	43,5
Tam anlaşılır konuşma	35,7	38,4	41,0	43,7
İki sözcük tanımlama	30,3	35,2	40,1	45,1
4 sözcük tanımlama	32,3	37,8	43,4	48,9
Üşümüş-yorgun-aç 3 doğru	29,8	36,4	43	49,6
Üç cismin kullanımını bilme	37,2	42,2	47,3	52,3
Zıt anlamları bilme-1/4	35,9	41,6	47,3	52,9
Zıt anlamları bilme-2/4	38,8	45,6	52,4	59,1
Zıt anlamları bilme-3/4	42,9	50,9	58,9	66,9
Beş küp say	53,6	60,8	68,1	75,3

KABA MOTOR

KABA MOTOR	%25	%50	%75	%90
Eşit hareketler	-	-	-	0,1
Y. başını kaldırma	0,2	0,8	1,3	1,9
Başı 45 derece kaldırma	1,6	2,6	3,6	4,5
Başı dik oturma	1,9	2,8	3,7	4,6
Oturulturken başını düşürmemе	1,2	2,4	3,7	5,0
Başı 90 derece kaldırma	2,9	3,8	4,7	5,7
Kol desteği ile göğüs kaldırma	3,4	4,4	5,4	6,4
Dönde	3,8	4,7	5,6	6,5
Desteksiz.oturma	5,9	6,5	7,2	7,9
Tutunarak ayakta durma	7,0	8,0	8,9	9,9
Oturmaya geçme	8,2	8,8	9,4	10,0
Tutunarak ayağa kalkma	8,2	9,0	9,9	10,8
2 sn/ayakta durma	7,9	9,0	10,2	11,3
Sıralama	8,6	9,6	10,6	11,6
10 sn.ayakta durma	10,2	11,4	12,7	13,9
Düzungün yürüme	11,3	12,6	13,9	15,1
Eğilerek yerden alma	11,5	12,8	14,1	15,4
Topa vurma	12,0	13,6	15,2	16,8
Merdiven çıkışma	12,7	14,5	16,2	17,9
Topu havadan atma	13,9	15,7	17,6	19,4
Geri geri yürüme	10,5	13,6	16,6	19,7
Yerinde ziplama	23,2	26,5	29,8	33,0
Bisiklete binme	23,0	26,4	29,8	33,1
Tek ayakta 1 sn.durma	25,3	30,0	34,7	39,5
Tek ayakta 2 sn.durma	26,0	30,6	35,1	39,7
Tek ayakta 3 sn. durma	30,6	35,2	39,9	44,6
Uzağa atlama	24,9	31,9	38,9	45,9
Koşma	19,7	28,9	38,1	47,4
Tek ayakta 4 sn. durma	33,1	38,4	43,7	49,0
Ziplayan topu yakalama	30,1	36,7	43,2	49,8
Tek ayakta 5 sn. durma	36,0	42,2	48,5	54,8
Tek ayak üzerinde sıçrama	36,6	42,7	48,8	55,0
Tek ayakta 6 sn. durma	38,3	45,2	52,0	58,9
Tek ayakta 7 sn.	41,6	48,9	56,2	63,4
Tek ayakta 8 sn.	44,5	52,3	60,0	67,8
Adımlama	46,2	53,4	60,6	67,9
Tek ayakta 9 sn.	46,7	54,9	63,1	71,3
Geri adımlama	57,9	66,5	75,2	83,8

GENEL HATLARIYLA ÇOCUK GELİŞİMİ DÖNEMLERİ VE İHTİYAÇLARI ŞUNLARDIR:

0-18 Ay Çocuk Gelişim Aşamaları

Temel güven döneminidir. Anne bebek arasındaki ilişki çok önemlidir. Anne ve bebek birbirini ne kadar anlayabiliyor? Bebeğin karnının aç olduğunu ya da altının kirli olduğunu anne anlayabiliyor mu? Genelde bir kaç aylıkken anneler, bebeklerinin neden ağladığını anlayıp ihtiyaçlarını giderebildikleri gibi bazı anneler bunu anlayamayabilirler. Önemli olan anne bebek iletişiminin doğru olarak sağlanabilmesidir. İlk iki ay bebeğin ihtiyaçlarının hemen giderilmesi güven duygusu için çok önemlidir. Ancak 3. ve 4. aydan sonra bebeğin ihtiyaçlarını kısa bir süre beklettikten sonra karşılaşmak daha sağlıklı olacaktır. Bebek bunla baş edebilmeli ve ihtiyaçlarının farkında olabilmelidir.

2-3 Yaş Çocuk Gelişim Aşamaları

Bu yaş çocukların artık yürüyüp konuşmaya başlamıştır ve özerk olma ihtiyaçları vardır. "Ben dönemine girmişlerdir. Her şeyi kendileri yapmak isterler. Örneğin Mevsime uygunuz bir kıyafeti seçmek ve giymekte ısrar etmek, (kişin yazılık bir elbise giymek istemesi gibi). "Hayır" dönemidir.

Çocuk gelişimi açısından bu dönemde çok katı kurallar koyup onu discipline etmeye çalışmak yanlış olacaktır. Bu onun geçirmesi gereken bir dönemdir. Bu özerklik dönemi kural ve sınırlarla kısıtlanırsa ilerde özgüven eksikliği yaşayabilirler. Bu dönemde hiç sınır konmadan her şeye evet denirse de, ilerde okul ve sosyal hayatı kural ve sınırlarla ilgili problem yaşayabilir.

Önemli olan çocuk gelişimi açısından bu dönemde kriz anlarında inatlaşmak değil çocuğunuzun dikkati başka bir

yöne çekmektir. Çünkü çocukla yapılan inadı kazanmak gibi bir durum söz konusu değildir ve hiç bir yararı yoktur. Bu dönem çocukların henüz paylaşmayı kavrayamazlar bu yüzden oyuncağını paylaşması için onu zorlamamalısınız. Bu yaş grubu çocuk gelişimi açısından yuva için uygun değildir. Paylaşamadıkları için arkadaşının elinden oyuncağı çekip almak ister, istediğini istediği zaman yapmak ister.

Belli kurallar içinde vakit geçirmekte zorlanır. Ancak paralel oyun oynayabilirler. Birkaç çocuk aynı ortamda kendi oyuncaklarıyla oynarlar. Bunun için oyun grupları uygun olabilir. Bu yaş dönemindeki çocuğunuza tam gün yuvaya verip ona hazır olmadığı bir ayrılık kaygısı yaşatmak ve uyum sağlayamayacağı bir ortamda zorla kalmasını istemek çok yanlış olacaktır.

4-5 Yaş Çocuk Gelişim Aşamaları

Bu yaş çocukların yeni bir dönemece girmiş olurlar. Zihin teorileri kurabilirler. Başkalarının bakış açısını hesaba katabilirler. Sembolik oyunlar oynayabilir, oyuncaklarını paylaşabilirler. Yuva için uygun bir dönemdir. Topluluk kurallarına uymayı öğrenebilirler. Artık kural ve sınırları öğrenebilirler. Bu dönemde itibaren, çocuk gelişimi açısından evde kurallarınızı daha net koyup sınırlarını belirlemelisiniz. Kurallar kadar çocuğunuza verdığınız sevgi şefkatte önemlidir, bunun dengesi çok iyi kurulmalıdır.

Çocuğiniz yuvaya başladığı dönemde ilk kez anne ve babadan ayrılma duygusunu yaşayacağı için ona biraz zaman vermelii ve ayrılık anksiyetesiinin tamamlanmasını beklemelisiniz. Bu bir süreçtir ve zamanla çocuğunuza buna alışacaktır. Bu yaşaması gereken bir süreçtir, bu dönemde annenin çocuğun yanından ayrılması ve daha sonra tekrar onu almaya gelmesi, annenin kaybolmadığı, onu bırakıp gitmediği anlamında gelir ve bunu öğrenir.

Anne-Baba Çocuğun Sosyal Gelişimini Nasıl Kontrol Edebilir?

Çocuk gelişimi açısından bu dönemlerde yalan da çok fazla görülür. Çocuk yalan söyleyerek annesini dener. Aklımdakileri acaba anlayabiliyor mu diye düşünür. Hayali arkadaş, hayalet, canavar da bu dönemde sıkılıkla görülen durumlardır. Bunda çocuğun izlediği filmlerin etkisi olduğu gibi daha psikolojik nedenleri de olabilir. Çocuk anne ya da babaya olan öfke ve korkusunu bu şekilde, bir canavardan ya da hayaletten korkarak dışa vurur. Hayali arkadaşlar da bu dönemde normal karşılaşabilecek bir durumdur. Çocuk hayali arkadaşına günlük hayatındaki suçluluğunu atfeder ve rahatlar. Örneğin evde bir şey kırılmışsa onu çocuğunuz yapmamıştır! "Ben yapmadım" onu hayali arkadaşı olan Ali yapmıştır. Çocuk gelişimi açısından bu durumlar bu yaş dönemi içinde normal ve kabul edilebilirdir. İleriki yaşlarda devam ediyorsa bir uzmana danışmanız gereklidir.

6 Yaş Çocuk Gelişim Aşamaları

Çocuğunuz artık ana sınıfına veya ilkokula başlamıştır, dikkat süresi uzamıştır. Bu yaş çocuklarında 20 dakika yerlerinde oturmaları beklenir, kural kavramı gelişir. Ona okuduğunuz hikâyeyi sonrasında hatırlayabilmelidir. Kalem tutuşu düzgün olmalı, makası rahat kullanabilmelidir. Eşyalarının farkında olup onlara sahip çıkabilmelidir.

Aşırı koruyucu olup çocuğunuzun ayakkabısını bağlayıp, yemeğini yediriyor ona fırsat tanıtmıyorsanız çocuğunuzu kendinize bağımlı kılarsınız ve gelişmesine izin vermezsiniz. Bu durumda çocuğunuz bebeksi, çekingin ve içine kapanık kalacaktır. Ve bu onun sosyal hayatını ve okul hayatını olumsuz yönde etkileyecektir. Çocuğunuz sizin desteğinizi hissetmelidir ancak kendi gelişimi için ona fırsat vermeniz doğru olacaktır.

Gelişimin en hızlı olduğu dönemin beyin gelişiminin de en hızlı olduğu dönem olan doğum öncesi dönemden başlayarak yaşamın ilk 3 yılıdır. Gebelik, bebeklik ve erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz etkiler beynin yapısal özelliklerini kalıcı olarak değiştirir ve erişkin dönemdeki duygusal, bilişsel süreçleri ve davranışları etkiler. Erken yaşta yapılan gelişimi destekleyici doğru yaklaşım ve uygulamalar ise gelişim ile ilgili ortaya çıkabilecek pek çok sorunu önlemekte, ilerleyen yaşlardaki akademik ve sosyal başarılara zemin hazırlamaktadır.

İlgî Ertem ve Arkadaşlarının geliştirdiği gelişimi izleme ve destekleme rehberinden bahsetmek istiyorum.

Emine Tülay Özer

GELİŞİMİ İZLEME VE DESTEKLEME REHBERİ (GİDR)

