

Genel Dahiliyede Güncel Konular



Editörler
Deniz Çekiç & Kubilay İşsever



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Genel Dahiliyede Güncel Konular

Editörler

Deniz Çekiç & Kubilay İşsever



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Genel Dahiliyede Güncel Konular

Editörler

Deniz Çekiç & Kubilay İşsever



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Genel Dahiliyede Güncel Konular

Editors • Dr. Deniz Çekiç • Orcid: 0000-0002-7114-9334

Dr. Kubilay İşsever • Orcid: 0000-0002-1376-1488

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-535-9

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

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

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖN SÖZ

Sayın okuyucu, Sizler için hazırlanan bu kitap, genel dahiliye konu başlıklarını kapsayan ve tıbbi olarak kullanılabilir bir kaynak niteliği taşımaktadır. Bu kitap, sağlık çalışanları, tıp öğrencileri ve tıp meraklıları için güvenilir ve kapsamlı bir kaynak olmayı hedeflemektedir. Genel dahiliye, insan vücudunun çeşitli sistemleri arasındaki ilişkileri ve bu sistemlerde meydana gelen patolojik süreçleri ele alan bir dal olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, genel dahiliye konuları, tıbbi alanda çalışan herkesin temel bir anlayışa sahip olması gereken konular arasındadır. Kitap, her bir konunun anlaşılması için gerekli olan temel anatomik, fizyolojik ve patolojik bilgileri içermektedir. Ayrıca, tanı ve tedavi yöntemleri de detaylı bir şekilde ele alınmaktadır. Böylece okuyucularımız, kitabımızı kullanarak hem hastalıkların tanısını koyabilecekler hem de tedavi planı oluşturabileceklerdir. Kitapta yer alan konular, uzmanların uzun yıllar boyunca biriktirdiği tecrübe ve bilgi birikimleri ile hazırlanmıştır. Kitabın oluşturulmasında emeği geçen herkese en samimi duygularımızda teşekkürlerimizi arz ediyoruz. Bu kitabın okuyan herkese yarar sağlamasını umut ediyoruz.

Dr. Deniz Çekiç & Dr. Kubilay İşsever

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	I
BÖLÜM I. GENEL DAHİLİYE PRATIĞİNDE DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR <i>Tuba BULDUK</i>	1
BÖLÜM II. VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ ANEMİSİ <i>Süreyya YİĞİT KAYA</i>	15
BÖLÜM III. HİPERNATREMİYE YAKLAŞIM <i>Selçuk BARDAK</i>	25
BÖLÜM IV. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI ve TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR <i>Kubılay İŞSEVER & Özdem KAVRAZ TOMAR</i>	35
BÖLÜM V. DİYABET VE YAPAY ZEKÂ <i>Ahmed Cihad GENÇ</i>	53
BÖLÜM VI. DİYABETİK AYAK ÖZELLİKLERİ VE YAKLAŞIMI <i>Deniz Çekiç</i>	59
BÖLÜM VII. HİPERTANSİYON <i>Akif DOĞANTEKİN & Ali GÜREL</i>	67
BÖLÜM VIII. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI VE ENDOSKOPIK TEDAVİSİ <i>Bora AKTAŞ</i>	97
BÖLÜM IX. İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU <i>Akif DOĞANTEKİN</i>	107
BÖLÜM X. KARDİYORENAL SENDROM <i>Faruk AYDINYILMAZ</i>	121
BÖLÜM XI. KRONİK ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ <i>Mehmet Erdem ÇAKMAK</i>	137
BÖLÜM XII. COVID-19'DA D VİTAMİNİN ROLÜ <i>Yurdağül BAHRAN MUŞTU</i>	149

BÖLÜM I

GENEL DAHİLİYE PRATIĞİNDE DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Direct Oral Anticoagulants in General Internal Medicine Practice

Tuba BULDUK

(Uzm. Dr.), Gülhane EAH, Hematoloji Kliniği

tuba.kiraz@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9549-5904

1. Giriş

Kanın damar içinde belirli bir akışkanlıkta bulunup, damar hasarı geliştiğinde; ilgili hasar bölgesinde hızla tıkaç oluşumu ve bu tıkaçın hasar bölgesinde lokalize kalmasının sağlanmasına hemostaz denir. Damar hasarı geliştiğinde vazokonstriksiyon ile başlayan, damar duvarı, endotel hücreleri, subendoteyal tip-IV kollajen, von Willebrand faktörü (vWF) ve trombositlerin oluşturduğu tıkaçı “primer hemostaz” adı verilir. Zimojenler, enzimler, kofaktörler / faktörler, hücre ilişkili fosfolipidler, katyonlar ise “sekonder hemostazda” rol alır.

Kan vizkozitenin artması ve pıhtı oluşmasının önlenmesi, çeşitli fizyolojik mekanizmalarla sağlanır.

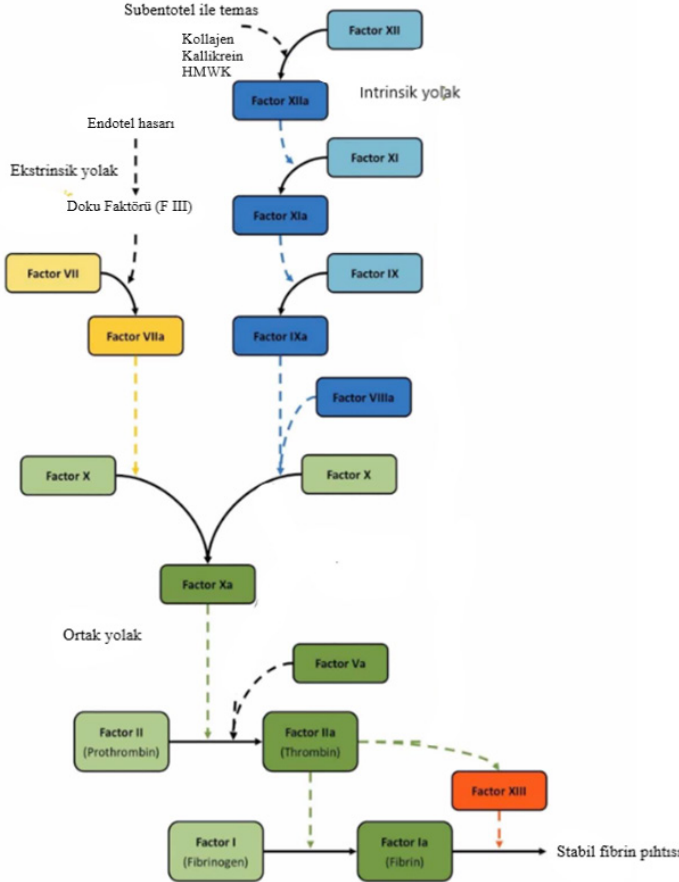
Antikoagülanlar, pıhtılaşmayı önleyerek hemostazın sağlanmasına katkıda bulunan ajanlardır. Antikoagülanların etki mekanizmalarını kavrayabilmek adına, koagülasyon sistemine daha yakından bakmak faydalı olacaktır.

1.1. Koagülasyon Sistemi

Günümüzde ekstresek / intrensek yollar içiçe geçtiği için bu ayrım kaldırılmış olsa da; daha kolay anlaşılabilmesi adına pratikte halen kullanılmaktadır.

Damar duvarında hasar meydana geldiğinde, açığa çıkan subendotelial doku faktörü, Faktör VII'yi bağlar ve aktive eder (FVIIa). FVIIa'nın oluşması ile tetiklenen bir dizi enzimatik aktivasyon sonucu fibrin oluşumu ile sonuçlanan sürece "koagülasyon kaskadı" denir. Plazma koagülasyon faktörleri, fosfolipid ve kalsiyuma gereksinim duyulan bu fibrin pıhtısı oluşturma aşamalarına "sekonder hemostaz" adı verilir.

Koagülasyon kaskadının ekstrensek ayağı doku faktörü ve Faktör VII'den oluşur. FVIIa, Faktör X'u aktive ederek ortak yolun tetiğini çeker. İntrensek yolak, kallikrein ile aktive olur ve sırasıyla FXII, FXI, FIX, FVIII aktivasyonu sonucu ortak yolun başındaki FX aktivasyonuna neden olur. FX ile başlayan ortak yol; FV ve FII (protrombin) aktivasyonu sonrası fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olur. Fibrin oluştuktan sonra FXIII aracılığıyla fibrin çatı sağlamlaştırılır.



Figür 1: Koagülasyon kaskadı

2. Antikoagülanlar

Antikoagülanlar, kan pıhtılaşma sürecini düzenleyen ilaçlar olup; tromboz oluşumunu önlemek veya oluşmuş trombozu küçültmek / yok etmek amacıyla kullanılır. Koagülasyon kaskadındaki çeşitli basamakları inhibe ederek etki eden antikoagülanlar; heparin, vitamin K antagonistleri (VKA) ve direkt etkili antikoagülanları içerir. Heparin ve VKA koagülasyon kaskadındaki birçok basamağa etki ederken; direkt etkililer doğrudan bir faktörü inhibe ederek etkisini gösterir.

Kullanım şekillerine göre oral / parenteral, etki mekanizmalarına göre direkt / indirekt olarak sınıflayacak olursak; antikoagülanları anlamak daha kolay olacaktır.