AD:	1*-3* AY	4*-5* AY	6*-7* AY	8*-10* AY	11*-13* AY
TARİH:					
DOĞUM TARİHİ:					
1. Aleniein kayıtları: "Cocugunuzu gelişmesi anlatması istedim karmam, beşakları ile ilişkileri,parmaklarını ellerini,beckadunu ve vücutunu kullanması, ismisesi ve görmesi gibi konularla sizin içeriğinizden nehangi bir şey var mı?" <input checked="" type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/> VAR (Aşağıda niz) ...					
2. Anlatım dili: " <i>Cocugunuz istediklerini söyleyişinde nasıl anlatıyor? Ne gibi seslerle konuşuyor, nasıl konuşuyor?</i> "	<input type="checkbox"/> Kucaklandığında rahatlar <input type="checkbox"/> Muttuluk, huzur ve sevgi ifadesi ile konuşuyor <input type="checkbox"/> Aya sesleri çıkışır <input type="checkbox"/> Sankıkaşta konuşuyor <input type="checkbox"/> Sesle tepki verir, dinler, bekar 	<input type="checkbox"/> Gülmeye ek olaraç mutlulık, heyecan, ister, gidiş-gelismenin yolunu ifade etmek için konuşuyor <input type="checkbox"/> Aya sesleri çıkışır <input type="checkbox"/> Konguştugunda dinler, ağza bakar <input type="checkbox"/> Konguştugunda seslerle karşılık verir 	<input type="checkbox"/> "AP"lar, sesli harflerle bireftir <input type="checkbox"/> Bir anlamlı sözdeki soyler <input type="checkbox"/> İstediğinizi heveslenerek gösterir <input type="checkbox"/> Başını salayıyor ve anlatır 	<input type="checkbox"/> "De-de" gibi hececi bireftir <input type="checkbox"/> Bir seviyeli işevidenin heveslenerek gösterir <input type="checkbox"/> İstediğinizi kendisi getirebilecek, söylemeye anlatır 	<input type="checkbox"/> "De-de" gibi hececi bireftir <input type="checkbox"/> Bir seviyeli işevidenin heveslenerek gösterir <input type="checkbox"/> İstediğinizi kendisi getirebilecek, söylemeye anlatır
3. Alıcı dili: " <i>Cocugunuz sizin söylemeklerinizden neleri anlıyor?</i> "					
4. Hareket: " <i>Kaba hareket, -Cocugunuz başını, gövdesini vebeckadını nasıl hareket ettiriyor? -İnce hareket: "Cocugunuz ellerini,parmaklarını nasıl kullanıyor?</i> "	<input type="checkbox"/> Yüzünü başın kaldırır <input type="checkbox"/> Yüzünü besin 90° kaldırır <input type="checkbox"/> Sağ, sol kol ve bacaklarının eşit oy奴ar <input type="checkbox"/> Ellerini açık tutar <input type="checkbox"/> Ellerini gözleniklikla açık tutar 	<input type="checkbox"/> Başını dik tutar <input type="checkbox"/> Ellerini açık tutar <input type="checkbox"/> Ellerini istekle inmeye doğru hareket ettirerek uzanır <input type="checkbox"/> Ellerini bireftirir	<input type="checkbox"/> Destekle oturur <input type="checkbox"/> Baçkalarına ağırlık verir, basar <input type="checkbox"/> Ellerini elde eğitir <input type="checkbox"/> Üzüne gibi küçük tanecleri yeden alır 	<input type="checkbox"/> Yüzünden sırtüstüne, sırtüstüne dönér <input type="checkbox"/> Desteke oturur <input type="checkbox"/> Nesneleri elden eğitir <input type="checkbox"/> Üzüne gibi küçük tanecleri yeden alır	<input type="checkbox"/> Elterine bı yer tutumup uyku kalkar <input type="checkbox"/> Uyunduktan anlık ayakta durur <input type="checkbox"/> Oyunçakalarla/nesnelerle tutunarak sadıkmalar <input type="checkbox"/> Küçük cisimleri tuarken işaret parmağını "kışkaç" gibi kullanır
5. İlhiki: " <i>Cocugunuz nasıl konuşuyor? Orta: göz kontaktu nasıl? Yakınımları: temsilci, izler temsilci kurar İzleyici: oyuncakları, bekar İsteğenciler: oyuncakları, oyuncaklarla konuşuyor? Annesinden ayıralınca, kavuşuna neler yapar? Yakınımları, yanıtçılarına nasıl dağıtanıver?"</i>	<input type="checkbox"/> Karışmadıklarını yüzine <input type="checkbox"/> Karıştıktan sonra yanlarında bekarsak, goller, ifadesi ile belirtebilir <input type="checkbox"/> Karışılık lisik kurmak istedigim zamanlar, goller, uzanarak, gösterir	<input type="checkbox"/> Uzun süreli, anlamlı göz bakar <input type="checkbox"/> Karşıtları izlerken, yanlarına bakar <input type="checkbox"/> Karışılık lisik kurmak istedigim zamanlar, goller, uzanarak, gösterir	<input type="checkbox"/> Annesini yakın bakım veren kişileri tanımları <input type="checkbox"/> Heyecanı, huzursuzluğununu yüz yüzeleme bekarsak, goller, ifadesi ile belirtebilir <input type="checkbox"/> Kendi isteği uzanarak beli olmasına da yahancı fırk ettiğini gösterir	<input type="checkbox"/> Annesinden aynılığında tepki verebilir, kavuncuna râhalat <input type="checkbox"/> Yahancıları enişte, sakurna, çekime ya da korku ile yادigarabilir (yadrigına olmasına da yahancı fırk ettiğini gösterir)	<input type="checkbox"/> Yakınlık, nulluluk, merak, isteme, karşı gelme, öfke, korku, çekime gibi gibi çok dayasız gösterebilir (örn: ameç satılır, oper oyuncaklı birlikte bakar, yahancı ortanda ona tutunabilir, arkasına saklanabilir)
6. Oyun: " <i>Cocugunuz yüzünde oyuncaklarla konuşuyor? Annesinden ayıralınca, kavuşuna neler yapar? Yakınımları, yanıtçılarına nasıl dağıtanıver?"</i>	<input type="checkbox"/> Oyunlara harkekten, konuşaklı verir	<input type="checkbox"/> Oynamadığında sesler çıkarır <input type="checkbox"/> Oyunçakalarla uzanır ve yakalar <input type="checkbox"/> Oyunçakları ağzına götürür	<input type="checkbox"/> Ellerine bakar <input type="checkbox"/> Nesneleri salar <input type="checkbox"/> "Cee" oyuncakına seslenirken araz tepi verir	<input type="checkbox"/> Oyunçakları/nesneleri merakla arşırır <input type="checkbox"/> Oyunçakları/nesneleri astar, yarur <input type="checkbox"/> Oyunçakları/nesneleri arar <input type="checkbox"/> Kendisi saklanır, "Cee" oy奴ar <input type="checkbox"/> Taklit eder (örn: el sallar)	<input type="checkbox"/> Kap-kaçagı yarur, doldurur, bozulur <input type="checkbox"/> Oyunçakları/nesneleri arar <input type="checkbox"/> Arasından geçer
7. Kendine bakan: " <i>Cocugunuz kendisi içim neler yapabiliyor? Orta: yemek yene, giyane gibi?</i>					<input type="checkbox"/> Parmaklarını kullanarak kendini besler
a. Standardizeşyon öznemizin ortancasıdır (medyan). İşlev tekniklerinin sıkalıkla gelişmişken ortancınlardır. Çoğu kişi her zaman, işlev tekniklerinin tümünü yapmaktadır.					
b. Standardizeşyon özneminden, belirtiler, ayı dolduran şeyle tekniklerin tümünü yapamaz. Sürengi işlev tekniklerinin birinin yapamamış olsa, iş, işgili alındı 1. yaşadık (persantil), -3 standart sapma alım belirtir.					
c. "Siz çocuğunuzun gelişimini detektem, işin evde neler yapıyorsunuz?" Ouanla ne gibi oyuncular oy奴ar.					
d. Standardizeşyon özneminden, işlev tekniklerinin sıkalıkla gelişmişken ortancınlardır. Çoğu kişi her zaman, işlev tekniklerinin tümünü yapmaktadır.					
e. "Bazen ailelerin yaşantısında, sosyal alanlarında gelişimini zorlayacak durumları olibilir. Örn: annenin zaman ayıramaması, zorlantısı, yorgun, bükük, depresyonda olması, kardaş doğuma, babanın askere gitmesi gibi sorular var mı? Yakın zamanda olabilir mi?" <i>Dislevin, rüsleri belirleyin. Erken çocukluğunda gelişimde yönetimlerin anlamsızlığı ve gelişimdeki desteklenecek yönetimlerin anlamsızlığıdır.</i>					
f. "Bu durumda, çocuğunuzun gelişimini desteklemek için ek olarak neler yapmayı düşündürsiniz?" <i>Cubalar, çözümleri bulduyu, gerçekteye eki öneriler verin.</i>					

Emine O., Doğan DG., Gül Göz C. ve ark.
 Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalık Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Ünitesi.
 Başlıç: sistemli, ölçümle, sınıflaşma
 Her rüslü gelişimlere sahip Gelişmelerden izin ve eğitim alınmadan cogalılmamaz, kullanılmaz.

GELİŞİMİ İZLEME VE DESTEKLEME REHBERİ

0 - 4 AY	4 - 6 AY	9 - 12 AY
<p>Duyuları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▼ Duyuyor sizde: Hayunu, mızacın tamamını, ona göre davranışlarınızın uygununu, öğrenmenizi destekler. ▼ Size bağılandığınızdan yaralanınca yahut gayabilin, fannadığınız, kişilere yüzünden sizin yüzünüzü, gidiş geçecinizini anlatmanız, “ce-ce” oynular, saklanan nesneyi bulmaları, bir seviyette aya geri vemeniz, sizin görmeliğinde yok olduğumuzu anlamamasına yardımcı olur. <p>İletim:</p> <p>■ Pek çok seyi anamaya ve size anlatmaya çalışır. Sizi dinleyecektir. Konuşuya merak şartı ve sözçükleri anlamaya başlaması için en çok sesleri tekrar etmemek, konuşmayı, onun yapıklarını, hissettiğini ona anlatmamız, herşeyi, herkesi tattırmamız, kitap, albüm, resim göstermemize onu gelişterir.</p> <p>İletimi:</p> <p>■ Dogundan itibaren sizin gürmeke, iştmete, sinz doğru dönbülmekte, ağlayarak kendisinin anlatılabilmesine, farklı sesler çıkarabilemeye.</p> <p>■ Yüz yüz konusup, çıkışlı sesleri telsirlerlemanız, ninni, şarkı söylemeniz konuşmasını başlatabilir.</p> <p>Hareketleri:</p> <p>■ Duyayı tamamladıktan sonra, ellerini kışfetmesi, uzanmasının beslenmesi. En davrandıktan sonra gözlerden yaşlar, givedi resmiyi eğitmemesini serbest bırakmanız, givedi resmiyi ağzına getirmesini engellememenzigine izin vermeniz, ona gelistirir.</p> <p>■ Başını kaldırıp pervesini görmezse, surtu gülçelendirdip oturma çalışmaya, Kucakta, surtu taşıp, başı ve beline yastık koyup yan oturur uttanız.</p> <p>■ Uyumadığında surutu gülçelemesi için yüzükoyun oynamamasına fırsat vermeniz onu destekleyecektir.</p>	<p>Duyuları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▼ Duyunu, mızacın tamamını, ona göre davranışlarınızın uygununu, öğrenmenizi destekler. ▼ Size bağılandığınızdan yaralanınca yahut gayabilin, fannadığınız, kişilere yüzünden sizin yüzünüzü, gidiş geçecinizini anlatmanız, “ce-ce” oynular, saklanan nesneyi bulmaları, bir seviyette aya geri vemeniz, sizin görmeliğinde yok olduğumuzu anlamamasına yardımcı olur. <p>İletim:</p> <p>■ Pek çok seyi anamaya ve size anlatmaya çalışır. Sizi dinleyecektir. Konuşuya merak şartı ve sözçükleri anlamaya başlaması için en çok sesleri tekrar etmemek, konuşmayı, onun yapıklarını, hissettiğini ona anlatmamız, herşeyi, herkesi tattırmamız, kitap, albüm, resim göstermemize onu gelişterir.</p> <p>İletimi:</p> <p>■ İşlik iki konusmayı sepmekle Bolca konuşup, sarkılı oyular oynamamanız, hababılardan sonra anan karpı, birşeyi anlatında, sizin anladığında ilk etmeniz, kipleme resimlerini iyikleler anlatmakta, konuşma destekleneniz (ör: kitabın sayfalarında sürprizlerde karşılaşma, birşeyi keşfetme, coşkuya ona bakmanız) öz güvenini destekleyecektir.</p> <p>Hareketleri:</p> <p>■ Otarak tüm duhayı gribebneli, dokunarak testebilindili. Evdeki temiz, değnek, ses çakaran nesneleri aşağı getirmesi, elden ele getirmesi, yumrusunu atmasına izin vermeniz ona gelistir.</p> <p>■ Yerde yatarak, doğulup doncerek gelişmemesine olanak vermeniz, otururken dengesini sağladıkça yastıklarını azaltmanız şartını göğendirecektir.</p>	<p>Duyuları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▼ Sizden ayrılmamızı zor olması yok doğal. Yorga atsan bebekleri yabancı yer ve insanları yaşınamamızı sağlayarak karşılamanız, ondan ayrılaçsanz bunu anlamamız, güvenliği testiye bırakmanın kaygılarını azaltabilir. ▼ Hanehalkinde sık sık uzaklaşabileceğini fark edip, ürkübilir. Saklımbaç, el sallama, “cece” ayrıntıda başımayı öğrenen oyuncular. <p>İletim:</p> <p>■ Önceeben elbette her stediği yapıyorsun, şunu sunır ve kuralıra karşılaştırmakla isediklerimden neden olmadığını anlamadığını için boşaçıyalır. Duygularını ona anlatabilmiz. Az söyley, tutular kurulları daha kolay anlaysacaktır.</p> <p>■ Onu sevgi ve ilginizle ödüllendirip, başıraçagı, duygusunu artırmamanız, merakta, konuşusuna destekleneniz (ör: kitabın sayfalarında sürprizlerde karşılaşma, birşeyi keşfetme, coşkuya ona bakmanız) öz güvenini destekleyecektir.</p> <p>Hareketleri:</p> <p>■ İşlik iki konusmayı sepmekle Bolca konuşup, sarkılı oyular oynamamanız, hababılardan sonra anan karpı, birşeyi anlatında, sizin anladığında ilk etmeniz, kipleme resimlerini iyikleler anlatmakta, konuşma destekleneniz (ör: kitabın sayfalarında sürprizlerde karşılaşma, birşeyi keşfetme, coşkuya ona bakmanız) öz güvenini destekleyecektir.</p> <p>■ Ev eşyalarıyla (plastik şişeler, bardak, tatlı kążık, tabak, kap, kaca-kapamasi, içi peynir) patlamak, ugurları turup teneffüste bestanesi, üst koyması, yiyecikleri (ekmek, pıla), makarna, parmakları yumruklayarak, Rahatla dolasmine izin vermeniz, top, saklamabaş, yakalaması oynamamasına fırsat vermeniz, top, saklamabaş, makarna, çırırma, çırırma, enekimle ve yürütmemesini göğendirecektir.</p>

GELİŞİMİ İZLEME VE DESTEKLEME REHBERİ

15 AY - 2 YAŞ



Duyuları:

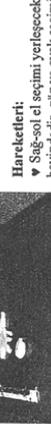
- Artı size güvenen gibi kendine de güvenmeli!
- Bagimsızlık ve kendin size güvenen yapıma dayanıkları onu hafızaya yandırır. Bir yandan beşekli bırakmamayı, bir yandan büyük çocukların kucaklamayı ve başına bıçırık olmayı ayırdı isteyebilir. Huzuruzluğunu anlayışla karşılaştırır, istememesi, belki olsa da, gecikmez olmak isteyen çocuk olmamasına, belki olsa da, gecikmez olmak isteyen çocuk olmasına olanak tannımanız, onu rahatlatacaktır.
- Basınabileceklerini kendisinden yapmasını destekleyip, kuhamam, kolye, sevimler sunmanız da güvenini artıracaktır.
- Çinsel organını keşfetmesi, konuşması, koruması, kaybetmemek, korkması bu dönemde ya da dicesinde baslar. Sürümüne göre 6-9 yaş arası arasında sona eren çocukluk ve okul öncesi döneminde sınırları aşırıp, büyüklerin çocuklarının cinsî organının ağızda yapmasını engellemeye isteyebilir.

Korkusuzluğunu, başkası tarafından yönetmeye, 8-9 yaşından sonra yapsamızın, başkasının çocuklarını, cinsî organının ağızda yapmasını, büyüklerin çocuklarının cinsî organının ağızda yapmasını engellemeye isteyebilir.

İletişimi:

- Onunla bol bol konuşmayı sürdürmeniz, sonrasında yanıt vermenizi çok önemlidir. İşare ve sözüklerle anlatmak istediklerini anladığınızda göstermeniz, konuşmalarına katılmamanız da gelişimini destekler.
- Sözükleri yarın söyleyeğinde düzeltmek gerekliliğini düşüneniz, bu zaman içinde kendiliğinden olacak. Telefonla konuşa, bebeğin besteme, arabâ sırme gibi başlı hayal oyunları, bestesi, synonymsa "bir sen, bir ben" gibi sıra dansları, öyküler, kitaplar, şarkıları, vücut parçalarını öğrenmeniz onu geliştirecektir.

Hareketleri:



- Sağ-sol el seçimi yerlesecedir, seçimi binyedildi, göz ve ayak seçimi ile birliktedir, seçimi değiştirmeye çalışmamızı.
- Parmaklarıyla cisimlerin özelliklerini araştırması, hanım, karalama, boyama, su oyunu, tekrara, şıkmaya, besinleri ayıklama gibi etkinlikler, ellerinin gelişmesini destekler.
- Koşma, turunma, top oynaması oyuncaklı, parka ve balıkçılık gibi beden geliştirmesine yardımcıdır.
- Ev işlerine yardım eden hizmetleri anlatır. Birlikte yemek pişirip, çamaşır esfürmeni tüm gelişimini destekleyecektir.

Yiyecekleri ayırlama, resin yapma, karalama, keşme yapışma, boncuk düzme, dğme ilkelemeye, gizme, çatal kaşkı, yemekini tendişi yenmesi parmak becerilerini geliştirir.

Koş, ziplama, turunma, medivin işpi çökmede gözlemesi, dostluk kurması ve başıma doğusunun peşkesmesi için parça, bahçe, göltübehürlüsiz, doğa ve ağaç havada gördükleri, yığınlıkları, doğayı sevmes, tansı, göçükler, erişçiler, hayvanlar, bükükler kurdukları dostluklarougumuzu ve siz zenginleştirecektir. Cögogumuzu anasınına göndermeyi unutmayın!



3 YAŞ - OKUL ÖNCESİ

3 YAŞ - OKUL ÖNCESİ

Duyuları:

- Bu dönemde öz güveni, kişisel özgü ilişkileri ve onlara güvenen polislerde olur. Başkalarına dayanırmayı, dışınıcılerni anlatabilmek, bireysel yaşamı, ortaya çıkışını isteği ve merak doğrudan! Soruları sormasa ve anlatmasa fırsat tannımanız; soruların yanıtına, bilincinizi beklemeye, soranın, anıtsıznak ona ömre olmanız, atayabilgi seylerin neden ve sonuclarını analayamanız, menek ve arastırılmış destekler.
- Ev işlerinde görevi yerine, doğru davranıştı, tüm olumlu davranışları sevgi ve ilginizi kuhamanzızıza göstericektir.

İletişimi:

- Konuşmayı ve anlatmayı ilişkilerinin temel taşı! Duyduklarını anlatmaya, cihale kermaya, oylar, duygularını, öykülerini anlatmaya çalışacak. Peç çok kavramı (objektilik, cinsiyet, ağırlık, renklik, dokular) öğretmeniz, yaşadığın olayları anlatıtmamanız, konusunu (evcilึก gibi) tüm oyنانız zamanı tannımanız onu destekleyecektir.
- Bu dönemde oyuncular artektear. Anakaklarını en büyük gerekçimini sizde iliklidir. Saatle yalnız ya da başka çocukların bekleyemeyiniz. Yeni kundak oyunlara 10-15 dakika süre基因 aranması çok doğadır.

Hareketleri:

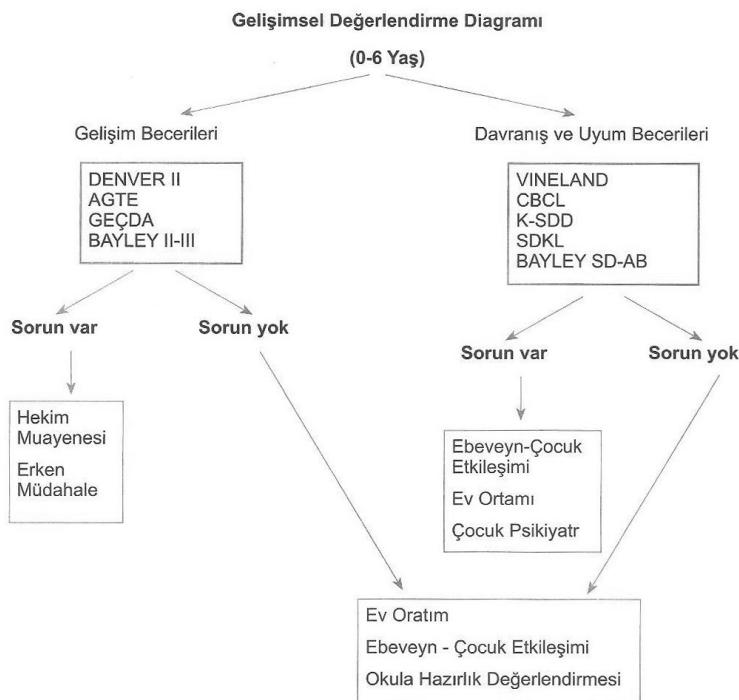
Yiyeceklerini ayırlama, resin yapma, karalama, keşme yapışma, boncuk düzme, dğme ilkelemeye, gizme, çatal kaşkı, yemekini tendişi yenmesi parmak becerilerini geliştirir.

Eserler:

Yapılan D. Gold Gök C. ve adı Ankara Üniversitesi Top Fakültesi, Coçuk Gelişimi ve Hizmetleri Bölümü Başkanlığına, Bişkek İppacı Akademik Dostluk Odası'na, Her Şekilde Girişimci İzzet ve İlhamı'na hizmetten istifa ettiğim için teşekkür ederim. Gözde, Salih ve Hizmetçilerimden izin ve eğitim alımları istenilen şekilde kullanılmıştır.

0-6 Yaş Çocuklarda Gelişim ve Değerlendirme

Çocuk gelişimi izleniminin ekip çalışması gerektirdiği, hekimin çocuk gelişimi uzmanı ile birlikte izlemi sürdürmekteki, gerektiğinde diğer dal uzmanlarının sürece dahil edilmesi gereği akılda tutulmalıdır.



KAYNAKLAR

- 1- Denver II Gelişimsel Tarama testi. Gelişimsel çocuk norolojisi Derneği Ankara, 2009
- 2- Ertem İö, Gümüş Doğan D, Gül Gök c ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Gelişimsel Pediatri Ünitesi

OBEZİTE CERRAHİSİ

Doç. Dr. Ersin Öztürk

Genel Cerrahi Uzmanı

Obezite cerrahisi modern dünyanın en önemli problemlerinden biridir. Günümüzde özellikle batı ülkelerinde ve Amerika'da geçmiş yıllara oranla obez hasta sayısı hızla artmaktadır. Artan obezite ile birlikte obeziteye bağlı ölümler ve hastalıklarda da ciddi bir artış söz konusudur.

Obezitenin oluşma sebebi enerji alımındaki fazlalık ve harcamadaki kısıtlamadır. Obezite sadece yağ birikmesi ve kilonun artması değildir. Bütün sistemi etkileyen metabolik bir hastalıktr. Bu nedenle tedavisinde multidisipliner çalışma gereklidir. Endokrinoloji, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Dahiliye, Genel Cerrahi uzmanları ve bu konuda özelleşmiş yetislerin hep birlikte çalışması gereklidir. Obezitede amaç sadece kiloyu azaltıp, hastayı zayıflatmak değildir. Obezitenin sebep olduğu bütün yandaş hastalıkları ve sıkıntıları düzeltmektedir. Bunun için de hastayla birden fazla hekim ilgilenmelidir.

Obezite tedavisindeki temel amaç enerji alımını azaltmak ve mümkünse harcamayı artırmaktır. Enerji harcamasını artırmak için egzersiz önerilirken enerji azaltmasını

sağlamak için dengeli bir diyet istenmektedir. Ancak özellikle süperobez veya morbidobez dediğimiz vücut kitle indeksi $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin üstünde olan hastalarda diyet yapmak kolay değildir. Bu nedenle bu tür hastalarda obezite cerrahisi devreye girer. Cerrahi tedavi uygulanacak hastanım iyi bilgilendirilmesi ve cerrahının ancak istekli hastaları uygulanması önerilmektedir. Yine cerrahi uygulanacak hastanın iyi seçilmesi, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi, cerrahının deneyimli cerrahlara yapılması ve hastanın düzenli olarak kontrol altında tutulması şarttır. Obez hastası cerrahi sonrasında yaşam boyu takip edilmelidir.

Obezite cerrahisi vücut kitle endeksi $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin üstünde olan veya vücut kitle endeksi $35 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin üstünde olup aşağıdaki yandaş hastalıklardan birine sahip olan hastaları önerilir:

- Tip 2 diyabetes mellitus
- Uyku apnesi
- Hipertansiyon, kalp rahatsızlığı
- Şiddetli hiperlipidemi
- Astım
- Üriner inkontinans
- İnfertilite
- Artrit
- Pseudo tümör cerebri

Obezite cerrahisinin, hastanın vücut kitle indeksi $30-35 \text{ kg} / \text{m}^2$ arasındaysa, hasta 18 yaşından küçük veya 70 yaşın üstündeyse yapılması tartışmalıdır.

Peki kimlere obezite cerrahisi önerilmez? Şiddetli psikiyatrik bozukluk olanlara, cerrahi engel sistemik hastalığı olanlara, cerrahi sonrası takip uygulamalarına katılmayacak hastaları, şiddetli yeme sorunu olanların ve yüksek bağımlı potansiyeli

olan hastalara obezite cerrahisi önerilmez.

Obezite cerrahisi uygulayacak hastanın ameliyat sonrası bazı yaşam tarzi değişiklikleri yapacağını bilmesi gereklidir. Nasıl ki karaciğer nakli yapılan bir hasta alkollü bırakmak zorundaysa veya kalp ameliyatı geçiren bir hasta sigarayı bırakmak zorundaysa obezite cerrahisi yapılan hastanın da yeme alışkanlıklarını değiştirmesi gerekmektedir.

Obezite cerrahisinin amacı beş yıllık sürede fazla kilolun %50-75'in kaybedilmesi ve obeziteye bağlı gelişen sistemik hastalıkların veya sorunların düzeltilebilmesidir. Bunun için kullanılan cerrahi yöntemler temel olarak iki grupta toplanır. Kısıtlayıcı girişimler ve emilimi engelleyen girişimler. Kısıtlayıcı girişimler arasında gastrik bant ve laparoskopik sleevegastrektomi en çok bilinenlerdir.

Kısıtlayıcı özelliğinin yanı sıra emilimi engelleyerek kilo vermeye yardımcı olan cerrahi yöntemlerin ise çok fazla çeşidi vardır bunlar arasında en yaygın olarak bilineni bypassstır. Ancak Sleevegastrektomi ve Bypass ameliyatları bilim dünyasının kabul ettiği yegane ameliyatlardır. Bunun dışındaki ameliyat yöntemleri için çoğu deneme aşamasında kabul edilmektedir ve bazlarını yapmak için Etik Kurulu'ndan ve devletten alınmış özel izinle, hastaya deneme- çalışma ameliyatı olduğunu bildirilerek yapılması gerekmektedir. Sleevegastrektomi ve Bypass ameliyatlarının kimlere yapılacağına dair da çok net kriterleri vardır.