Aktive protein C'nin rekombinant insan formu (drotrecogin) ve trombomodulinin rekombinant insan formu (recomodulin, solulin) ile FVa ve FVIIIa aktivitesi üzerinden veya direkt FIXa inhibitörü olan monoklonal antikorlar (pegnivacogin) ile koagülasyonu azaltmak hedeflense de; bu ajanların hiçbiri faz III çalışmasına erişemediğinden bu bölümde yer verilmeyecektir. (1)

Parenteral indirekt etkili ajanlar:

- Unfraksiyone heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
- Fondaparinux
- *İdrabiotaparinux*
- *Semuloparin*

Parenteral direkt etkili ajanlar:

*Trombin inhibitörleri:

- Hirudin
- Bivaluridin
- Argatroban

*FXa inhibitörleri:

- Otamixaban

Oral indirekt etkili ajanlar:

- K vitamini antagonistleri

Oral direkt etkili ajanlar:

* Trombin inhibitörleri:

- Dabigatran

* FXa inhibitörleri:

- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban
- Betrixaban
- Darexaban*

3. Direkt Etkili Oral Antikoagülanlar

Bu bölümün asıl konusu olan direkt etkili oral antikoagülanların (DOAK) VKA'lara kıyasla, hasta takip sıklığı ve ilaç monitorizasyon ihtiyacının daha az olması, ilaç ve gıda etkileşimlerinin daha az olması, ilaç etkisinin hızlı başlaması ve ara verilince etkisinin hızla ortadan kalkması (ki bu son özellik akut kanama yönetimi ve cerrahi prosedürler açısından oldukça önemlidir) gibi avantajları mevcuttur. (2) 10 yılı aşan kullanımları sonucu heparin / DMAH / warfarin ile karşılaştırıldıklarında tromboemboliyi önlemedeki sonuçlarının daha aşağıda olmadığı; kanama riski açısından benzer ya da daha düşük riske sahip oldukları görülmüştür. (3,4,5) Etkinlik ve güvenilirlik verileri arttıkça, DOAK'ların kullanımı daha da yaygınlaşma eğilimi kazanmıştır. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ve edoxabanın, non valvüler atriyal fibrilasyonda (NVAF) tromboemboli profilaksisinin yanı sıra, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisi ile profilaksinde kullanılmak üzere onayları mevcuttur (2,6,7,8) ancak eşlik eden yapay kalp kapakçıkları olan atriyal fibrilasyonda (AF), yakın zamanda perkütan koroner girişim (PCI) yapılmış AF'de ve kanser ilişkili tromboembolide DOAK'ların güvenilirliğine dair halen belirsizlikler mevcuttur.

DOAK'lar koagülasyon kaskadındaki inhibe ettikleri faktöre göre direkt trombin inhibitörleri ve FXa inhibitörleri olarak 2 gruba ayrılır.

3.1. Oral Trombin İnhibitörleri

Bu grupta yer alan tek ajan dabigatran olup, Pradaxa ticari adı ile bulunmaktadır. FDA tarafından 2010 yılında onay alan ilk DOAK'dır. Ön ilaç olan dabigatran eteksilat, intestinal ve hepatik karboksilesteraz ile aktif formu olan dabigatrana hidrolize edilir. (9) Plazma proteinlerine %35 kadar bağlanır, aç ya da tok alınması emilimini etkilemez. Yarı ömrü 12-17 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saatte ulaşır. Dabigatran başlamadan önce 5 gün süreyle DMAH kullanımı gerektirir. Cyp 450 ile metabolizasyonu minimaldir (10)

Dabigatran, NVAF'de inme ve sistemik emboli riskini azaltmak amacıyla günde 2 kez 150 mg kullanılır, >75 yaş veya kanama riskli NVAF olgularında önerilen doz ise günde 2 kez 110 mg şeklindedir. Akut venöz tromboemboli (VTE) vakalarında günde 2 kez 150 mg verilir. Diz / kalça replasmanı sonrası VTE profilaksisi amacıyla post-op hemostaz sağlandıktan sonra, ilk doz 1-4 saatte 110 mg, takibinde günde 1 kez 220 mg, 28 – 35 gün süreyle dabigatran önerilmektedir. (11)

>120 kg ve/veya vücut kitle indeksi (VKİ) >40 kg/m² olan obez hastalarda dabigatran kullanımından kaçınılması önerilmektedir. (12)

Eliminasyonu %80 oranında renal yolla olduğu için glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 15-30 ml/dk arasındaki hastalarda doz azaltılması gerekmekte olup, GFR<15 ml/dk olan böbrek yetmezliğinde kullanılmaz. (13) Bir amiodaron türevi olan dronedaron, sistemik ketokonazol, P-gp inhibitörleri ile kullanıldığında da doz azaltılması gerekmektedir. Karaciğer yetmezliğinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) önerileri farklıdır. Alanin aminotransferaz (ALT) /aspartat aminotransferaz (AST) normalin üst sınırının (NÜS) 2 katından yüksek olduğunda EMA dabigatran önermezken; FDA önerisi sadece Child-Pugh sınıf C'de dabigatrandan kaçınılması, Child-Pugh sınıf A ve B'de ise doz ayarına gerek olmadığını yönündedir.

Gebelik kategorisi C olup emzirme durumunda kontrendikedir. (14)

Geri döndürücü ajan gerektiren dabigatran ilişkili kanamalarda ; dabigatran tedavisi durdurulduktan sonra; 5 gram intravenöz (iv) idarucizumab (Praxbind) önerilir. Eğer idarucizumab yoksa 50 U/kg protrombin kompleks konsantrasi (PCC) kullanılabilir. Dabigatran ilişkili hayatı tehdit eden kanamalarda, her iki spesifik antidotun temin edilememesi durumunda hemodiyaliz düşünülebilir. (15)

3.2. Oral Faktör Xa İnhibitörleri

3.2.1. Rivaroxaban

Oral FXa inhibitörlerinden olan rivaroxaban Xarelto ticari adı ile bulunmaktadır. Plazma proteinlerine %95 bağlanır, yarı ömrü 7-13 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşır. Bu nedenle terapötik seviyelere ulaşması genellikle bir hafta süren varfarinden farklı olarak, rivaroxaban, alımı takip eden ilk birkaç saat içinde en yüksek aktiviteye ulaşır. (14) Oral biyoyararlanımı %66 olup, etkinliği açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Eliminasyonu %65 hepatik, %35 renal yolla gerçekleşir. Metabolize edilmesi için sitokrom P450 (Cyp 450) sistemine ihtiyaç duyar. (10)

NVAF'de inme ve sistemik emboli riskini azaltmak amacıyla günde 1 kez 20 mg kullanılır. VTE tedavisinde ilk 3 hafta, günde 2 kez 15mg; daha sonra günde 1 kez 20mg kullanılırken; VTE profilaksisinde önerilen rivaroxaban dozu günde 1 kez 20mg'dır. Ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisi amacıyla günde 1 kez 10 mg kullanılır.

>120 kg ve/veya (VKİ) >40 kg/m² olan obez hastalarda dikkatle kullanılabilceği belirtilmektedir. (12)

NVAF'de GFR<50 ml/dk düşene kadar günde 1 kez 20mg dozunda rivaroxaban kullanılabilirken; GFR<50 ml/dk indiğinde günde 1 kez 15mg dozunda kullanılabilir. (10) GFR<15ml/dk ise rivaroxaban kontrendikedir. FDA ve EMA tarafından Child-Pugh sınıf B ve C'de ve AST/ALT>3xNÜS ise kullanılması önerilmez (10)

Gebelik kategorisi C olup emzirme durumunda kontrendikedir. (14)

Geri döndürücü ajan gerektiren rivaroxaban ilişkili kanamalarda ; rivaroxaban tedavisi durdurulduktan sonra andexanet alfa (Ondexxya) kullanılabilir.

En son alınan rivaroxaban dozu ≤10 mg veya rivaroxaban alımının üzerinden ≥ 8 saat geçiyse **düşük dozda** :

- 400 mg, 30 mg/dk hızda iv bolus, takiben 120 dk boyunca 4 mg/dk dozda iv **andexanet alfa** infuzyonu verilmesi önerilir

En son alınan rivaroxaban dozu >10 mg veya doz bilinmiyorsa, ya da en son doz 8 saat içerisinde alındıysa **yüksek dozda**:

- 800 mg, 30 mg/dk hızda iv bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda iv **andexanet alfa** infuzyonu verilmesi önerilir (15)

Andexanet alfaya erişim imkanı yoksa, rivaroxabana bağlı kanamalarda, etkiyi geri döndürmek amacıyla 2000 U sabit doz veya kilo bazlı (25-50 ünite/kg) PCC verilmesi önerilmektedir. (16)

3.2.2. Apixaban

Oral FXa inhibitörlerinden olan apixaban, Eliquis ticari adı ile bulunmaktadır. Plazma proteinlerine %87 bağlanır, yarı ömrü 12 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. (7)

Oral biyoyararlanımı %50'dir. Eliminasyonu %75 hepatik, %25 renal yolla gerçekleşir. Karaciğerde temel olarak Cyp 450 sistemi ile metabolize edilir, aynı zamanda P-glikoprotein taşıyıcı sistemi için bir substrattır. (10)

NVAF'de inme ve sistemik emboli riskini azaltmak amacıyla günde 2 kez 5 mg kullanılır. VTE tedavisinde ilk 1 hafta, günde 2 kez 10 mg; daha sonra

günde 2 kez 5 mg kullanılırken; 3-6 aylık tedavi sonrası VTE profilaksisinde önerilen apixaban dozu günde 2 kez 2.5 mg'dır. Ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisi amacıyla , ilk doz cerrahiden 12-24 saat sonra başlanacak şekilde; günde 2 kez 2.5 mg 'dır. Kalça cerrahisi sonrası VTE profilaksisi için önerilen apixaban kullanım süresi 32 – 38 gün iken, diz protezi sonrası 10 – 14 gün süreyle kullanılması önerilir.