Gençlerde obezite cerrahisi için klinik kılavuzlar 16-18 yaş aralığında da çok ciddi kriterleri zorunlu tutar. Altmışbeş yaştan sonra ameliyatın sağlığa hiçbir katkısı yoktur. Sadece hastanın konforunu artırır. Onsekiz - 65 yaş arasında yapılan obezite cerrahisi sadece görüntü değil, hastanın sağlığını düzeltir. Tek başına yaş kriter değildir. Bir çok etkenleri de göz önünde bulundurmak gereklidir.

Obezitede genetik köken muhakkak etkilidir. Ama özellikle çocuklukta kazanılan yeme alışkanlıkları, çevresel etkenler obezitenin gelişmesinde etkilidir. Günümüzdeki özellikle fastfood tipi beslenme alışkanlıkları ve tembelliğe alıştırılan hayatı obezite için en önemli hazırlayıcı zemindir. İnsanlar doğada var olmak için yaratılmışken apartmanlarda ve arabalarda yaşayarak tembellleşmişlerdir. Harcamayı azaltılıp, alım arttırıldığı için obezite ortaya çıkıyor. Bu nedenle harcamayı artırmak yanı spor yapmak hem obezite tedavisi hem de tedavi sonrası kilonun korunması için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097-1099.
2. Sowemimo OA, Yood SM, Courtney J. Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2007; 3: 73-77.
3. Buchwald H. Consensus conference statement, bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2005; 1: 371-81.
4. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2005; 19: 200-21.

ANEMİLİ ÇOCUK HASTAYA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş, Uz. Dr. Mehtap Ertekin
UÜTF Sabahattin Gazioglu Çocuk Hematoloji Onkoloji ve Kök Hücre Merkezi

Anemi periferik kandaki hemoglobin kitlesinin veya hemoglobin konsantrasyonunun normalin altında bulunmuşudur. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşa göre farklılık göstermesi pediatrik yaş grubunda çok önemlidir. Aneminin varlığı sıkılıkla hastanın hemoglobiniinin yaşa ve cinse özgü normal değerlerle karşılaştırılması ile belirlenir. Genel olarak bakıldığından WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'ya göre çocukluk çağında anemi tanısı için hemoglobin alt sınırı 11g/dl dir.

Yaşa ve Cinse Göre Eritrosit Değerlerinin Ortalaması ve Alt Sınırı (-2 SD)

Yaş	Hb (g/dL)		Htk (%)		KK ($10^{12}/\text{L}$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHCg/dL	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kani	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 K yaş E	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
18-49 K yaş E	14	12	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

ANEMİNİN SINIFLANDIRILMASI

Çocukluk çağı anemileri etyolojilerine, fizyopatolojik özelliklerine göre veya eritrosit büyüklüklerine göre sınıflanabilir.

Tablo 1. Anemilerin Fizyopatolojik Sınıflandırması

I. Etkili eritrosit yapımının yokluğu

1.Kemik iliği yetersizliği

- a)Aplastik anemiler
 - konjenital/edinsel
- b) Eritroid seri aplazisi
 - konjenital:Diamond-Blackfan Sd.,Aase Sd.
edinsel:Çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi
- c) Kemik iliği infiltrasyonu
 - Malignite
 - Osteoporoz
 - Myelofibroz: Kr.böbrek hastalığı,D vit yetersizliği
- d)Pankreatik yetmezlik-kemik iliği hipoplazisi sd.

2. Eritropoetin yapımının azalması

- a) Kr böbrek hastalığı
- b) hipotiroidi,hipopituitarizm
- c) Kr. İnflamasyon
- d) Protein malnutrisyonu
- e) Oksijen afinitesi az Hb mutantları

3. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları

- 1. Sitoplazmik olgunlaşma anomallilikleri
 - a) Demir eksikliği
 - b) Talasemisemi sendromları
 - c) Kurşun zehirlenmesi
 - d) Sideroblastik anemi
- 2. Çekirdek olgunlaşma anomalilikleri
 - a) vit. B12 eksikliği

- b) Folik asit eksikliği
 - c) Tiamine cevaplı megaloblastik anemiler
 - d) Folate metabolizma anormallikleri
 - e) orotik asidüri
3. Primer diseritropoetik anemiler
4. Eritropoetik porfiri

II. Hemolitik Anemiler

- 1. hemoglobin defektleri
- 2. membran defektleri
- 3. enzim defektleri
- 4. otoimmun
- 5. Mekanik hasar:HUS, DIK, TTP
- 6. PNH
- 7. ısiya bağlı
- 8. oksidana bağlı

III. Kan Kaybı

- 1. Akut
- 2. Kronik
 - a) GIS:yapısal defektler
 - b) inek sütüne bağlı hemoglobinopati
 - c) parazitler
 - d) diğer: pulmoner,üriner

Tablo 2- Çocukluk çağı anemilerinin eritrosit büyülüğüne (MCV) göre sınıflaması

I. Mikrositik anemiler

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemi sendromları
- Kronik kurşun zehirlenmesi
- Kronik inflamasyon
- Sideroblastik anemi (nadir)

II. Makrositik anemiler

1. Megaloblastik olan:
 - B12 eksikliği
 - Folik asit eksikliği
 - Herediter orotik asidüri
2. Megaloblastik olmayan:
 - Aplastik anemi
 - Diamond-Blackfan anemisi
 - Hipotiroidi
 - Karaciğer hastalığı
 - Diseritropoetik anemiler

III. Normositik anemiler

1. Konjenital hemolitik anemiler
 - Bazi hemoglobinopatiler
 - Enzim eksiklikleri
 - Eritrosit membran bozuklukları
2. Edinsel hemolitik anemiler
 - Antikora bağlı
 - Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
 - Akut infeksiyona bağlı
 - Akut kan kaybı
 - Kronik böbrek hastalığı

ANEMİ TANISINDA ÖYKÜ

Semptomların ağırlığı ve başlama zamanı

Aneminin en sık görülen semptomları letarji, taşikardi, ve solukluktur. Anemik 1 yaş altı bebekler huzursuzluk, iştahsızlık, emmede azalma, yeterli kilo alamama gibi şikayetler ile gelebilirler. Kronik anemili süt çocuğu ve okul çağındaki hastalar ise kompanse edebilirler ve anlamlı yakınmaları olmayabilir.

Çocukluk çağında bu yakınmalara ilave olarak özellikle dikkat eksikliği, okul başarısında azalma, efor kapasitesinde

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş, Uz. Dr. Mehtap Ertekin

düşüklük, anlama ve algılama güçlüğü gibi yakınmalar görülebilir. Ayrıca daha büyük çocuklarda saç dökülmesi, tırnak yapısında bozulma görülebilir.

Gastrointestinal yoldan kayıp için gayta renginde değişikliği, gaytada kan saptanıp saptanmadığı, barsak hareketlerinin durumu kabızlık veya ishal olup olmadığı sorulmalıdır. Ayrıca ülkemizde ascaris ve oksiyür sıklığı nedeni ile gaytada parazit sorgulanmalı ve araştırılmalıdır.

Adet gören kız çocuklarında menstürel kayıba bağlı anemi görülebilir. Beslenme bozukluklarının da tabloya eklenmesi anemiye katkıda bulunur. Bu nedenle menstürasyonun süresi, kanamanın miktarı, sıklığı ve beslenme öyküsü sorgulanmalıdır.

Diyet öyküsü

Çocuklardaki aneminin en sık nedeni nutrisyonel eksikliklerdir. Bu nedenle diyet öyküsünün doğru ve tam alınması önemlidir. Özellikle anne sütünün kesilip ek gıda geçişin olduğu 6 ay -1 yaş arası dönemdeki hastaların beslenmesi dikkatli sorgulanmalıdır.

Diyetteki demir, folik asit ve vitamin B12 miktarının üzerinde özellikle durulmalıdır. Ne tür yiyeceklerle beslendiği, mama alıyorsa demir içeriğinin yüksek olup olmadığı, tek başına anne sütü ne kadar süre aldığı, ek gıdalara ne zaman başladığı ve gıdaların içeriği sorgulanmalıdır. Ayrıca yenmemesi gereken toprak, buz, kömür gibi madde alma (pika) öyküsü de sorgulanmalıdır.

Doğum öyküsü

Doğum ve neonatal döneme ait detaylı öykü alınmalıdır. Annenin ve bebeğin kan grupları, kan değişimi veya

intrauterin transfüzyon, erken neonatal dönemde anemi varlığı sorgulanmalıdır.

Erken dönemde patolojik sarılık olması ve fototerapi gereksinimi herediter bir hemolitik anemiye işaret edebilir. Doğumdaki gestasyon yaşı önemlidir çünkü prematüre bebekler demir veya vitamin E eksikliğine bağlı olarak anemiye daha erken girebilirler.

Aile öyküsü, ırk ve etnik köken

Ailedede herhangi bir anemi öyküsü olup olmadığı araştırılmalıdır. Hemolitik anemi etyolojisi açısından ikteri, safra taşları ve splenomegalisi olan aile bireyleri saptanmalıdır. İrk ve etnik köken hemoglobinopatiler ve enzim defektlerinin ayırcı tanısını yapmakta önemlidir. Örneğin talasemi sendromları Akdeniz ve Ege bölgesinde daha sık iken Hb S ve C daha çok Hatay ve Adana bölgesinde görülmektedir.

FİZİK BAKI

Genel anemi bulguları cilt,sklera, avuç içleri ve ağız mukozasında solukluk, cilt ve skleralarda ikter, mavi sklera, glossit, stomatit olarak sıralanabilir.

Özellikle beta talasemi major gibi hemoglobinopatisi olan hastalarda erken bebeklik döneminde hepatomegali ve splenomegali görülebilir.

Anemiye bağlı fonksiyonel sistolik üfürüm, taşkardi, nabız basıncında artma, hipotansiyon görülebilir.

İnfant döneminde özellikle vitamin B12 ,folik asit eksikliğine bağlı anemilerde hipotonii, nöromotor gelişme geriliği,konvulsyon görülebilir.

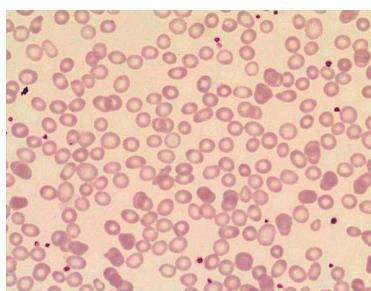
Daha büyük çocuklarda ise vitamin B12 ,folik asit eksikliğine bağlı anemilerde titreşim-pozisyon duyusu kaybı,romberg testi pozitifliği,periferik nöropati saptanabilir.

Talasemi majör gibi herediter hemolitik anemilerde frontal kemiklerde bombeleşme,zigomatik ve maksiller kemiklerde belirginleşme saptanabilir.

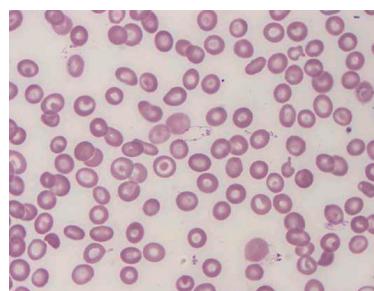
Konjenital kemik iliği yetmezliği olan hastalarda (Fankoni anemisi, Diamond Blackfan anemisi gibi) ciltte hiperpigmentasyon,mikrokornea,tenar hipoplazi, mikrosefali,baş parmak ve radius yokluğu saptanabilir.

LABORATUVAR

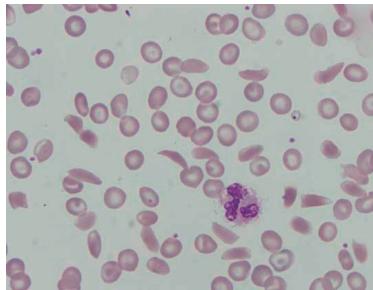
Laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, eritrosit indeksleri ,retikuloist sayısı ile periferik yaymasının incelenmesi en öncelikli olanlardır. Böylece aneminin hipokrom veya normokrom, mikrositer, normositer veya makrositer oluşumunun yanısıra eritrositlerin sfer hücresi, orak hücre, target hücre gibi özel morfolojileri saptanabilir. Periferik kandaki retikulosit sayısında hemolitik anemilerin ayırıcı tanısı için önemlidir.



Şekil 1-Demir eksikliği anemisi periferik yayması
Hipokromi, polikromazi, micrositoz mevcut

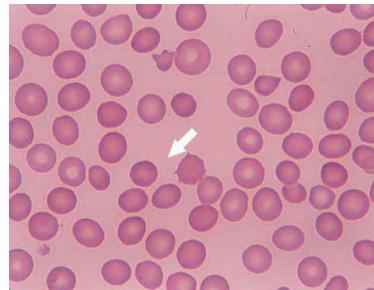


Şekil 2: Talasemi majör periferik yayması
Mikrositoz, anizositoz, target hücreleri mevcut



Şekil 3: Orak hücreli anemi yayması

Orak şeklinde eritrositler mevcut



Şekil 4: Herediter sferositoz peiferik yayması

Santral solukluğu olmayan küre şeklinde sfer hücreleri mevcut

Tüm dünyada ve ülkemizde çocukluk çağının anemilerine bakıldığından en sık görülen nutritiyonel anemiler olup, bunlar içinde en sık olan demir eksikliği anemisidir.