NVAF'de VTE profilaksisi için; hasta ≥ 80 yaş veya ≤ 60 kg veya serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dL kriterlerinden 1 tanesi mevcut ise, günde 2 kez, 2.5 mg olacak şekilde doz azaltılması önerilir. (7)

>120 kg ve/veya (VKİ) >40 kg/m² olan obez hastalarda dikkatle kullanılabilceği belirtilmektedir. (12)

GFR:30 ml/dk'nın altına inmediği sürece doz azaltılması önerilmezken; GFR<15ml/dk ise apixaban kontrendikedir. GFR:15-30 ml/dk arasında ise; bu gruptaki hastalar klinik çalışmalara dahil edilmediğinden, yakın takiple kullanılabilceği belirtilmektedir. Düzenli olarak haftanın 3 günü hemodiyalize giren hastalarda, NVAF'de emboli profilaksisinde dikkatle kullanılabilceğine dair öneriler mevcut iken, VTE tedavisinde kullanımından kaçınılması önerilmektedir. (17)

FDA ve EMA önerisi Child Pugh evre A ve B'de doz azaltılmasına gerek olmadığı ancak evre B'de dikkatli kullanılması yönünde iken; Evre C'de ise kullanılmaması önerilmektedir. (10)

Hayvan çalışmalarında apixabanın zararlı etkileri gösterilmediğinden gebelik kategorisi B olarak bildirilse de, İngiltere, Avusturalya gibi ülkelerde gebelikte tavsiye edilmezken; Amerika'da beklenen yarar, olası zarardan üstün ise önerilmektedir . (14) Apixabanın anne sütüne geçip geçmediğine dair veri bulunmamakla birlikte hayvan çalışmaları süte geçtiğini göstermiştir. (7)

Apixabanın farmakodinamik etkileri, son doz alımından 24 saat sonrasına kadar devam eder. Spesifik bir antidotu bulunmamakla birlikte, yüksek doz apixaban maruziyetinde taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi (PCC), rekombinant faktör VII uygulaması düşünülebilir ancak DOAK etkisinin geri döndürülebilirliğine dair yeterli klinik çalışma mevcut değildir. Ayrıca apixaban dozundan sonraki 6 saat içinde uygulanan aktif kömür; apixabanın eğri altında kalan alanını (AUC) %50'ye kadar azaltabilir. (7)

En son alınan apixaban dozu ≤ 5 mg veya apixaban alımının üzerinden ≥ 8 saat geçiyse **düşük dozda:**

- 400 mg, 30 mg/dk hızda iv bolus, takiben 120 dk boyunca 4 mg/dk dozda iv **andexanet alfa** infuzyonu verilmesi önerilir

En son alınan apixaban dozu >5 mg veya doz bilinmiyorsa, ya da en son doz 8 saat içerisinde alındıysa **yüksek dozda:**

- 800 mg, 30 mg/dk hızda iv bolus, takiben 120 dk boyunca 8 mg/dk dozda iv **andexanet alfa** infuzyonu verilmesi önerilir (15)

Andexanet alfaya erişim imkanı yoksa, apixabana bağlı kanamalarda, etkiyi geri döndürmek amacıyla 2000 U sabit doz veya kilo bazlı (25-50 ünite/kg) PCC verilmesi önerilmektedir. (16)

3.2.3. *Edoxaban*

Oral FXa inhibitörlerinden olan edoxaban 2015 yılında FDA onayını almıştır, Lixiana ve Savaysa ticari adı ile bulunmaktadır. (8)

Plazma proteinlerine %55 bağlanır, yarı ömrü 10-14 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Oral biyoyararlanımı %60 olup, eliminasyonu %50 hepatik, %50 renal yolla gerçekleşir. Cyp 450 sistemi ile metabolizasyonu ihmal edilebilecek kadar düşüktür (10)

Edoxaban başlamadan önce 5 gün süreyle DMAH kullanımı gerektirir .

DVT-PTE tedavisinde ve NVAf'de sistemik emboli profilaksisinde; 5 günlük heparin tedavisini takiben, 1*60 mg/gün kullanımı için FDA tarafından onaylanmıştır ancak:

- GFR 15-50 ml/Dk
- Kilo≤60 kg
- Siklosporin,eritromisin, ketokonazol,dronedaron gibi potent P-glikoprotein inhibitörü kullanımı gibi durumlardan biri mevcutsa önerilen dozu 1*30 mg/gündür.

>120 kg ve/veya VKİ >40 kg/m² olan obez hastalarda edoxaban kullanımından kaçınılması önerilmektedir. (12)

İlginç bir şekilde CrCl>95/ml olduğunda inme sıklığında artış görüldüğünden bu grupta kullanımı önerilmemektedir .

GFR<15ml/dk olan hastalarda da edoxaban önerilmemektedir. (8)

Child-Pugh sınıf A'da doz değişikliği önerilmez. Child-Pugh sınıf B'de FDA edoxaban kullanımını önermezken; EMA Child-Pugh sınıf B'de AST/ALT NÜS'ün 2 katını, total bilirubin NÜS'ün 3 katını aşmadığı sürece edoxaban kullanılabileceğini belirtmektedir. Child-Pugh sınıf C'de hem EMA, hem FDA edoxaban kullanımını önermemektedir . (10)

Edoxabanın gebelik kategorisi C olup emzirme durumunda kontrendikedir. (14)

Edoxabanın spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. (15) Yüksek doz edoxaban maruziyetinde, etkiyi geri döndürmek için; protamin sülfat, vitamin K ve traneksamik asitin faydası yoktur. Hemodiyalizin edoxaban klerensine ciddi bir etkisi bulunmayıp, 4 saatlik bir diyaliz seansı edoxaban klerensini yaklaşık %7 azaltmaktadır. (8) Edoxaban ile ilişkili ciddi kanamalarda 25-50 ünite/kg PCC verilebilir. (18)

3.2.4. *Betrixaban*

Oral FXa inhibitörlerinden olan betrixaban, 2017 yılında FDA tarafından onaylanmış olup Bevyxxa ticari adı ile bulunmaktadır. Plazma proteinlerine %60 bağlanır, etkin yarı ömrü 19-27 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. Oral biyoyararlanımı %34'dür. (19)

Betrixaban temel olarak gastrointestinal sistemden elimine edilir, renal yolla eliminasyonu oldukça düşük olup; %11 kadardır. (20)

Düşük renal eliminasyonu nedeniyle, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendike denmediği gibi; bu grup hastalarda çalışması olmadığı için kullanılabileceğine dair bir öneri de bulunmamaktadır. (21)

Betrixabanın FDA onayı; akut tıbbi bir sorun nedeniyle hospitalize edilmiş olan hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli profilaksisine yöneliktir; tedavide ve NVAF hastalarında endikasyonu bulunmamaktadır. (2) VTE profilaksisinde önerilen betrixaban dozu tek doz 160 mg başlangıç dozunu takiben günde 1 kez 80 mg olup; 35-42 gün kullanımı önerilir.

GFR: ≥ 15 - < 30 ml/dk arasında ise; 80 mg başlangıç dozunu takiben günde 1 kez 40 mg betrixaban önerilir. (19)

> 120 kg ve/veya VKİ > 40 kg/m² olan obez hastalarda betrixaban kullanımından kaçınılması önerilmektedir. (12)

Betrixabanın karaciğerde eliminasyonu da düşük olup %18 kadardır ve metabolize olması için Cyp 450 enzimlerine ihtiyaç duymaz. (10, 21). Child Pugh evre A'da doz azaltımı gerekmezken, Child Pugh evre B ve C hastalarında çalışması olmadığı için kontrendike olarak kabul edilir. (2)

Hayvan çalışmalarında betrixabanın fetal yan etkiler veya maternal toksisite ile ilişkisi gösterilmediği halde; hamile kadınlarda çalışması olmadığı için gebelikte ve laktasyonda kullanımı sadece beklenen yarar, olası zarardan üstün ise önerilmektedir. (22)

Apixabanın farmakodinamik etkileri, son doz alımından 72 saat sonrasına kadar devam eder. Betrixaban için onaylanmış geri döndürücü ajan bulunmamaktadır. (15)

Yüksek doz betrixaban maruziyetinde protamin sülfat, vitamin K, traneksamik asitin etkiyi geri dönüştürmede faydası yoktur (22)

3.2.5. *Darexaban*

Oral FXa inhibitörlerinden olan darexaban deneysel bir ilaçtır. Darexaban hızla absorbe olarak, karaciğerde aktif metaboliti olan darexaban glukronide metabolize olur, metabolizasyonunun küçük bir kısmı ince barsakta gerçekleşir. Aktif metabolit olan darexaban glukronidin yarı ömrü 14-18 saat olup; maksimum plazma konsantrasyonuna 1-1.5 saatte ulaşır. (23)

ONYX çalışmasında kalça protezi uygulanan hastalarda VTE'nin önlenmesine yönelik sonuçları başarılı olsa da; akut koroner sendrom (AKS) hastalarında standart olarak kullanılan ikili antiplatelet tedavi ile kombinasyonunun etkilerini değerlendiren RUBY-1 adlı faz II çalışmada mevcut tedaviye darexaban eklenmesi ile kanama oranlarında 2-4 kat artış saptanması ve AKS üzerinde hiçbir ilave katkı sağlamaması üzerine darexaban çalışmaları 2011 yılında sonlandırılmıştır. (24, 25)

Tablo 1 Oral Antikoagülanların Farmakolojik Özellikleri

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Hedef	VKORC1	F IIa	F Xa	F Xa	F Xa	F Xa
Yarı ömür (h)	20-60	12-17	7-13	~12	10-14	19-27
Oral biyoyararlanım %	100	3-7	66	50	60	34
Plazma proteinlerine bağlanma %	99	87	95	87	55	60
Renal klerens %	Yok	80	35	25	50	11
Hepatik klerens %	100	20	65	75	50	18
CYP450 gereksinimi	Var	Yok	Var	Var	Minimal	Yok

VKORC: Vitamin K epoxid redüktaz complexi

* Kaynak 8'den uyarlanmıştır

3.3. *DOAK'ların İzlemi*

DOAK kullanan bireylerin rutin izlemi gerekmez fakat yaşlılarda, kilosu çok düşük kişilerde, böbrek yetersizliğinde, tedavi sırasında major kanama / tromboz gibi komplikasyonlar geliştiğinde, acil cerrahi veya invaziv girişim söz konusu olduğunda, intoksikasyon şüphesinde ya da potansiyel ilaç - ilaç

etkileşim durumlarında kan düzeyini belirlemek gerekebilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) ve trombin zamanı (TT), hızlı ve kolay ulaşılabilen testler olmasına rağmen ; DOAK'larla uygun doz-yanıt ilişkisi bulunmadığı, sensitif ve spesifik olmadıkları için bu testlerin DOAK'ların kan düzeyini belirlemede kullanımları uygun değildir. (26,27)

Tüm FXa inhibitörleri aPTT'yi uzatır ancak duyarlılığı az olduğu gibi; düşük konsantrasyonda paradoksal yanıt izlenir (26,28) aPTT uzaması FXa inhibitörüne ve kullanılan reaktiflere bağlı olarak değişir; bu nedenle FXa inhibitörlerinin etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla aPTT kullanılmaz. (29)

Faktör Xa inhibitörlerinin kan düzeyini belirlemek için pratikte önerilen test Anti-FXa ölçümü olup , her bir DOAK için kalibre edilmiş testlerin kullanılması gerekmektedir.

Direkt trombin inhibitörlerinin yoğunluğunu ölçmek için kantitatif testler olarak potansiyel faydaya sahip oldukları için ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT), dilue trombin zamanı (dTT) kullanılabilir ancak sadece özelleşmiş laboratuvarlarda çalışılabilir olduğundan bu testlere erişim güçtür; erişilemediği durumlarda dabigatran ile ilgili kalitatif değerlendirme aPTT ile yapılabilir. (27)

3.3.1. Dilüe Trombin Zamanı

dTT plazmayı seyrelterek koagülasyonu ölçen bir testtir. Dabigatran doğrusal bir doz ilişkisi ile dTT'yi uzatır ve bu yolla antikoagülasyon yoğunluğu değerlendirilebilir. (29) Referans aralığındaki dTT, dabigatran ilişkili klinik olarak anlamlı bir antikoagülasyon olmadığına göstergesidir. (30)

3.3.2. Ecarin Pıhtılaşma Zamanı

ECT doğrudan trombin üretimini ölçer. Bir tür yılan zehiri olan ekarin ile pıhtılaşma başlatılır; bu yolla protrombin aktive olarak trombin öncülü olan meizotrombini uyarır. (28) Terapötik dozlardaki dabigatran ECT'yi uzatır. (13)

3.3.3. Anti-FXa Ölçüm

Anti-FXa tahlili için; kromoforla işaretlenmiş bir FXa substratı (örn. heparin) içeren plazmaya FXa eklenir. Kromofor FXa tarafından parçalandığında, ortamda bulunan FXa konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliği meydana gelir. Bu testlerin her biri, spesifik bir antikoagülan için kalibre edildiğinden, başka bir ajanın antikoagülasyon etkisini değerlendirmek için kullanılamazlar. (28) Kromojenik anti-FXa testi özelleşmiş laboratuvarlarda ulaşılır olsa da, merkezler arasında standardizasyon yoktur. (31)

3.3.4. HepTest (Pıhtı Tabanlı Anti-FXa Testi)

HepTest, heparinin FXa'nın inaktivasyonunu katalize etme yeteneğine dayanır ve eksojen FXa'nın inhibisyonunu ölçer. HepTest testi, klinik deneylerde rivaroksaban ve apiksaban için kullanılmıştır. Rivaroxaban ve apiksaban, HepTest'i doz bağımlı olacak şekilde uzatır. (28) Sonrasında geliştirilen modifiye HepTest STAT ise rivaroksaban ve apiksabana ilave olarak; fondaparinux ve düşük moleküler ağırlıklı heparine karşı da yüksek duyarlılık gösterir. (32)

3.3.5. Plazma İlaç Konsantrasyonları

DOAK'ların plazma konsantrasyonları 'tandem kütle spektrometrisi ile sıvı kromatografisi' yöntemi kullanılarak ölçülebilir. Bu yöntem, sıvı kromatografisinin ayırma gücünü; kütle spektrometrisinin hassas ve seçici kütle analiz yöntemi ile birleştiren güçlü bir tekniktir. (32)

3.3.6. Protrombin Zamanı / Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)

PT, koagülasyon faktörlerinden FI, FII, FV, FVII ve FX'in aktivitesinin bir ölçüsüdür. INR ise PT'nin standardizasyonunu sağlamak için oluşturulmuş bir orandır. (28) INR sistemi, DOAK tedavisinin değerlendirilmesi için kullanılamaz çünkü INR hesaplamak için gereken, tromboplastin için bir düzeltme faktörü olan 'uluslararası duyarlılık indeksi' (ISI); özel olarak K vitamini antagonistleri için geliştirilmiştir (26 ,32)

KAYNAKLAR

1. DeCaterina R, Husted S, Wallentin L ve ark. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants. *Thromb Haemost* 2013; 109: 569–579
2. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017559
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E ve ark. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383:955–962.
4. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:320–328

5. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N ve ark. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15:284–294
6. <https://www.xareltohcp.com/dosing-all-indications>. Erişim tarihi 29 Kasım, 2022
7. <https://apixaban.labeling.pfizer.com> . Erişim tarihi 02 Aralık 2022
8. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf. Erişim tarihi 20 Aralık 2022
9. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, Hu ZY: Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metab Dispos.* 2014 Feb;42(2):201-6
10. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *JACC.* 2018;71:2162-75
11. <https://www.drugs.com/dosage/dabigatran.html>. Erişim tarihi 28 Kasım, 2022
12. Lee CH, Lin TY, Chang SH ve ark. Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran. *Int J Cardiol.* 2017;228:771–778
13. Drugbank online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06695>. Erişim tarihi 26 Kasım, 2022
14. Myers B, Neal R, Myers O, Ruparelia M. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (Rivaroxaban): A warning. *Obstet Med.* 2016 Mar; 9(1): 40–42
15. White K, Faruqi U, T. Cohen A. New agents for DOAC reversal: a practical management review. *Br J Cardiol.* 2022; 29(1): 1
16. https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=HEME%2F112299&topicKey=HEME%2F1312&source=see_link. Erişim tarihi 22 Aralık 2022
17. <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/apixaban-dosing-and-renal-function-effects> . Erişim tarihi 02 Aralık 2022
18. Hoffman M, Goldstein J.N, Levy J.H. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *International Journal of Emergency Medicine* (2018) 11:55
19. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.pdf

20. Kumar S, Lim E, Covic A ve ark. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2204–2215

21. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl*. 2018;20:E12–E15

22. <https://www.drugs.com/pro/bevyxxa.html>, Erişim tarihi 06 Ocak 2023

23. <https://newdrugapprovals.org/2014/04/13/darexaban-tanexaban/> Erişim tarihi 06 Ocak 2023.

24. Apostolakis S, Lip GYH, Novel oral anticoagulants: focus on the direct factor Xa inhibitor darexaban *Expert Opin Investig Drugs* 2012 Jul;21(7): 1057-64.

25. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW ve ark. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome *Eur Heart J* . 2011 Oct;32(20):2541-54

26. Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology* 2011;43:682–92

27. Blann AD, Lip GYH. Laboratory monitoring of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1140–2

28. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2012;69:1473–84

29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507

30. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hyllek EM, Palareti G Oral anticoagulation therapy: antithrombotic therapy and Prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141: e44S–88S

31. Patel JP, Couchman L, Bhitongo PB, Flanagan RJ, Arya R. New oral anticoagulants: dosing and monitoring. *BMJ* 2015;350:h2655

32. Conway S.E, Hwang A.Y, Ponte C.D, Gums J.G. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy* 2017 Feb;37(2):236-248.

BÖLÜM II

VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Vitamin B12 And Folic Acid Deficiency Anemia

Süreyya YİĞİT KAYA

*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
sureyyayigitkaya@hotmail.com
ORCID 0000-0001-6732-8068*

1. Giriş

B12 vitamini ve folat, her ikisi de hematopoietik hücrelerin oluşumu için gerekli olan suda çözünür B vitaminleridir. Normal DNA sentezi için gereklidir ve yüksek turnoverı olan dokular bu eksikliğe karşı hassastır. Erişkinlerde makrositik aneminin en sık nedenidir. Vitamin B12 eksikliği karakteristik nörolojik anormallikleri de beraberinde getirir.

2. Folat ve Vitamin B12 Metabolizması ve Fizyolojik Rolü

Megaloblastik özellikler folik asit ve vitamin B12 eksikliklerinde aynıdır. Her iki vitamin de hematopoietik hücrelerde DNA sentezini bozan nihai ortak yolda yer alır. Folatın DNA sentezindeki başlıca rolü, diğer moleküllere eklenen metil gruplarını sağlamaktır. B12 vitamininin temel rolü, 5-metil-tetrahidrofolatı tekrar tetrahidrofolata (THF) dönüştüren reaksiyonda bir kofaktör olarak hareket etmektir. Hematopoietik öncül hücreler vücutta en hızlı bölünen hücreler arasındadır. Bu nedenle B12 vitamini ve folat eksikliklerinin neden olduğu anormal DNA sentezine en duyarlı hücre tiplerinden biridir. (1)

Eksiklikleri ile DNA sentezi bozulur ve hücre döngüsünün sentez fazında hücrenin durmasına, DNA replikasyon hataları yapmasına ve apoptoza uğramasına neden olabilir. Nükleer bölünmeyi engelleyen bozulmuş DNA

sentezi megaloblastik anemiye neden olur. Esas olarak RNA ve protein sentezine bağlı sitoplazmik olgunlaşma ise daha az bozulmaktadır. Bu da megaloblastların büyük boyutunu açıklayan eritroblastların çekirdeği ve sitoplazması arasında asenkron bir olgunlaşmayı açıklar. Apoptotik hücre ölümü, inefektif eritropoezin temelini oluşturur.