Demir eksikliği Anemisi

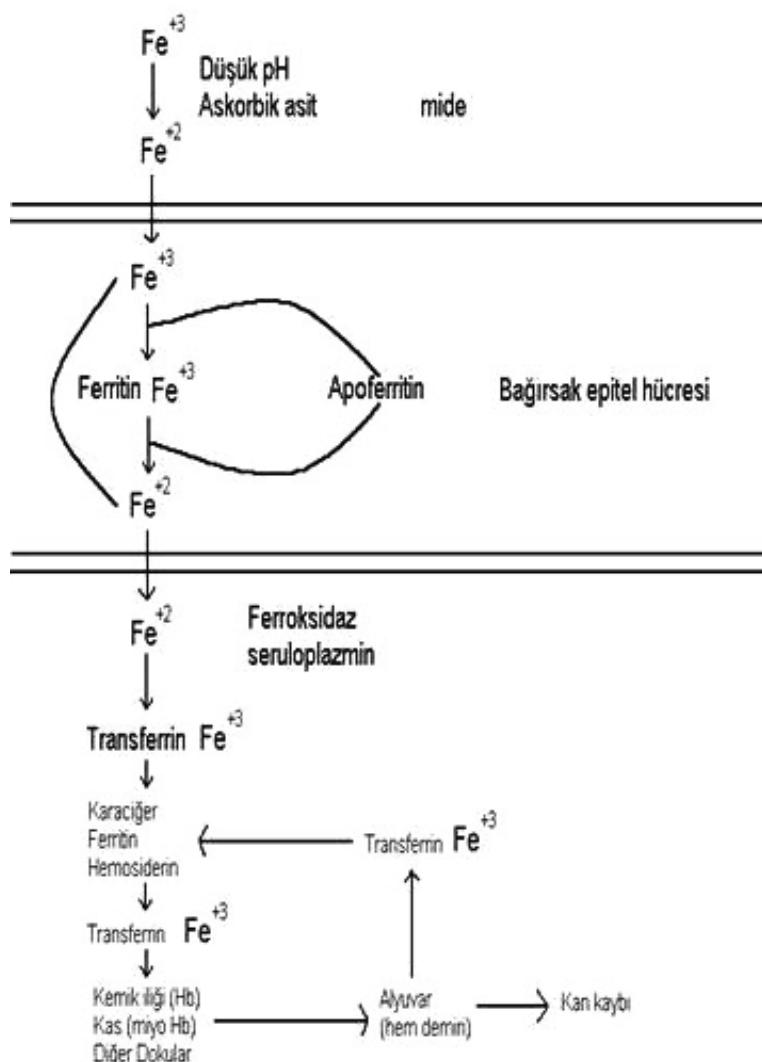
Demir eksikliği anemisi; kemik iliğinde eritropoezin sürdürülmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır.

Demir eksikliği anemisi, en sık hayatın ilk 2 yılında özellikle 6-24. aylar arasında görülür. Ergenlik çağının, her iki cinsteki demir gereksiniminin artmasına bağlı olarak demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bir başka dönemdir. Genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlik esas nedenidir.

Dünya sağlık örgütünün araştırmasına göre demir eksikliği bebeklerin %20-25'ini, 4 yaşına kadar olan çocukların %43'ünü ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir.

Demir, oksijen taşınması ve kullanılmasında işlev gösteren hem proteinlerinin üretimi için gereklidir. Demir, ferröz ve ferrik hal arasında birbirine dönüşme özelliği nedeni ile oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder.

Şekil 5: Demir metabolizması



*Midenin asidik ortamında Fe+3 Fe+2 ye indirgenir.
Serbestleşen Fe+2 mitokondriye taşınır ve hem
biyosentezinde kullanılır.

Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

En sık kullanılan tedavi biçimi günde 4-6 mg/kg elementer demirin oral olarak, yemeklerden en az yarım saat önce alınmasıdır. İki yaştan küçük bebeklere sabah kahvaltısından yarım saat önce tek doz olarak verildiğinde iyi tolere edildiği bildirilmektedir.

İki yaşından büyük çocuklarda 2-3 doz biçiminde yemeklerden önce verilmesi önerilmektedir. Ferröz sülfat en sık kullanılan demir formu olmakla birlikte gastrointestinal sistem üzerine yaptığı yan etkileri nedeniyle diğer ferröz tuzlar da seçilebilmektedir .

Ağızdan demir tedavisi her zaman ilk seçenekdir. Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya tolerasyon güçlüğü varsa, demir emiliminde sorun varsa, devamlı kan kaybı mevcutsa parenteral demir tedavisi verilir. Demirin intramusküller kullanımı kesinlikle önerilmez. Uygulandığı bölgede doku nekrozu ve sonrasında yumuşak doku sarkomları gelişme riski vardır.

Demirin emiliminin hızı aneminin ağırlığına da bağlıdır. Tedavinin ilk ayında özellikle en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bir aylık tedavi sonucunda hemoglobinde 1 g/dl'lik artış sağlanmışsa üç-dört ay daha sürdürülerek demir depoları doldurulmalıdır. Anemi, mikrositoz, ortalama 3 ayda düzelmektedir. Hemoglobin ve eritrosit indeksleri normale geldikten sonra; 6 ay ile 1 yıl boyunca ,özellikle hasta hızlı büyümeye döneminde ise bu dönem süresince 1-2 mg/kg olarak idame dozundan demir tedavisine devam edilir.

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş, Uz. Dr. Mehtap Ertekin

Demir eksikliği anemisinin yeniden gelişmemesi için sadece demir tedavisi yeterli değildir.

Nedene yönelik önlemler alınmalı, demirden zengin besinlerin kullanılması, demir emilimini bozan çay, gazlı içecekler ve kepekli gıdaların demir preparatları ile birlikte alınmaması, C vitamininden zengin portakal suyu gibi emilimi artıracı besinlerle verilmesi sağlanmalıdır. Özellikle annelere mutlaka beslenme eğitimi verilmelidir.

Demir Eksikliği Anemisinden Korunma

Demir eksikliği, Türkiye'de anemi nedenleri arasında halen en sık görüleni olması sebebiyle, toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur.

Yaşamın ilk altı ayında demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biri demir depolarının yetersiz olmasıdır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin demir depoları term doğan bebeklerden daha düşük, büyümeleri ise daha hızlıdır.

Demir depoları erken tükeneceği için bu bebeklerde anne sütüyle beslenmeye 2. ya da 3. ayda 1-2 mg/kg/gün demir eklenmelidir. Miadında doğan bebeklere 4/aydan sonra eklenmelidir. Ek gıdalara başlandığında ise kesinlikle demir yönünden zengin besinler verilmelidir. 1 yaşına kadar proflaksi devam etmeli sonrasında tam kan sayımına bakılarak hemoglobin düzeyine göre tedavisi tekrar düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Erduran E, Özbek N, Koç A.
Anemilerin tanısı ve sınıflaması. Editörler: Anak S,

Anemili Çocuk Hastaya Yaklaşım

- Aydoğan G, Çetin M ve ark. Pediatrik Hematoloji. 1. Baskı; 2011. s177-180.
2. Lanskovsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: P. Lanskovsky (ed). Manual of pediatric hematology and oncol, 5th ed, Academic Press, London, 2011:1-86.
 3. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu, 2011.
 4. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LENFADENOMEGLİLER

Prof. Dr. Birol Baytan

UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Hematoloji Bilim Dalı

Lenf bezleri: Lenfatik yollar boyunca yer alırlar. Fasulye şeklinde olup morfolojik olarak korteks, parakortikal alan ve medulla bölgelerine ayrılır.

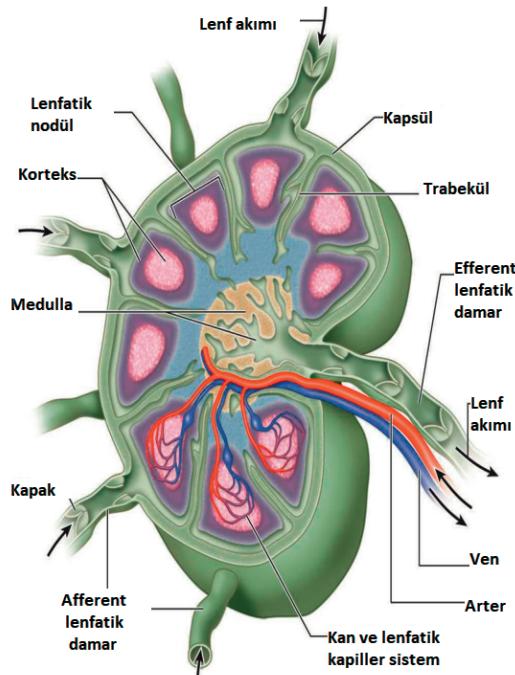
Afferent lenfatikler subkapsüler sinüsten girer, hilustan efferent lenfatik yollar çıkar. Lenfositler parakortekste bulunan yüksek endotelyal venülden lenf bezine girip çıkarlar (1). Vücutta yaklaşık 600 kadar lenf nodu bulunur.

Kortekste iki tip follikül vardır. Birincil folliküllerde olgun B lenfositleri istirahat halindedir. İkincil folliküller doğumda yoktur, yineleyen antijenik uyarılar sonucu immün yanıt burada gelişir.

Parakorteks korteks ve medulla arasında yer alır ve T lenfositlerinden ve antijen sunan ara hücrelerden zengindir.

Medullada olgun T ve B lenfositleri ve makrofajlar bulunur (Şekil 1).

Çocukluk Çağında Lenfadenomegaliler



Şekil 1: Lenf bezinin yapısı.

Yenidoğan döneminde belli belirsiz olan lenf nodlarının boyutları yaşa, nodun lokalizasyonuna ve bireyin immunolojik yapısına göre değişmektedir. Lenf bezleri 8-12 yaş civarında maksimum "total lenf nodu kitlesi"ne ulaşır ve adolesan dönemden sonra lenf nodu atrofisi başlar. Çocukluk çağında supraklavikuler bölgede 0.3 cm, aksiller bölgede 0.5 cm, servikal bölgede 1 cm, inguinal bölgede ise 1.5 cm büyüğünde kadar olan lenf nodları genellikle patolojik olarak kabul edilmez (1-3).

Lenfadenomegali (LAM)

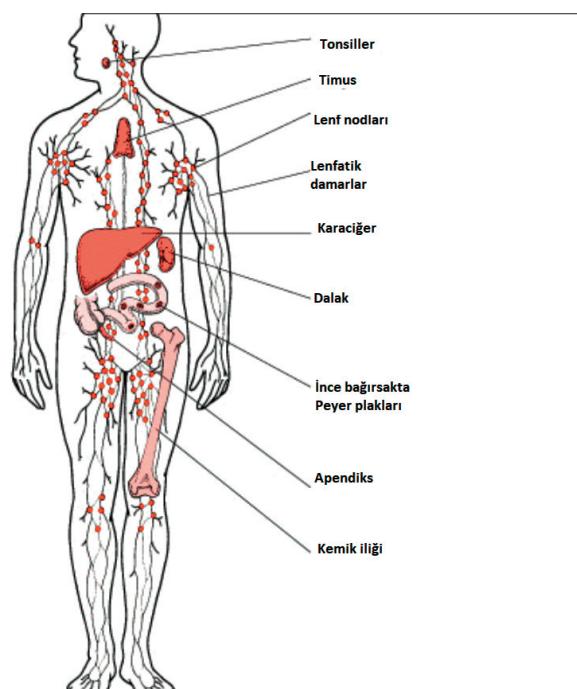
Tanım: Lenf bezinin patolojik büyümесindir. Çocuklarda lenf bezleri kolaylıkla ele gelir. Çünkü erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda lenf bezlerinin çeşitli uyarılara

hızlı ve etkin cevap verdiği gözlenmiştir. Sağlıklı çocuklarda ve hatta yenidoğanlarda bile küçük lenf bezleri ele gelebilir.

Patogenez: lenf bezi büyümeleri çeşitli mekanizmalar sonucu ortaya çıkabilir.

1. Antijenik uyarı,
2. Lenf bezi hücrelerinin malign transformasyonu,
3. Nötrofil veya malign hücre birikimi,
4. Yabancı madde birikimi,
5. Yerel sitokin salınımı sonucu vasküler genişleme ve ödem,
6. Doku nekrozu ve abseleşme sonucu lenf bezleri büyüyebilir.