Vitamin B12'nin 2 kofaktör görevi vardır; bunlar remetilasyon ve deoksidasyon yolağıdır. Remetilasyon yolu sitozolde gerçekleşir ve homosistein metiyonine dönüşür. Bu yolakta folik asit ve vitamin b12 birlikte görev almaktadır. Dokularda yaygın olan metiyonin sentaz enzimi ise metil vericisi olarak 5-metil tetrahidrofolatı kullanır. 5-metil tetrahidrofolat, folik asit metabolitidir. Kofaktör olarak ise vitamin B12'nin metaboliti olan metilkobalamini kullanmaktadır. Vitamin B12 bağımlı metionin sentaz enzimi sayesinde 5-metil tetrahidrofolattan bir adet metil grubu homosisteine aktarılır ve böylece metiyonin oluşur. Diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Tetrahidrofolatın üretimi, homosisteinin metionine dönüşümüne bağlıdır. Vitamin B12 eksikliği, folatın 5-metil tetrahidrofolat formunda hapsolmasına neden olur ve buna metil-THF tuzak hipotezi denir. Aynı zamanda tek karbon verici olarak da kullanılan S-adenosilmetiyonin yapımında kullanılan metionin eksikliğine neden olabilir. (2-4)

Metioninin önemi; protein sentezinde görev alan başlıca aminoasitten biri olmasıdır. mRNA'dan protein sentezinin başlayabilmesi için gerekli olan başlangıç kodonu ribozomlarda bulunan AUG kodonudur. Metiyoninin bu kodona sahiptir. (5,6)

Homosisteinin önemi ise; direkt olarak kan damar duvarını-endotel hücrelerini etkiler. Serum homosistein miktarındaki artış ile endotelden kaynaklanan nitrik oksit aracılı vazodilatasyonda bozulma meydana gelir. Homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu ile serbest radikaller ortaya çıkar. Oksidatif stres olur ve bu endotel hücrelerine zarar verir. Homosistein artışında görülen pıhtılaşma ise homosisteinin direkt olarak endotee etkisi ve trombosit agregasyonunu önleyici mekanizmaların bozulmasına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür. (7-9)

Deoksidasyon yolu ise mitokondride gerçekleşir. Bu yolakta sadece vitamin B12 görev almaktadır. Deoksidasyon yolu aynı zamanda yağ asidi β -oksidasyon yolağı olarak da bilinir. Metil malonil koenzim A, metilmalonil koenzim A mutaz enzimi ve Adenosil kobalamin yardımı ile süksinil koenzim A'ya dönüşür. Adenosil kobalamin eksikliğinde, β -oksidasyon yolu inhibe olur ve sitozolde yağ asidi birikimi ile sonuçlanır. (10)

3. Folat ve Vitamin B12 Emilim ve Dağılımı

3.1. *Vitamin B12 Emilim ve Dağılımı*

Gıdalardaki B12 vitamini proteinlere bağlıdır ve midenin asit ortamında pepsin yardımıyla ayrıştırılır. Midede B12 vitamini, tükrükte bulunan ve B12 vitamini bağlayıcı proteinleri olan R-bağlayıcılar veya haptokorrinler ile bağlanır. Haptokorrin ve B12 vitamin kompleksi duodenuma geçer. Duodenumda pankreas proteazları, R-bağlayıcıları parçalar. Parçalanmayı takiben B12 vitaminini gastrik parietal hücrelerde üretilen intrinsik faktöre bağlanır. Vitamin B12-IF kompleksi ileuma geçer. İleumdaki mukozal reseptörler yani Cubulin ve amnionless proteinlerden oluşan Cubam reseptörü tarafından alınır. (1,11) Az miktarda B12 vitamini pasif difüzyonla da emilebilir. B12 vitamini, Multidrug rezistan protein-1 ile kan dolaşımına transfer edilir. B12 vitamini, kobalofilin ailesinden transkobalamin 2'ye bağlı olarak dolaşımda bulunur. Transkobalamin ve B12 vitamini, reseptör aracılı endositoz yoluyla vücuttaki diğer hücreler tarafından alınır. Hücre içi vitamin B12, aktif metabolit olan deoksiadenosilkobalamin veya metilkobalamin'e metabolize edilir. (1,11)

3.2. *Folat Emilim ve Dağılımı*

Fizyolojik seviyedeki folat ise folat reseptörüne bağlanarak hücrelere girer. Trans-Kbl'de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin epitelyal tutulumu için bir endositik reseptör olan megalin, çözünebilir folat reseptörünün alınımına aracılık edebilir.

4. Folat ve Vitamin B12 Alımı

4.1. *Vitamin B12 Alımı*

Korin halkası içine yerleşmiş bir kobalt atomundan oluşan karmaşık bir organometal bileşiktir. Bu nedenle kobalamin olarak da adlandırılmaktadır. İnsan vücudunda yapılamaz ve bu nedenle diyetle dışarıdan alınması gerekir. Suda çözünen bir vitamindir. Toplumda %3-40 oranında eksikliği gösterilmiştir. Yaşla birlikte eksiklik artmaktadır. Yetişkinlerde vücut depoları 2-5 mg arasında değişir ve bunun yaklaşık yarısı karaciğerde depolanır. Günlük ihtiyaç 2.4 µg'dır. (11,12)Hayvansal gıdalardan yumurta, süt ve özellikle kırmızı ette bulunur. B12 vitamini alımı veya emilimi durursa, eksiklik tipik olarak en az 1-2 yıl gelişmez. (12,13) Başlıca safra yolu ve idrar ile atılır.

Başlıca 4 kobalamin türevi vardır ve bunların adlandırması kobalamine bağlı olan ek grubun adıyla yapılır; deoksiadenozilkobalamin, metilkobalamin,

siyanokobalamin, hidroksikobalamin. Hidroksikobalamin ve siyanokobalamin stabil, ticari bileşiklerdir. B12 vitamininin dokulardaki aktif bileşikleri ise metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalamindir. Plazmada %60-80 oranında en fazla metilkobalamin bulunur, dokularda ise en fazla 5' deoksiadenozilkobalamin bulunmaktadır. (14,15)

4.2. Folat Alımı

Folat aynı zamanda B9 vitamini olarak adlandırılır. Hayvansal ürünler ve yapraklı sebzelerde poliglutamat formunda bulunur. Poliglutamat formundaki diyet folatı, absorbe edildiği yer olan jejunumda monoglutamata parçalanır ve emilir. Erişkinlerde günlük folat gereksinimi yaklaşık 50 mcg/gündür. “Folat” ve “folik asit” terimleri birbirinin yerine kullanılır. Folat doğal olarak bulunur, folik asit ise tedavi amaçlı kullanılan sentetik formdur. Yani doğada bulunmayan okside, suda çözünür bir formdur. Diyet folatlarına folat poliglutamat denir. Diyet folatı, bitki bazlı gıdalarda veya güçlendirilmiş tahıllarda bulunur.(16,17) 1998 yılında 100 -200 mcg/gün civarında folik asit desteği sağlamak amacıyla 100 gram zenginleştirilmiş tahıla 140 mcg folik asit eklenmesini zorunlu kıldı. Folik asit takviyelerinin biyoyararlanımı tartışma konusudur, ancak biyolojik açıdan etkili olduğu düşünülmektedir.(18)

5. Etyoloji

Tipik olarak 4 ng/mL'nin üzerinde folat düzeyi (9,1 nmol/L'nin üzerinde) normal, 2-4 ng/mL arasında (4,5-9,1 nmol/L) sınırdaki yani eksiklik mümkündür, 2 ng/mL'nin altında (4,5 nmol/L'nin altında) ise düşük yani folat eksikliği ile uyumlu olarak değerlendirilir. (19,20)

5.1. Folat yetersizliği nedenleri;

Alım eksikliği

a. Yetersiz beslenme

i. Yaşlılık

ii. Alkolizm

iii. Hemodiyaliz

iv. Prematüre yeni doğan

v. Keçi sütü ile beslenme

b. Emilim kusuru

- i. İzole folik asit malabsorbsiyonu
- ii. Çölyak hast
- iii. Gastrektomi
- iv. Crohn hast

Gereksinim artışı

- a. Gebelik
- b. Kronik hemolitik anemi
- c. Myeloproliferatif hastalıklar
- d. Hipertiroidi

İlaça bağlı

- a. Oral kontraseptifler
- b. Fenitoin, Barbitürat
- c. Kolestimamin

Serum B12 düzeyleri ise şu şekilde yorumlanır; 300 pg/mL'nin üzerindeki düzeyler (221 pmol/L'nin üzerinde) normaldir, eksiklik olası değildir. 200-300 pg/mL (148 ila 221 pmol/L) arasında sınırdadır yani eksiklik mümkündür ve ek testler yararlıdır. 200 pg/mL'nin altında ise (148 pmol/L'nin altında) düşük yani eksikliği ile uyumludur. Tanının doğruluğunu ve olası nedenini belirlemek için ek tetkikler yapılması uygun olabilir. (19,20)

5.2. Vitamin B12 yetersizliği nedenleri;

Alım eksikliği

- a. Vejeteryan diyet

Emilim yetersizliği

- a. Pernisiyoz anemi
- b. Gastrektomi, gastrit
- c. Kör urve sendromu
- d. İleal rezeksiyon
- e. Crohn hastalığı
- f. Lenfoma
- g. Parazitler
- h. Skleroderma
- i. Konjenital intrensek faktör salınım defekti
- j. İmerslund-Grasbeck sendromu
- k. İleal reseptör defekti

Hücrel kullanım defekti

- a. Enzim defektleri
- b. Transkobalamin eksikliği

6. Laboratuvar ve Klinik Bulgular

Anemi ve makrositoz var ise B12 vitamini ya da folat eksikliğinden şüphelenilir. Makrositik aneminin en sık nedenleridir. Tanıda tipik olarak serum vitamin B12 ve folik asit düzeyi ölçümü yapılır. Hemogram tek başına tanısal bir tetkik değildir. (21)

Glossit yani dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat alamama; hunter dili ve buna bağlı kırmızı, papilları atrofik dil gelişebilir. (22) Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonlarda GİS' de otonomik disfonksiyon gelişebilir ve buna bağlı motilite bozuklukları, konstipasyon, ishal görülebilmektedir.

Eşlik eden demir eksikliği anemisi, talassemi veya inflamatuvar hastalıkların eşlik etmesi halinde hemogramda normositer ve hatta mikrositer değerler görülebilir. Ağır eksiklik varsa, lökosit ve trombosit sayısı azalır. Periferik kan yaymada; makrositoz, anizositoz, şistositler, poikilositoz, genç miyeloid öncüller, hipersegmentasyon (100 nötrofilde, 1 adet 6 loblu veya ≥ 5 adet 5 loblu görülmesi) görülür. Retikülosit azalır. LDH belirgin artar. İndirekt bilirubin artar. İnefektif eritropoez izlenir. Kemik iliği öncül hücreleri kemik iliğinde aktif olarak üretilir. Kemik iliği hipersellüler hale gelir. Retikülosit sayısı artmaz. İntramedüller apoptozise bağlı olarak serum LDH artışı ve hiperbilirubinemi gelişebilir. (21)

Metilmalonik asit, B12 vitamini eksikliğinde yükselir, ancak folat eksikliğinde yükselmez. Bunun nedeni, B12 vitamininin, mitokondride meydana gelen ve metilmalonil-CoA mutaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüştürülmesinde bir kofaktör olmasıdır. B12 vitamini yokluğunda bu reaksiyon normal şekilde ilerleyemez ve metilmalonik asit birikir. Kısaca şöyle özetleyebiliriz;

- Metilmalonik asit ve homosistein normal ise B12 vitamini veya folat eksikliği yok.
- Metilmalonik asit ve homosistein artmış ise B12 vitamini eksikliği var, ancak folat eksikliği olasılığını ortadan kaldırmaz.
- Metilmalonik asit normal ve homosistein artmış ise B12 vitamini eksikliği yok. Folat eksikliği ile tutarlı. (22)

B12 vitamini nöronal miyelinasyonda oldukça önemlidir. Eksikliğinde klasik olarak görülen nörolojik bulgu; posterior ve lateral kolonlarda subakut kombine dejenerasyondur. Nöropati tipik olarak simetrikdir. Genellikle bacakları kollardan daha fazla etkiler. Nörolojik belirtiler aneminin süresi ya da aneminin derinliği ile ilişkisizdir. Anemi gelişmeden önce de ortaya çıkabilir. (23) İlerlemiş olgularda tedaviden fayda görmeme riski vardır. Dorsal kordon tutulumu vibrasyon his kusuru, yan kordon tutulumu spastisite, reflekslerde hiperaktiviteye yol açar.

Folik asit, vitamin B12 eksikliğinin hematolojik anormalliklerinin bir kısmını tersine çevirebilir, ancak nörolojik belirtiler net olmayan nedenlerle artabilir. Megaloblastik anemili bir hastayı folik asit ile tedavi etmeden önce vitamin B12 eksikliğini gidermek önemlidir. Acilen tedavi gerekiyorsa, uygun testler için kan numuneleri alınmalı ve testler sonuçlanana kadar hem folik asit hem de vitamin B12 ile tedavi başlanmalıdır. Altta yatan durum eradike edilemezse folik asit tedavisine devam edilebilir. Folat eksikliğinde nörolojik disfonksiyon nadiren bildirilmiştir. (24,25)

7. Tedavi

B12 Vitamini ve folat, suda çözünen vitaminlerdir. Her ikisinin de fazlası idrarla atıldığından doz aşımı önemli bir husus değildir.

7.1. *Vitamin B12 tedavisi*

Siyanokobalamin ağırlıklı olarak ABD’de, hidroskobalamin ise Avrupa’da kullanılmaktadır. Hidroskobalaminin tek dozla vücutta kalan kısmı daha fazladır. Hidroskobalamin ve transkobalamin kompleksine karşı vücutta antikor oluşma riski vardır. Bu nedenle sıklıkla siyanokobalamin tercih edilir. (26) Siyanokobalamin 1000 mcg uygulanmasında yaklaşık 150 mcg vücutta kalır, kalanı idrar ile atılır. İdame doza geçildiğinde ayda bir siyanokobalamin ve her 2-3 ayda bir hidroskobalamin uygulamak yeterlidir. (26)

Vitamin B12 eksikliğinde semptomatik anemi bulguları varsa, nörolojik bulgular eşlik ediyorsa tedaviye parenteral olarak başlanması önerilmektedir. 1 hafta boyunca her gün 1000 mcg (1 mg) dozunda intramusküler veya derin subkutan olarak yapılır. Ardından 4 hafta boyunca her hafta 1 mg uygulanır. Altta yatan hastalık devam ederse hastanın ömrünün geri kalanı için her ay 1 mg uygulanır. Eksikliğe yol açan neden ortadan kaldırıldığında tedavi durdurulabilir. Ciddi eksiklikte düşük dozun kullanılması, ağır nörolojik hastalık

varlığında ve geri döndürülemez nörolojik hasarın önlenmesinde gecikmeyle sonuçlanabilir. (27)

Normal emilim olan yetişkinlerde oral günde bir kez 1000 mcg'lik (1 mg) bir dozda verildiğinde intravenöz dozlama kadar etkilidir. Oral olarak verilecekse yeterli dozun aldığından emin olmak için, düzenli olarak B12 vitamin kan düzeyi takibi yapılır. Hafif düzeyde vitamin B12 eksikliği olan yaşlılar hastalarda oral yol önerilir. Çocuklarda ise oral kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. (21)

İhtiyaç fazlası verilen miktarlar zararsız bir şekilde idrarla atılır. Yüksek serum B12 vitamini seviyeleri genellikle son ilaç alımını veya enjeksiyonunu yansıtır. İlaç alımı ile ilgili olmayan mekanizmalar ise tam olarak anlaşılammıştır. Hasarlı hücrelerden dolaşıma salınması (karaciğer hastalığı), klirensin azalması (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı) gibi durumlar buna yol çabilir. (28)

7.2. Folik asit tedavisi

Folat eksikliği tipik olarak oral folik asit (günde 1-5 mg) ile tedavi edilir. Bu doz, malabsorpsiyon mevcut olsa bile genellikle yeterlidir. Tersine çevrilebilir bir eksiklik nedeni varsa, tedavi genellikle 1-4 ay süreyle veya laboratuvarında hematolojik iyileşme kanıtı bulunana kadar verilir. Kronik hemolitik anemi gibi kronik bir folat eksiklik nedeni olanlar için tedavi süresiz olarak verilebilir. (22)

Tam bir yanıt görülene kadar izleme devam etmelidir. Tedaviyi kesildikten sonraki 3-2 ay içinde tam kan sayımı ve folat düzeyi yeniden değerlendirilmelidir.

Kaynakça

1. Scott JM. Folate and vitamin B12. Proceedings of the Nutrition Society. 1999;58(2):441–8.
2. Tefferi A, Pruthi RK. The Biochemical Basis of Cobalamin Deficiency. Vol. 69, Mayo Clinic Proceedings. 1994. p. 181–6.
3. Bailey LB, Gregory JF. Recent Advances in Nutritional Science Folate Metabolism and Requirements 1,2 [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/129/4/779/4721897>
4. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B 12) and folate deficiency . The FASEB Journal. 1993 Nov;7(14):1344–53.
5. Yin J, Li T, Yin Y. Methionine And Antioxidant Potential. Journal of Antioxidant Activity. 2016 Dec 16;1(2):17–22.

6. Takemoto C, Spremulli LL, Benkowski LA, Ueda T, Yokogawa T, Watanabe K. Unconventional decoding of the AUA codon as methionine by mitochondrial tRNAMet with the anticodon f5CAU as revealed with a mitochondrial in vitro translation system. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(5):1616–27.

7. Mansoor MA, Bergmark C, Svoldal AM, Lønning E, Ueland PM. Redox Status and Protein Binding of Plasma Homocysteine and Other Amino Thiols in Patients With Early-Onset Peripheral Vascular Disease Homocysteine and Peripheral Vascular Disease [Internet]. 1995. Available from: <http://ahajournals.org>

8. Zhou J, Møller J, Danielsen CC, et al. Dietary Supplementation With Methionine and Homocysteine Promotes Early Atherosclerosis but Not Plaque Rupture in ApoE-Deficient Mice [Internet]. Vol. 21, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001. Available from: <http://www.atvbaha.org>

9. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse Vascular Effects of Homocysteine Are Modulated by Endothelium-derived Relaxing Factor and Related Oxides of Nitrogen.

10. Dyt Gözde Ede Hacettepe Üniversitesi U, Bilimleri Fakültesi S, Ede G, Ayaz A. B 12 Vitamini ve Folik Asidin Adipozite Üzerine Etkisi The Effect of Vitamin B 12 and Folic Acid on Adiposity.

11. Green R. Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/19/2603/1400222/blood569186.pdf>

12. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology.* 1995 Aug 1;45(8):1435–40.

13. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Vol. 134, *British Journal of Haematology.* 2006. p. 125–36.

14. Johnson BS. Antianemic and Hematopoietic Stimulating Drugs. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 7th Edition. Mosby, 2017;358–70.

15. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. Vol. 59, *Molecular Nutrition and Food Research.* Wiley-VCH Verlag; 2015. p. 1364–72.

16. Kelly GS. Folates: supplemental forms and therapeutic applications. *Altern Med Rev.* 1998 Jun;3(3):208–20.

17. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014 May 4;44(5):480–8.

18. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011 Mar;3(3):370–84.

19. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hematology: Basic principles and practice, 4th ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005. p.519.

20. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci.* 1994 Nov;308(5):276–83.

21. B12 Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011:5,6.

22. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014 Aug;166(4):496–513.

23. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):149–60.

24. Dhar M, Bellevue R, Carmel R. Pernicious anemia with neuropsychiatric dysfunction in a patient with sickle cell anemia treated with folate supplementation. *N Engl J Med.* 2003 May 29;348(22):2204–7.

25. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Dec 11;104(50):19995–20000.

26. Hoffbrand AV. Megaloblastic anemias. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18 Edition. 2012;1:870-1.

27. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential outcome factors in subacute combined degeneration. *J Gen Intern Med.* 2006 Oct;21(10):1063–8.

28. Jammal M, Deneville T, Mario N, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales. *Rev Med Interne.* 2013 Jun;34(6):337–41.