Genel olarak lenf nodlarının yerlesimi ve lenfatik sistem Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Lenfatik sistem

Çocukluk Çağında Lenfadenomegaliler

Epidemiyolojik çalışmalarдан birinde genel popülasyonda her yıl açıklanamayan LAM sıklığı % 6 bulunmuştur. Bir çalışmada 2556 hastada açıklanamayan LAM saptanmış ve bunların 256'sı (%10) ilgili uzman hekime gönderilmiş ve bunlarında 82'inden (%3.2) biyopsi alınmış ve ancak 29'unda (%1.1) malign bir hastalık saptanmıştır. Bu derece düşük prevalans diğer başka çalışmalar da saptanmıştır. Genel olarak 40 yaşıının üstü hastada açıklanamayan bir LAM'de kanser riski %4 iken 40 yaşıının altında bir hastada bu risk %0.4'e kadar düşmektedir. Irklar ve cinsiyetler arası fark bulunmamıştır (3-5).

Sebebi belirlemek için lenf nodunun büyüklüğü, sayısı, yeri, çevre doku ile ilişkisi, nodun kıvamı, hastanın yaşı ve beraberindeki diğer klinik semptomlar ile lenfadenopatinin boyutunun değişkenlik gösterip göstermemesinin değerlendirilmesi gereklidir.

Lenfadenomegaliye Tanısal Yaklaşım

Lenfadenomegalilerin değerlendirilmesi için tanısal yaklaşımın esası dikkatli bir öykü alma ve fizik muayeneden geçmektedir. Böylece çoğu vakalarda lenfadenomegali nedeni ileri araştırma yapılmadan saptanabilir. LAM nin ayırcı tanısı için şu klinik bulgulara dikkat edilmelidir: 1) Hastanın yaşı, 2) Lenf nodunun boyutu, 3) Lenf nodunun yerleşimi, 4) Lenf nodunun muayene bulguları, 5) Yaygın veya lokalize olması ve 6) Eşlik eden klinik durumlar (3, 4).

Öykü ve fizik muayene ile mutlaka belirlenmesi gereken hususlar şunlardır;

1. Hastanın yaşı: Yenidoğanda genellikle lenf nodu ele gelmez. Erken çocukluk çağında servikal, aksiller ve inguinal bölgede hareketli küçük lenf nodu genellikle normaldir. 5 yaş altında çocukların yapılan bir çalışmada sağlıklı dönemde rutin yapılan muayenede %44 lenf nodu

saptanırken, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan aynı yaşı grubunda ki çocuklarda %64 lenf nodu palp edilmiştir.

2. Lenf nodunun boyutu: süt çocukluğu ve sonrasında genellikle servikal lenf nodu 1-1,5 cm üstü, aksiller 1 cm üstü, inguinal 1,5 cm üstü, abdominal 1,5-2 cm üstü ve mediastinal 1-1,5 cm üstü lenf adenomegali kabul edilir. Çocuklarda 2 cm'den büyük lenf nodlarının granülamatöz hastalık (tüberküloz), ya da kanser tanısı için anlamlı olduğu düşünülmektedir.

3. Epitroclear nodlar için 0,5 cm'den büyük olması veya supraklavikular LAM her zaman şüphelidir.

4. Lenf nodunun muayene bulguları:

a. Enfeksiyon bulgusu (ağrı, kızarıklık, ısı artışı, fluktuasyon, fistulizasyon gibi bulgular enfeksiyonu düşündürür).



Şekil 3: Enfekte lenf nodu.

- Bölgesel enfeksiyon bulgusu (Ciltte yara, travma vb).
- Büyüme hızı (Akut, kronik).
- Çevresiyle ilişkisi; yapışık, hareketli?

Çocukluk Çağında Lenfadenomegaliler

- Lenfadenopatiye neden olacak bir ilaç kullanmakta mıdır?
(Tablo 1)

Tablo 1: LAM yol açan ilaçlar

İLAÇLAR

Allopurinol	Penislin
Atenolol	Fenitoin
Kaptopril	Kinidin
Karbamazepin	Sülfonamid
Sefalosporinler	INAH
Hidralazin	Primetamin

- Lenf nodu fistülize mi?



Şekil 5: Fistülze lenf nodu

5. LAM bölgesel mi, yaygın mı?



Şekil 4: Boyunda yaygın lenf nodları

6. Sistemik bulgu varlığı (Ateş, zayıflama, gece terlemesi, anemi, döküntü, organomegali gibi bulgular maligniteyi düşündürür).

Fizik Muayene

Lenfadenopati muayene edildiğinde eğer lokalize ise klinisyen lenf nodunun direne olduğu yerdeki deri lezyonları, enfeksiyon ve tümörleri gözden geçirmelidir. Muayenin önemli bir noktası yaygın LAM olup olmadığıının saptanmasıdır.

Fizik muayene ile bir lenf nodu palpe edilmiş ise şu özelliklere dikkat edilmeli:

- 1) Ağrı ve hassasiyet:** Bir lenf nodunun büyülüüğü hızla artarsa kapsül gerilir ve ağrıya neden olur. Ağrı genellikle bir enflamatuar süreç ve süpürasyonun bir sonucu olmasına rağmen, nadiren malign bir lenf nodunun nekrotik merkezinin içine kanamadan da kaynaklanabilir.
- 2) Kıvam:** Sert nodlar tipik olarak metastatik kanser bulgusu olabilir. Lastik kıvamında nodlar lenfomayı düşündürür. Daha yumuşak nodlar ise enfeksiyon veya enflamatuar durumları gösterir.

3) Yer: Lokalize adenopatinin anatomik yeri bazen ayırcı tanıda çok yardımcı olmaktadır. Örneğin kedi tırmığı hastalığı tipik olarak servikal ve aksiller LAP yaparken supraklavikuler lenfadenopati özellikle 40 yaşın üzerindeki olgularda %90, 40 yaş altında ise %25 malignite riski taşıır.

Yerleşim yeri, direne edilen bölgeler Tablo 3'de verilmiştir. Yaygın LAM'lı olgularda fizik muayene sistemik bir hastalığın bulgularını araştırmaya yönelik olmalıdır (tablo 4). Hastada splenomegali ve LAM'in beraber olması enfeksiyoz mononükleoz, lösemi, lenfoma veya sarkoidozu akla getirebilir (5, 6).

Tablo 3: Lenf nodları ve drenaj bölgeleri

Servikal	Dış kulak, larinks, parotid, kafa ve yüzün yüzeyel dokuları, tiroid, dil, trakea
Submandibular Submental	Bukkal mukoza, dış etleri, dişler, dil
Preauriküler	Yanak, konjonktivalar, göz kapağı, temporal kafa derisi
Oksipital	Arka kafa derisi
Supraklaviküler	Abdomen, kollar, kafa, akciğerler, mediastinum, boyun, yüzeyel toraks
Mediastinal	Toraks organları
Aksiller	Kol, göğüs, göğüs duvarı, el, üst ve yan abdominal duvarlar
Epitroclear	Ön kol, el
Abdominal/pelvik	Abdomen, alt ekstremité, pelvik organlar
İliak	Mesane, alt abdomen, genital bölgenin bir kısmı, üretra
İnguinal	Gluteal bölge, alt anal kanal, alt ekstremité, perine, skrotum, penis, alt abdominal cilt, vulva ve vajen
Popliteal	Diz eklemi, bacak ve ayak derisi

Tablo 4: Yaygın LAM nedenleri

Enfeksiyonlar	CMV, EBV, histoplazmozis, tüberküloz, rubeola, rubella, toksoplazmozis, tifo, sifiliz, veba, HIV, HTLV
Otoimmün hastalıklar	SLE, dermatomiyozit, romatoid artrit
Depo hastalıkları	Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı
Maligniteler	Histiositik bozukluklar, Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfoma, lenfoproliferatif hastalık, transplantasyon sonrası lenfoproliferasyon) Metastatik (Lösemi, nöroblastom, rabdomiyosarkom)
İlaç reaksiyonları-Aşilar	Su çiçeği- BCG aşısı
Endokrin sebepler	Hipertiroidi, addison hastalığı
Diger	Castleman hastalığı, sarkoidoz, serum hastalığı

Laboratuvar

Lenfadenopatili çocuğun tanısında gereksiz tetkik isteyerek zaman ve para kaybına yol açmamak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene eşliğinde her vaka ayrı değerlendirilmeli ve buna göre testlerin istenilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

Genel olarak; tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, idrar analizi, LDH, kalsiyum, fosfor, ürik asit, PPD, iğne aspirasyonu, serolojik testler (Epstein-Barr virus, CMV, Toxoplasma, HIV vb), görüntüleme tetkikleri (direk göğüs

grafisi, ultrason, BT, vb) ve eksizyonal biyopsi başlıca yararlanılan yöntemlerdir (7).

Ultrasonografi: Ultrasonografide lenf bezinin uzun aksının, kısa aksa olan oranına bakılır. Bu oran 2'nin altında ise malignite yönünden patolojik kabul edilmelidir. Yani malign hücre infiltrasyonlarında lenf bezinin fizyolojik olan ovoid yapısı kaybolur. Bu bulgunun malignite tanısında sensitivitesi %85, spesifisitesi de %61 düzeyindedir.

Hiler ekojenite kaybı diğer önemli bir bulgudur. Bunun sensitivitesi %94, spesifisitesi %37 düzeyindedir. Hiler vaskülarite kaybı, heterojen, kaotik bir vasküler yapı malignite lehinedir (Tablo 5).

Bütün ultrasonografi sonuçlarında unutulmamalıdır ki bu incelemeyi yapan kişinin bu konudaki deneyimi büyük önem taşır (8, 9).

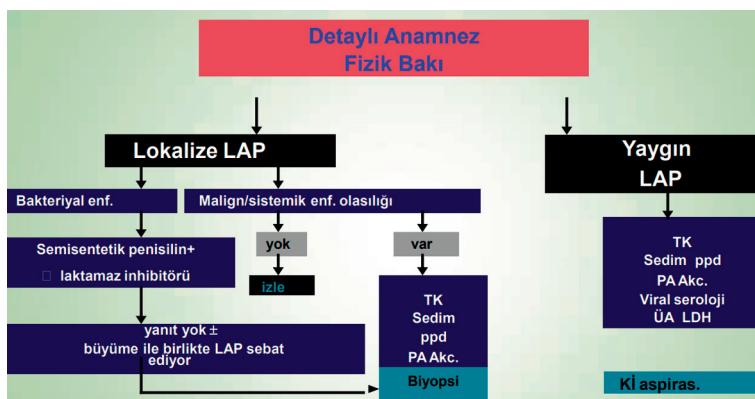
Tablo 5: LAM nin ultrasonografi ve Doppler ultarasonografi bulguları

US	Doppler US
Nodal büyümeye	Subkapsüler damarlanması
Oval yapının bozulması	Hiler vaskülaritenin yer değiştirmesi
Hilus kaybı ya da eksantrik yerleşim	Damlarda segmentasyon bozulması
Hipoekoik parankim (nekroz)	Nodal damarlarda kompresyona sekonder artmış pulsatilit ve artmış direnç
Pake oluşturma	

Ayrıcı Tanı: Konjenital malformasyonlar; Genellikle ağrısız, doğumdan itibaren veya kısa süre sonra ortaya çıkar (8)

Tablo 6: LAM ile ayrıcı tanı

Yenidogan-süt çocukluğu	Tüm yaşlarda
Brankial yarık kisti	Teratom
Servikal kosta	Nörofibrom
Neonatal tortikollis	Hemanjiom
Tiroglossal kist	Guatr
Kistik higroma	



Şekil 5: LAM yaklaşım

Lenf nodu biyopsisi: Eksizyonel biyopsi tercih edilir En büyük lenf nodu seçilir En son gelişen lenf nodu çıkarılmalı mümkün olduğunca kapsül korunmalı ve lenf nodu parçalanmamalı. Gerekliyse kültürler alınmalıdır. Patoloji merkezi deneyimli ve donanımlı olmalıdır (10).

Biyopsi Endikasyonları:

- Lenf nodu büyümesi 2 haftadan uzun süre devam ediyorsa
- 4-6 haftada küçülme yoksa
- Supraklavikuler LAP
- Mediastinal kitle
- Anormal klinik bulguların varlığı (Zayıflama, ateş, gece terlemesi, organomegalii)

KAYNAKLAR

1. Darne S, Rajda T. Cervical Lymphadenopathy in Children-A Clinical Approach. International Journal of Contemporary Medical Research: 3; 4: 2016. P: 50.43
2. Sahai S. Lymphadenopathy. Pediatrics in Review Vol.34: 2013. P:220-231.
3. H K Darnal, N Karim, K Kamini, F Path, MRC Path, K Angela. The Profile of Lymphadenopathy in Adults and Children. Med J MalaYSia Vol 60 No 5; 2005 p:590-597
4. R. Gosche, L Vick. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Seminars in Pediatric Surgery (2006) 15, 99-106
5. A. Whalen-Browne, M Lewis www.pedscases.com/sites/default/files/Lymphadenopathy%20.pdf February 15, 2017.
6. David King, Jagadeesh Ramachandra, Daniel Yeomanson. Lymphadenopathy in children: refer or reassure? Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014 99: 101-110
7. Hashem E. Aqrabawi, Ahmad F. Abu- Zeid, Muna M. Dahabreh, Khalid M. Amro. Cervical Lymphadenopathy in Children: A Diagnostic Approach. Journal Of The Royal Medical Services Vol. 18 No. 2 June 2011
8. Kristi Chang. Approach to Masses of the Head and Neck. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. <https://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1024&context=fmrc>
9. R A Khan, S Wahab, R. S. Chana, S. Naseem, S. Siddique. Children with significant cervical lymphadenopathy: clinicopathological analysis and role of fine-needle aspiration in Indian setup. Jornal de Pediatria - Vol. 84, No. 5, 2008.
10. Gwili N, Abdel-Hadi M, Nour-Eldin A, Hassab H, Saad ElDin Y, Fadel S, Mashali N. Lymphadenopathy in a

Prof. Dr. Birol Baytan

Series of Egyptian Pediatric Patients and the Role of
Pathology in the Diagnostic Workup. Pediatr Dev Pathol.
2014

KOLOREKTAL KANSER

Doç. Dr. Ersin Öztürk

Genel Cerrahi Uzmanı

Kalın bağırsak vücudumuzda ince bağırsaktan sonra bulunan yaklaşık 1,5-2 m uzunluğunda içi boşluklu bir organdır. Temel görevi mide, ince bağırsak, pankreas ve safra kesesinden gelen günlük 2 litre civarındaki su, besin artıkları ve vücut salgılarından zengin bağırsak içeriğindeki suyu ve molekülleri emmek, sonrasında geri kalan posadan dışkı oluşturmak ve bunun dışarıya atılımını kontrol etmektir.