BÖLÜM III

HİPERNATREMİYE YAKLAŞIM

Management of Hypernatremia

Selçuk BARDAK

(Uzm. Dr.), siirdhs4@saglik.gov.tr

ORCID: 0000-0001-8144-0398

Giriş

Hipernatremi (serum sodyum konsantrasyonu >145 mEq/L), özellikle yaşlılarda ve kritik hastalarda yaygın bir elektrolit bozukluğudur. Hipernatremi, bazı hastalarda başvuru esnasında mevcuttur, ancak daha çok hastaneye yatıştan sonra gelişebilen bir komplikasyondur(1-4). Bununla birlikte, hipernatremi sadece hastanede yatan hastalarla sınırlı değildir, aynı zamanda toplumda da yaygın görülür (5). Hipernatreminin (hafif/orta derecede olsa bile) artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmelidir. Ayrıca, tanıda gecikme ve hipernatreminin eksik veya fazla düzeltilmesi, kötü hasta prognozu ile ilişkilidir. (1,2,6,7)

Hipernatreminin Temel Patogenetik Mekanizmaları

Edelman denklemi, toplam değişebilir sodyum (Na_e^+), toplam değişebilir potasyum (K_e^+) ve toplam vücut suyunun (TVS) plazma suyu sodyum konsantrasyonunun başlıca belirleyicileri olduğunu tanımlar[8]. Serum sodyum konsantrasyonu aşağıdaki denklemle verilir:

$$\text{Serum Na}^+ = \text{total değişebilir (Na}^+ + \text{K}^+)/\text{total vücut suyu}$$

Bu nedenle, potasyum dengesinin büyük değişimleri yaşamla uyumlu olmadığından, hipernatremi toplam vücut sodyumunun arttığını veya toplam vücut suyunun azaldığını (dehidrasyon) gösterir.(3,9,10) İlk bahsedilen durum genellikle hipertonic sodyum çözeltilerinin uygulanması sonucu gözlenir. Vakaların çoğu ya saf su kaybı (örn. merkezi veya nefrojenik diabetes insipidus)

ya da hipotonik sıvı kaybı (örn. ozmotik diyare, ozmotik diürez nedeniyle gastrointestinal kayıplar) şeklinde su kaybına bağlıdır. Bazı hastalarda toplam vücut sodyumunda azalma olmasına rağmen hipernatremi gelişir, çünkü su kaybı çözünen madde (sodyum artı potasyum) kaybindan fazladır. Ek olarak, hastane ortamında gelişen hipernatremi genellikle yetersiz ya da uygunsuz sıvı uygulaması ile birlikte azalmış su alımından kaynaklanmaktadır.(1-4) Ayrıca, bazı durumlarda belirli çözeltilerin ve daha az olarak bazı ilaçların muhtemelen artan serum sodyum konsantrasyonuna katkıda bulunduğu da belirtilmelidir. (11)

Her durumda, yetersiz su alımı hipernatreminin gelişimi için bir ön koşuldur. Susuzluk, su alımı için güçlü bir uyarandır ve hipernatremi gelişimine karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu nedenle, artan serum sodyum seviyeleri genellikle fiziksel ve zihinsel durumu bozulmuş hastalarda, hissedilmeyen veya diğer kayıpları dengelemek için yeterince su içemeyen hastalarda, hipodipsili hastalarda veya su isteyemeyen bebeklerde gözlenir. Özellikle artan yaş, susuzluğa bağlı stimülasyonun azalmasıyla ilişkilidir ve bu, 60 yaşın üzerindeki hastalarda hipernatremi insidansının artmasının bir başka nedenidir. (1,2,9,12-15)

Hipernatremili Hastalarda Klinik Bulgular

Artan serum sodyum seviyeleri, hücrel dehidrasyon ile ilişkilidir ve sonuç olarak, hipernatremik hastalarda serebral hücrelerin dehidrasyonuna bağlanan nörolojik semptomlar baskındır. Akut hipernatremi uyuşukluk, halsizlik, sinirlilik, nöbetler ve komaya neden olabilir. Bununla birlikte, kronik hipernatremi vakalarında (>48 saat), serebral hücrel dehidrasyon derecesini ve takip eden nörolojik semptomları sınırlayan bir ozmotik adaptasyonun gözlemlendiği belirtilmelidir. Bu nedenle, kronik hipernatremili hastalar nispeten asemptomatik olabilir veya nispeten daha silik semptomlar gösterebilir. (1,2,9,16-21)

Nörolojik değişikliklere ek olarak, hipernatremik hastalarda pulmoner ödem, ortostatik hipotansiyon, çarpıntı, deri turgorunda azalma, mukozalarda kuruluk gibi semptomlar gelişebilir. Ayrıca hipernatremili hastalarda sıklıkla başka elektrolit bozukluklarının geliştiği görülür. Hipernatremili hastalarla (n = 113, Na⁺ >148 mEq/L) yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında hipernatremiden ziyade hipernatremiye sebep olan patoloji ile ilgili elektrolit bozukluklarının (hipermagnezemi, hiperfosfatemi) da olduğu görülmüştür. (2)

Serum Sodyum Düzeyi Yüksek Olan Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Hipernatremi gelişiminde altta yatan mekanizmaların bilinmesi,hipernatremi gelişen hastaların doğru şekilde yönetimi için büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, hipernatreminin açıklığa kavuşturulması için ayrıntılı bir algoritma izlenmesi gerekmektedir. Bu algoritmanın kullanılmasıyla, serum sodyum seviyeleri yüksek olan hastalar, hücre dışı hacim durumuna göre 3 ana alt gruba ayrılabilir ve daha sonra klinisyen, idrar osmolalitesi (Uosm) ve elektrolitsiz su klirensi gibi uygun belirteçler kullanılarak, elektrolit anormalliğinin spesifik nedenlerini belirleyebilir ve terapötik önlemleri uygun bir şekilde ayarlayabilmektedir. (1,2,4,17,21-24) Hipernatremili bir hastaya yaklaşımdaki ilk adım, artmış serum sodyum düzeylerinin bir artefaktan kaynaklanma olasılığını dışlamaktır. Olumsuz sonuçlara yol açabilecek uygunsuz müdahalelerden kaçınmak için serum sodyum seviyelerinin uygun olmayan ölçümünün hariç tutulması çok önemlidir.(25) Serum elektrolitlerinin ölçümü için iyon seçici elektrotların (ISE) kullanıldığı iki yöntem vardır, doğrudan ISE ve dolaylı ISE. İkincisi, hipo veya hiperproteinemi ve şiddetli hiperlipidemi ile karakterize edilen klinik ortamlarda yalancı disnatremilere eğilimlidir.(25) Dolaylı ISE ile elektrolit konsantrasyonlarının analizinden önce numunenin bir seyreltme adımı gelir ve akabinde konsantrasyon hesaplaması, su konsantrasyonu önemli ölçüde değiştirilmiş protein seviyeleri tarafından değiştirildiğinde hatalı olarak düşük bir sodyum konsantrasyonuna yol açar.(26) Aslında, hipoalbuminemi durumlarında dolaylı ISE, doğrudan ISE'ye kıyasla serum sodyum konsantrasyonunu 4 mEq/L'ye kadar olduğundan fazla tahmin edebilir.(27,28) Tersine, şiddetli hiperproteinemisi veya şiddetli hiperlipidemisi olan bir hastada “normal” serum sodyum seviyeleri, gerçek hipernatreminin (psödonormonatremi) olabileceği şüphesini uyandırmalıdır. Sonuç olarak, bir seyreltme adımını engellemeyen doğrudan ISE, yalancı disnatremilere zemin hazırlayan koşulların varlığında önerilmektedir.(25,29) Ancak direkt ISE de bile venöz kan örnekleri dilüe olduğundan psödohipernatremi de görülebilir. (30) Psödohipernatremi şüphesi olan hastalarda, bir seyreltme adımı içermeyen, bir ozmometre ile serum ozmolalitesinin veya doğrudan bir potansiyometre ile (en modern kan gazı analizörlerinden biri kullanılarak) sodyum düzeylerinin ölçülmesi, gerçek serum sodyum konsantrasyonunu ortaya çıkarabilir.(31) Diğer bir önemli nokta da hiperglisemili hastalarda serum glukoz konsantrasyonunun normalin üst sınırının üzerindeki her 100 mg/dl (5,6 mmol/L) artışı için serum Na⁺ 1,6 mEq/L artırılarak serum sodyum konsantrasyonunun düzeltilmesi

gerektiğidir. Hiperglisemide görülen serum sodyum konsantrasyonu anormalliklerinin, sıvı kaymalarından kaynaklansa da yalancı olmadığı, gerçek olduğu bilinmelidir.

Akut (<48 saat) ve kronik hipernatremi arasındaki ayırım da çok önemlidir. Hipernatremisi olan hastalarda mevcut olan azalmış su alımının değerlendirilmesi ve su kaybının diğer potansiyel nedenlerinin bilinmesi (diyabetes insipidus veya kontrolsüz şeker hastalığı gibi renal, gastrointestinal kayıplar, böbrek dışı veya ateşli hastalıklar vs) hayati önem taşımaktadır. Hipernatremi ile ilişkili ilaçların son zamanlarda kullanımının belirlenmesine yönelik ayrıntılı bir tıbbi öykü de gereklidir.

Bir sonraki adım, öykü, fizik muayene ve uygun laboratuvar testlerine göre hücre dışı hacim durumunun değerlendirilmesidir. Hacim azalmasının eşlik ettiği hipernatremi, başvuru esnasında en sık görülen hipernatremidir. Hipernatremili bir hasta serisinde (n = 113, Na⁺ >148 mEq/L), hastanede edinilmiş hipernatremisi olanların klinik ve biyokimyasal profili esas olarak normovolemik hipernatremi (%51), hipovolemik hipernatremi(%41) ve hastaların %8'inde de hipervolemik hipernatremi vardı.(1) Ancak, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, hipervolemik hipernatremi sanıldığından daha yaygındır.(32) Hacim eksikliği olan hastalarda idrarda sodyum atılımı azalmıştır (<20 mEq/L).(33) Bununla birlikte, diüretik uygulaması, ozmotik diürez, postobstrüktif nefropati veya akut tübüler nekrozun iyileşme fazı aşamasında hipovoleminin varlığına rağmen bir konsantrasyon kusuru ve yüksek idrar sodyum seviyesi (>20 mEq/L) gözlemlenebileceği belirtilmelidir. Bu gibi durumlarda, serum üre/kreatinin oranı >57 olması, hücre dışı hacim azalmasının güvenilir bir göstergesi olarak kabul görmektedir.(1) Hipovoleminin varlığına işaret eden diğer belirtiler arasında azalmış deri turgoru, kuru mukozalar, ortostatik hipotansiyon, postüral taşikardi, prerenal akut böbrek yetmezliği, metabolik alkaloz ve/veya artmış hematokrit veya serum protein seviyeleri ile sonuçlanan hemokonsantrasyon yer alır.(33) Hipervolemik hipernatreminin tanısı genellikle fizik muayene ve eksojen hipertonik sodyum içeren solüsyonların kullanılması öyküsü ile anlaşılır.