Kalın bağırsağın tip dünyasındaki ismi "kolon" olup son 25-30 cm'e rektum denmektedir. Dışkılama kontrolü temel olarak rektum ve anüs (makat)'ün görevi iken, kolonun sağ yarısı emilimden sol yarısı dışkı oluşumundan sorumludur. Kalın bağırsağın tamamının bile çıkarılması ciddi bir sağlık problemine yol açmazken, ince bağırsaklar çok değerlidir ve yarısından fazlasının çıkarılması hayatı çok zor hale getirir.

Kalın bağırsağın farklı hastalıkları olsa da ülkemizde en çok kanserleri görülür ve hastaların bir genel cerrahi uzmanına başvurmasına en sık neden olan sebep kalın bağırsağın kanseridir. Ayrıca tüm dünyada da kalın bağırsak kanseri tüm kanser türleri içinde en sık görülen 2. kanser türüdür.

Kanserden ölümlerin başlıca sebeplerindendir. Sıklıkla ileri yaşta özellikle de 40 yaşından sonra görülür. Görülme riski her 10 yılda bir 2 katına çıkar. Herhangi bir insanın özellikle başka bir durumu yoksa ömür boyu kalın bağırsak kanserine yakalanma şansı %4-5 civarındadır. Eğer ailede kalın bağırsak kanseri varsa veya kalıtımalı kanser sendromu olan bir aile mensubu olunması halinde veya kalın bağırsak polibi veya inflamatuar bağırsak hastlığı (en az 15-20 yıldır) öyküsü varsa kolorektal kansere yakalanma riski normalden fazladır. Bunlar yoksa bile 50 yaşından sonra mutlaka kalın bağırsak taraması yapılması önerilmektedir.

Kalın bağırsak kanserine tam olarak neden olan olay net olmasa da özellikle mangalda kömür ateşinde pişirilmiş yağlı etlerin (kebab!) kanser oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Aynı besinler ince bağırsaklarda sıkıntı yaratmaktadır. Bunun sebebi ise ince bağırsaklarda besin geçişinin çok hızlı olmasıdır. Besinler ince bağırsaktan dakikalar içinde geçer. Halbuki kalın bağırsakta özellikle emilim olduğu için besin geçışı yavaştır bu da kansere neden olan moleküllerin bağırsakta hastalık yapmak için yeterli süre kalmasına yol açmaktadır.

Peki bir insan ne zaman kalın bağırsak kanserinden şüphelenmelidir. Kanserin kalın bağırsakta yerleşim yerine göre vereceği işaretler farklı olacaktır. Sağ tarafta kalın bağırsak geniştir burada yerleşmiş bir kanserin en önemli bulgusu başka bir sebep yokken ortaya çıkan anemi yani **KANSIZLIKTIR**. Özellikle de erkeklerde kan değerlerinin normalden düşük olması durumunda akla ilk kalın bağırsak kanseri gelmelidir. Sigara içen insanlarda kan değerlerinin normalin üzerinde olması beklenir. Sigara içen bir bireyde kan değerinin alt sınıra yakın olması bile şüpheli bir durum olarak ele alınmalıdır.

Sol taraf kanserleri ise kendini daha çok dışkılama

alışkanlıklarında değişiklik olarak belli eder. Her insanın bir dışkılama alışkanlığı vardır, ek herhangi bir tedavi kullanmadan bunun dışına çıkan her türlü değişiklik, mesela kabızlık çeken birinin normal dışkılamaya başlaması veya sık veya yumuşak dışkılaması veya sık çıkan birinin seyrek çıkmaya başlaması hepsi dışkılama alışkanlıklarında değişiklidir. İkinci en sık bulgu makattan kanamadır. Sol taraf kanserlerinde kanama daha çok pihtılı ve koyudur.

Parlak, kırmızı kan genellikle kanser bulgusu olmayıp, makat çatlağı (fissür) bulgusudur. Kırmızı ve pihtılı kanama ise rektum kanseri bulgusudur. Sık dışkılama ihtiyacı, dışkılama sonrası bitmemiş hissi de önemli bir rektum kanseri habercisidir. Ancak bu şikayet hemoroidal hastalık (basur) bulgusu olabileceğinden bir çok kanser vakası hemoroide sanılıp tedavi edilmektedir. Özellikle 50 yaştan sonra hemoroidal hastalık bile varsa aksi ispat edilene kadar kanser gibi davranışın gereklidir.

Peki kalın bağırsak kanseri nasıl tedavi edilir? Tedavi başarısı nedir? Kalın bağırsak kanserinin temel tedavisi cerrahıdır ve başarı oranları gerçekten çok yüksektir. Alanında uzmanlaşmış bir cerrahi ekip tarafından yapılan ameliyat bu hastalığı tedavisindeki en önemli parçadır. Kanserin evresine bağlı olarak kolon kanserinde kemoterapi, rektum kanserinde ise radyokemoterapi verilebilir. Bazen bu ek tedavilerin ameliyat öncesi verilmesi gereklidir. Ancak tekrar vurgulamak gereklidir ki bu hastalığın etkin ve başarılı bir tedavisi vardır ve bu tedavinin temel parçası işin ehli biri tarafından yapılan ameliyatdır. Dünyada birçok çalışma kolorektal cerrahlarla genel cerrahların yaptığı ameliyatlar arasında ciddi tedavi başarısı farkı olduğunu göstermektedir. Kanser kendine geçebilen bir hastalık değildir. Kalın bağırsak kanserinde tedavi sonrası %60 hastada tam iyileşme sağlanabilir. En az %70-80 hastada da hastalık kontrol altına alınır. Evresi ne olursa olsun kalın bağırsak kanserinin cerrahi

Doç. Dr. Ersin Öztürk

tedavisinin uygun bir şekilde yapılması halinde hastaları sağlıklı ve kaliteli bir yaşam beklemektedir.

KAYNAKLAR

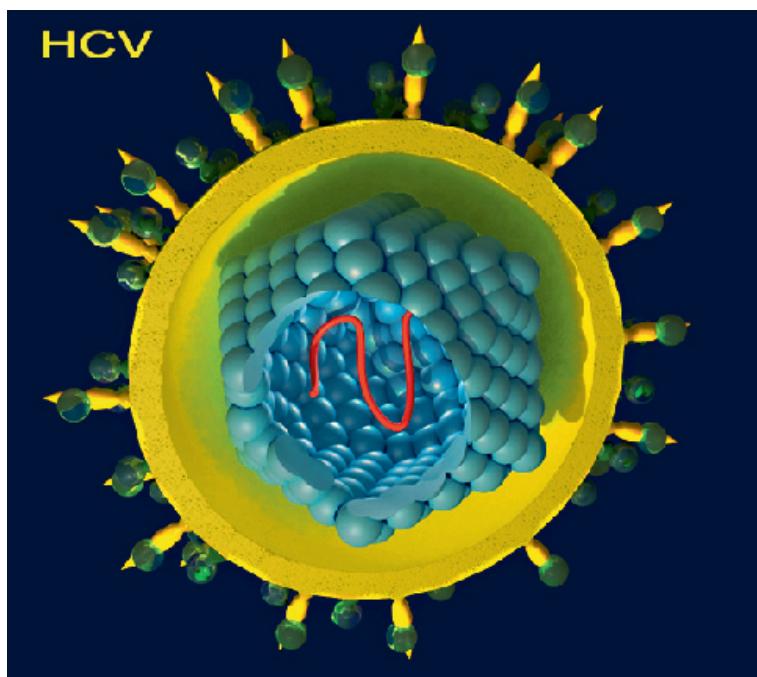
1. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):3039-45.
2. Esteva M, Leiva A, Ramos M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013 Feb 23;13(1):87.
3. Jullumstrø E, Lydersen S, Møller B, Dahl O, Edna TH. Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45(13):2383-90.
4. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Milne BJ, Price AB. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg.* 1981 Dec;68(12):846-9.
5. Olsson L, Bergqvist L, Ekbom A. Symptom duration versus survival in non-emergency colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Mar;39(3):252-8.

KRONİK HEPATİT C'DE TEDAVİ

Prof. Dr. Reşit Mıstık

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

İzole edilmeden antijenleri klonlanarak keşfedilen ilk virüs olan hepatit C virüsü (HCV) Flavivirideae ailesinden, Hepacivirus genusunda, zarflı, genomu 9600 bp uzunlığında tek sarmallı ve pozitif polariteli bir RNA virüsüdür (Şekil-1).



Genumu bir kor (C) iki zarf (E1 ve E2) ve yapısal olmayan (NS) 1 den 5 e kadar sıralanan HCV'nün proteinlerini ve enzimlerini kodlayan gen bölgelerine sahiptir. Bu gen bölgeleri tek bir ORF (open reading frame)'i kodlar. NS2 ve NS3'ün amino uçları bir çok ekten proteinlerinin kesilmesinden sorumlu olan proteaz aktivitelerini kodlar. Proteazlar ORF (poliproteini) parçalayarak yapısal veya aksesuar proteinlere ayırır. NS3; serin proteaz ve helikaz etkisi olan bifonksiyonel bir enzimi kodlar. Helikaz viral RNA replikasyonuna destek olur. Proteaz; NS3-4A, NS4A-4B, NS4B-5A, NS5A-5B arası bölünmeleri sağlar. NS4A, NS3 proteaz enziminin kofaktörüdür ve NS3/4A kompleksinin oluşumunu sağlar (1, 2). Bu enzimlerin fonksiyonlarını inhibe eden araştırılan veya kullanıma giren birçok ilaç vardır.

Genom dizi analizi ile virüslerin belli gruplar içinde toplandığı görülmüş ve bunlara göre genotipler belirlenmiş olup 7 ana genotip (1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7) en az 67 alittipi –subtip-(1a, 1b, 2a, 4a v.b.) belirlenmiştir (2). Genotipler arasında dizi benzerliği %55-72, alittipler arasında bu benzerlik %75-85 arasındadır.

Epidemiyoloji

Temel olarak parenteral yolla bulaşır. Cinsel ve perinatal geçiş ihmali edilecek düzeydedir. Ancak potansiyel bir risk vardır. Hepatit B virüsüne göre enfeksiyözitesi daha düşüktür. Dünya nüfusunun % 2-2.5 (130-150 milyon) enfekte olup; Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerikada %0.2, Avustralya'da %1-1.5, Brezilya, bazı diğer Güney Amerika ülkelerinde ve Mısır'da >% 10 üzerinde bir prevalansı vardır (1, 3).

Ülkemizde yaygınlığı; kan donör, toplum taraması ve risk gruplarında araştırılmıştır (Tablo-1).

Kronik Hepatit C'de Tedavi

Tablo-1. Kan Donörlerinde Anti-HCV Pozitiflik Oranları

Yıl	Kaynak	Sayı	% Pozitif
2012-2014	4	4718231	0.019 RIBA (+doğrulanmış)
2012-2017	5	1.747.939	0.26 (31 kan donör çalışması)
1991-1999	6	342.619	0.6,
2000-2006	6		0.54
2006-2012	6	4842347	0.3

Toplum taramaları ve Kızılay dışı kan donör taramalarında Kızılay'ın bildirdiği oranlardan 10 kat daha yüksek oranlar bildirilmiştir.

Tablo-1 incelendiğinde son yıllara gelindiğçe prevalansının azaldığı da görülmektedir.

Toplum taramalarından VHSD'nin taramasında %0.7 ve TKAD'nin çalışmasında %0,95 oranında anti-HCV pozitif bulunmuştur (7, 8).

Risk gruplarından; hemodialize giren 33596 olguda % 8.5, periton diyaliz yapan 3551 olguda % 4.8, böbrek transplantı olan 5209 olguda %8.4 olarak bildirilmiştir (9).

Hepatosellüler kanser (HSK) ile HCV arasındaki ilişki de bilinmektedir. Türkiye'de çok merkezli bir çalışmaya göre HSK'i olan 963 olgunun % 16.5 'unda anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir (10).

Genotiplerin Dünya ve Türkiye'deki dağılımında en sık genotip 1 olduğu görülür (Tablo-2 ve Tablo-3) (1,2, 6).

Tablo-2. Hepatit C Virüsünün Genotipleri ve Görüldüğü Yerler (1, 2)

- Genotip 1 - Türkiye, Batı Avrupa , Amerika ve Güney Asya'da 1b subtipi Türkiye'de en sık saptanan tip
- Genotip 2- Tüm Dünya'da , kaynağı batı ve orta Afrika
- Genotip 3- Hindistan, Pakistan,Avustralya İskoçyada ve i.v. madde bağımlıları
- Genotip 4- Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da (özellikle Mısır'da),
- Genotip 5- Güney Afrika ve Güneydoğu Asya (Hong Kong)
- Genotip 6- Hong Kong ağırlıklı
- Genotip 7- Orta Afrika

Tablo-3. Türkiye'de HCV'nün Genotip Dağılımı (6)

Yıl	Toplam Sayı	Sayı	%	Genotip
1994-2004	902	855	94.8	1
		25	2.8	2
		4	0.4	3
		10	1.1	4
		8	0.9	Karışık
2005-2011	1536	1392	90.6	1
		27	1.8	2
		23	1.5	3
		78	5.1	4
		16	1.0	Karışık

(Genotipler Türkiye Veri Derlemesi, 2012)

Genotiplerin Türkiye'de dağılımı Dünya'ya benzer olarak %80-90'lar düzeyinde genotipin 1 ve alt tipte ise 1b olduğu görülür (6). Ancak bazı bölgelerde; Kayseri'de genotip 4 (11) ve Kahramanmaraş'ta genotip 3 (12) %30-40' larda bildirilmiştir. Bursa'da KHC'li olgularımızda %90 genotip1 ve yine Bursa'da 10 yıl önce hemodiyaliz ve böbrek transplant hastalarında %96.3 genotip 1 ağırlıklı olarak saptanmıştır (13, 14).

Kronik Hepatit C'de Tedavi

Genotiplerin bir önemi de kronik hepatit C (KHC)'nin tedavisinde kullanılan bazı direkt etkili antiviralle (DAA)'in tedavi başarı/başarısızlık oranlarını etkilemesinden kaynaklanmakta ve tedavi seçimi genotipe göre yapılmaktadır.

TEDAVİ

HCV'nün 1991'de özel bir klonlama yöntemiyle keşfi ile kriptojenik kronik karaciğer hastalığının oranı azalmıştır. Uzun süren tedavi çalışmalarında ilk olarak interferon kullanılmış, daha sonra IFN'a ribavirin eklenmiş ve pegile-IFN+ ribavirin ile tedavisinde genotip 1b için %40-60 genotip 2 ve 3 için daha yüksek kür oranları sağlanmıştır (Tablo-4) (1, 15). İlk kullanılan bu ilaçların enjeksiyon gerekliliği, kompleks pozoloji, yüksek yan etki sıklığı, IL28B gen polimorfizmine bağımlı etkililik, uzun tedavi süreleri, ancak seçilmiş bazı hastalarda kullanılabilme endikasyonları, karaciğer fibroz ve steatozu, viral yük, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, etnik köken ve HIV koenfeksiyonuna bağlı olarak değişen yanıt oranları ve en fazla %40-60 oranındaki kür oranları ile yeni tedavi arayışlarına girilmiştir (16-22).

Tablo-4. Kronik Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler

Yıl	İlaç/ İlaç Kombinasyonu	Kullanım Hafta	Kür Oranı %
1998	IFN*	24	6
1998	IFN	48	13-19
1998	IFN+RIB**	48	38-43
2001-2004	IFN+RIB	48	45-47
2001-2004	Peg IFN***+RIB	48	54-63
2001-2004	Peg IFN+RIB	48	42-52 (Genotip 1)
2001-2004	Peg IFN+RIB	24	76-84 (Genotip 2/3)
2011	Teleprevir+RIB	12	81
2011	Boseprevir+RIB	24	81****

* IFN: İnterferon **RIB: Ribavirin ***Peg IFN: Pegile interferon
****: İlk ay yüklemeye peg-IFN+RIB sonra Boseprevir+Ribavirin verilir

İlk terminoloji STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C) olarak ifade edilen ve ilk kullanıma giren; birinci jenerasyon NS3/4 serin proteaz inhibitörleri teleprevir ve boceprevir 2011'de FDA onayı ile kullanıma girmiştir. Ribavirin ile kullanım endikasyonları vardı. Ciddi yan etkileri görüldü ve direnç sorunu ortaya çıktı. Ancak bu tedavilerle kür oranı da %80'lere çıktı (Tablo-4). Daha sonra STAT-C yerine direkt etkili antiviraller (DAA) deyimi kullanılmaya başlandı. DAA birkaç yeni ilaç ilk olarak 2013'ten itibaren kullanıma girdi. Daha sonra onaylanan ve kullanılan ilaç sayıları arttı. Tablo-5'te kullanılan ilaçlar ve araştırılmakta olanlar verilmektedir. Bu ilaçların adlandırmasında ; NS3/4A Proteaz inhibitörleri (Pi)'nin sonuna -previr, NS5A inhibitörleri için – asvir ve NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI) için -buvir getirilerek yapılmaktadır (1, 15, 22).

Direkt etkili antiviraller (DAA) etki mekanizmalarına göre 4 sınıfa ayrılırlar:

1-*NS3/4A Proteaz inhibitörleri (Pi) (-previr)*: Yüksek potens, sınırlı genotipik kapsam ve düşük direnç bariyerine sahiptirler. Bunlar; Teleprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Danoprevir, Faldaprevir, Asunaprevir, Grazoprevir, Vaniprevir, Vedroprevir, Sovoprevir'dir.

2-*NS5A inhibitörleri (- asvir)* : Yüksek potens, multigenotipik kapsam ve düşük direnç bariyeri gibi özellikleri vardır. Bunlar; Ledipasvir, Ombitasvir, Daclatasvir, Somatasvir, Velpatasvir, Ravidasvir, Elbasvir, ABT-5885, ACH-3102, MK8742, GSK2336805

3-*NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI) (- buvir)*: Orta ve yüksek potens, pangenotipik kapsam, yüksek direnç bariyeri gösterirler. Bunlar; Sofosbuvir, Dasabuvir, Beclabuvir, GS-9660, TMC055, MK-3682

4-*NS5B "Non"- nükleozid inhibitörleri (NNI)*: Orta potens, sınırlı genotipik kapsam ve düşük direnç bariyerine

Kronik Hepatit C'de Tedavi

sahiptirler. Bunlar; Setrobuvir, Togubuvir, Deleobuvir, ABT-072, ABT-333, BI-207127, BMS-791325, GS-9669, PPI-383, VX222

Bazı ilaçların seçimi genotipe göre yapılmaktadır. Bu ilaçların değişik kombinasyonlarıyla yapılan genotipe uygun tedavilerde çok daha az yan etki ve %100' lere varan kür oranları sağlanmıştır. Yukarıda bahsedilen ve listesi verilen ilaçlardan bazıları onaylı bazıları onay aşamasında bazıları ise araştırma aşamasında olan ilaçlardır.

Bugüne kadar Dünya'nın bazı ülkelerinde onay almış ilaç veya ilaç kombinasyonları Tablo-5'te verilmektedir (22, 23). Karşılığında ise Türkiye'de onaylananlar işaretlenmiştir (24, 25). Dünya'daki gelişmelere bakılacak olursa önümüzdeki ay ve yıllarda Dünya'da ülkemizde KHC tedavisi için daha fazla sayıda ilaç kombinasyonları ruhsatlandırılacağı açıklıktır.

Tablo-5. Dünya'da ve Türkiye'de Hepatit C Tedavisinde Onay Almış Direkt Etkili Antiviraller

İlaç/ İlaç Kombinasyonu	Dünya	Türkiye
Ledipasvir/Sofubuvir	Evet	Evet
Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir+ Dasabuvir	Evet	Evet
Sofosbuvir *	Evet	Evet
Simeprevir *	Evet	Hayır
Daclatasvir+Asunaprevir	Evet	Evet
Grazoprevir/ Elbasvir	Evet	Hayır
Sofosbuvir/Velpatasvir	Evet	Hayır
Glecaprevir/Pibrentasvir	Evet	Hayır

*Kombinasyon tedavisinde (RIB veya diğer DAA'lerle)

Ülkemizde kronik viral hepatitlerin tedavisinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Gastroenteroloji uzmanları yetkilendirilmiştir (bakınız: Sağlık Uygulama Tebliği). KHC tedaviden katkı payı ödemeden yararlanacak Sosyal Güvenlik Kurumuna (SGK) kayıtlı olanların tanımını da Maliye Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile yapmaktadır (24, 25).

Sonuç olarak ; KHC tedavisinde yeni jenerasyon DAA'lerin kullanıma girmesi ve hastaya ve genotipe göre uygun DAA seçimiyle %95-100 lere varan kür sağlanmış ve şu anda ülkemizde de geri ödeme almış olanlarla yapılan tedavilerle de aynı sonuçlara varıldığı kişisel deneyim ve konunun uzmanlarıyla yapılan toplantıda ortaya konulmuştur. Diyaliz programındaki hastalar ve böbrek transplant hastalarındaki KHC tedavisinde de bazı DAA kullanılmış (ombitasvir / parateprevir / ritonavir+dasabuvir, daklatasvir / asunaprevir ve elbasvir/ grazoprevir) ve aynı sonuçlar alınmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Ray SC and Thomas DL. Hepatitis C. In Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), Eighth Ed. Vol 2, Elsevier Saunders, Canada, 2015; p. 1904-1927.
- 2- Kupfer B. HCV Virology. In Hepatology: a clinical texbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlog, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 107-131.
- 3- Boesecke C, Wasmuth C. Hepatitis C. In Hepatology: a clinical texbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlog, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 55-66.
- 4- Taylan Özakin A, Güreser S, Karasartova D, Taşçı L, Boyacıoğlu Zİ ve KTM Çalışanları . VIII Ulusal Kan

- Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, 14-18 Aralık 2015; eds. Uluhan R, Emekdaş G, Heper Y, Bayık M. Yatay Ofset, Türk Kan Vakfı-Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, 2015; s.380-1.
- 5- Türkiye'de Kızılay Kan Merkezi Dışındaki Kan Merkezi Kan Donör bağışlarında Anti-HCV Pozitiflik Oranları (Yayınlanmamış Bilgi).
 - 6- Mistik R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Ed. Tabak F, Tosun S. İn. Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi 2013, s. 83-112.
 - 7- Gürbüz Y, Tosun S, Balık İ, ve ark. X.Ulusul Viral Hepatit Kongresi, 1-4 Nisan 2010,
Maritim Pine Beach Hotel –Antalya, Kongre Kitabı, 2010, s.107;
 - 8- TÜRKHEP ÇALIŞMASI- TKAD verileri Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y ve ark.
 - 9- Serdengeçti K ve ark. Registry of the Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2010.
 - 10- Can A, Doğan E, Bayoğlu IV, et al. Multicenter epidemiologic study on HCC in Turkey. Asian Pac J Cancer Prew. 2014; 15: 2923-7.
 - 11- Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C genotiplerinin pirosekanslama ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Derg 2011; 33:99-102.
 - 12- Kirişçi Ö, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğmuş P, Gül M. Kahramanmaraş İli HCV enfekte bireylerde genotip dağılımı ile genotipin HCV-RNA yükü ve ALT, AST ilişkisi Viral Hepatit Derg 2013; 39: 67-70.
 - 13- Ağca H, Mistik R, Kazak E. Güney Marmara bölgesinde HCV genotiplerinin dağılımı. J Clin Anal Med 2015; 6:190-2.
 - 14- Coşkun Y, Sayan M, Mistik R, Dilek K. Hemodiyaliz olgularında HCV'nün genotipleri. Viral Hepatit Derg 2005;10:28.
 - 15- Cornberg M, zu Siederdissen CH, Maasoumy B, Manns

- MP, Wedemeyer H. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlog, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 253-321.
- 16- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut 2006;55, 1350-9.5.
 - 17- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2010; 362: 1292-1303.
 - 18- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatology 2011;55:245-64.
 - 19- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17 .
 - 20- Berg T, Andreone P, Pol S, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon / ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the phase III realize study. Hepatology 2011.
 - 21- Roberts SK, Andreone P, Pol S, et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on svr to a telaprevir-based regimen in patients with hcv genotype 1 and prior peginterferon / ribavirin treatment failure in the phase III realize study. Hepatology 2011;54:1007A-1008A.
 - 22- Longe C, Sarrazin C. Hepatitis C: new drugs. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlog, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 323-346.
 - 23- www.fda.gov/downlands/drugs
 - 24- www.titk.gov.tr
 - 25- www.resmigazete.gov.tr 25.03.2017







Akademik Odalar Birliği
Odunluk Mah. Akademi Cad.
No: 8 A/2 Blok Kat: 2
Nilüfer / BURSA
Tel : 0224 453 52 10
Fax : 0224 453 52 40
Gsm : 0533 687 85 23
 0533 738 98 03
e-mail : bursa @bto.org.tr
www.bto.org.tr