Algoritmadaki bir sonraki adım, Uosm'nin belirlenmesidir. <300 mosmol/kg değeri diyabetes insipidusu düşündürür. Bu durumda desmopressin testi merkezi ve nefrojenik diyabetes insipidusu ayırt edebilir.(35) 300-800 mosmol/kg arasında bir Uosm değeri, ozmotik diürezi düşündürebilir. Bununla birlikte, kısmi diyabetes insipidus tanısı göz ardı edilemez. Bu durumda, toplam çözünen madde atılımının belirlenmesi yararlıdır:

Toplam çözünen madde atılımı = $U_{osm}(\text{idrar osmolalitesi}) \times (24 \text{ saatlik idrar hacmi (L)})$

Tipik bir batı diyetinde toplam çözünen madde atılımının normal değeri 600-900 mosmol/gün'dür; >1000 mosmol/gün değeri, glukozüri veya artmış üre atılımına bağlı ozmotik diürezisi düşündürür.(10) Son olarak, >800 mosmol/kg U_{osm} değeri, primer hipodipsi, salin yüklemesi veya artmış su kayıplarını (örn. hissedilmeyen veya gastrointestinal su kayıpları) gösterir.(2,10,36) Hipernatremili hastalarda eşlik eden elektrolit bozukluklarının yüksek insidansı değerlendirildiğinde, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfor gibi diğer elektrolitler de dikkate alınmalıdır.(1) Ayrıca, hipokalemik (serum potasyum seviyeleri <3 mEq/L) ve/veya hiperkalsemik durumlarda (serum kalsiyum konsantrasyonu >11 mg/dL) aquaporin-2 kanallarının ekspresyonunun azalması ve artmış otofajik degradasyonu yoluyla böbrek konsantrasyon yeteneğinde bir bozulma gözlenir ve hipernatremi gelişimine katkıda bulunabilir.(10,40,41) Dikkat edilmesi gereken nokta, elektrolit anormalliklerinin hipernatremi ile birlikte bulunması doğru tanıya yönelik önemli ipuçları sağlayabilir. Örneğin, hafif hipernatremi, hipertansiyon ve hipokalemi öyküsü primer hiperaldosteronizmi düşündürmektedir.(42)

Hipernatremi Tedavisi

Hipernatreminin tedavisi sırasında intravenöz solüsyonun uygun seçimi ve uygulama hızı büyük önem arz etmektedir.

İlk adım, su açığının aşağıdaki denklemle belirlenmesidir:

$$\text{Su Açığı} = \text{Total vücut suyu(L)} \times [(\text{Serum Na} / 140) - 1]$$

Bu denklem, serum konsantrasyonunu 140 mEq/L'ye düşürmek için gereken su miktarını tahmin eder.(8,17,23,36) Toplam vücut suyunun erkeklerde ve kadınlarda yağsız vücut ağırlığının sırasıyla %60'ı veya %50'si olduğu tahmin edilirken, su kaybı olmuş hipernatremik hastalarda genellikle daha düşük değerler kullanılır (erkeklerde yağsız vücut ağırlığının %50'si ve kadınlarda %40'ı). Önemli olarak, serum sodyumunu düşürme oranı, nörolojik semptomların ciddiyetine, serum sodyum konsantrasyonunun mutlak düzeyine ve esas olarak hipernatreminin gelişme zamanına ve sonuçta ortaya çıkan hipertensiyete (akut veya kronik) bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Serum sodyum konsantrasyonunda <8-10 mEq/L/gün'lük bir azalma vakaların çoğunda uygun olan yaklaşımdır, çünkü daha hızlı bir düzeltme durumunda serebral ödem gelişebilir. Bununla birlikte, intraserebral veya

subaraknoid kanamalar ve hatta demiyelinizasyon sendromu dahil olmak üzere hücrel dehidrasyonun olumsuz sonuçlarını önlemek için akut semptomatik hipernatremisi olan hastalarda serum sodyumunun ilk 6-8 saat boyunca 1 mEq/L/saat oranında daha agresif bir şekilde düşürülmesi önerilir.(2,36,43-45) İkinci adım, serum sodyumunu 8-10 mEq/L/gün azaltmak için gereken su uygulama miktarının ve hızının belirlenmesidir. Bu belirleme için klinisyenler böbrek ve böbrek dışı su kayıplarını ve hissedilmeyen kayıpları da dikkate almalı ve yerine koymalıdır.

Bu nedenle, infüze edilen su miktarı şöyle olmalıdır:

Toplam infüze edilen su miktarı/gün = serum sodyum seviyelerini 8-10 mEq/L/gün azaltmak için gereken hesaplanan su açığı + hissedilmeyen kayıplar + böbrek/ekstra-renal (örn. gastrointestinal) su kayıpları

Tahmini hissedilmeyen su kayıpları genellikle 30-50 ml/saat veya 10 ml/kg/gün'dür; ateşli hastalarda 1°C artışta 3.5 ml/kg/gün eklenmelidir.(46,47) Renal su kayıpları, daha önce bahsedildiği gibi elektrolitsiz su klerensi ile tahmin edilebilir. Bir sonraki adım, serum sodyum seviyelerinin düşürülmesi için uygun solüsyonun seçilmesidir. Özellikle hipotonik bir salin solüsyonu verilecekse, solüsyonun serbest su içeriği tahmin edilmelidir. Bu nedenle, hipotonik (N/2) salin solüsyonu (sodyum klorür %0,45), 500 ml serbest su ve 500 ml izotonik salin (%0,9 sodyum klorür) kombinasyonudur. Bu nedenle, hipotonik (N/2) çözelti kullanılıyorsa, serum sodyum düzeylerini düşürmek için gereken hesaplanan su miktarı iki katına çıkarılmalıdır.(10) Serum sodyum, üre ve kreatinin düzeylerinin yanı sıra idrar sodyum ve potasyumunun belirlenmesi çok önemlidir. Potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfor gibi diğer elektrolitler de dikkatle izlenmelidir.(1) Özellikle böbreğin konsantrasyon yeteneğini bozarak hipernatremiye katkıda bulunabilen hipokalemi ve hiperkalseminin düzeltilmesi gerekir.(48) Genel olarak, hipernatremili hastaların güvenli ve etkili yönetimi için tedavi programının uygun şekilde ayarlanması gerekir(1-3,17).

Sonuç

Hipernatremi, ağızdan su alımının azalması bağlamında artan toplam vücut sodyumuna ve/veya azalan toplam vücut suyuna (dehidrasyon) bağlıdır. Hipernatreminin tedavisi sırasında altta yatan mekanizmaların ayrıntılı değerlendirilmesi ve infüzyon tipi ve oranının dikkatli seçimi büyük önem arz eder çünkü bu elektrolit bozukluğunun gereğinden az veya fazla düzeltilmesi, özellikle yaşlılarda ve kritik hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile

ilişkilidir. Hastaların genel durumlarının bozulmasına yol açan birçok akut ve kronik hastalık, nörolojik bozukluklar (demans vb.), mekanik solunuma bağlı olmak hipernatremi gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir (18). Bu nedenle bu tip komorbid hastalığı olan hastaların hipernatremiye daha yatkın olacağı akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

1. Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:136-43.
2. Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care* 2013;28:216 e11-20.
3. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Hyponatremia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1562-8.
4. Shah MK, Workeneh B, Taffet GE. Hyponatremia in the geriatric population. *Clin Interv Aging* 2014;9:1987-92.
5. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126:256-63.
6. Bataille S, Baralla C, Torro D, et al. Undercorrection of hyponatremia is frequent and associated with mortality. *BMC Nephrol* 2014;15:37.
7. Kovacs L, Robertson GL. Disorders of water balance-hyponatremia and hypernatremia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:107-27.
8. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958;37:1236-56.
9. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:852-62.
10. Rose B, Post T. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. McGraw-Hill. New York.: McGraw-Hill; 2001.
11. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatremia. *NDT Plus* 2009;2:339-46.
12. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982;72:339-53.
13. Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1524-32.

14. Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI, Gray L. Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol* 1991;261:R166-71.

15. Stachenfeld NS, DiPietro L, Nadel ER, Mack GW. Mechanism of attenuated thirst in aging: role of central volume receptors. *Am J Physiol* 1997;272:R148-57.

16. Sterns RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015;372:55-65.

17. Harring TR, Deal NS, Kuo DC. Disorders of sodium and water balance. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32:379-401.

18. Maggs FG. The management of patients presenting with hypernatraemia: is aggressive management appropriate? *Clin Med* 2014;14:260-3.

19. van der Helm-van Mil AH, van Vugt JP, Lammers GJ, Harinck HI. Hypernatremia from a hunger strike as a cause of osmotic myelinolysis. *Neurology* 2005;64:574-5.

20. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1564-9.

21. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:206.

22. Popli S, Tzamaloukas AH, Ing TS. Osmotic diuresis-induced hypernatremia: better explained by solute-free water clearance or electrolyte-free water clearance? *Int Urol Nephrol* 2014;46:207-10.

23. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician* 2015;91:299-307.

24. Al-Absi A, Gosmanova EO, Wall BM. A clinical approach to the treatment of chronic hypernatremia. *Am J Kidney Dis* 2012;60:1032-8.

25. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013;38:50-7.

26. Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:516-9.

27. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care* 2012;27:326 e9-16.

28. Goldwasser P, Ayoub I, Barth RH. Pseudohypernatremia and pseudohyponatremia: a linear correction. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:252-7.

29. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47.
30. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003;349:1465-9.
31. Filippatos T, Liamis G, Christopoulou F, Elisaf M. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *Eur J Internal Med* 2015;doi:10.1016/j.ejim.2015.11.022.
32. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, Sam R. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1817-21.
33. Volume depletion in adults. <http://bestpractice.bmj.com/best-> Accessed at 23/9/2015.
34. Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP, Halperin ML. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med* 2001;27:921-4.
35. Saifan C, Nasr R, Mehta S, et al. Diabetes Insipidus: A challenging diagnosis with new drug therapies. *ISRN Nephrology* 2013;2013:7.
36. Adroge HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493-9.
37. Bodonyi-Kovacs G, Lecker SH. Electrolyte-free water clearance: a key to the diagnosis of hypernatremia in resolving acute renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:74-8.
38. Lindner G, Schwarz C. Electrolyte-free water clearance versus modified electrolyte-free water clearance: do the results justify the effort? *Nephron Physiol* 2012;120:p1-5.
39. Lindner G, Schwarz C, Funk GC. Osmotic diuresis due to urea as the cause of hypernatraemia in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:962-7.
40. Khositseth S, Uawithya P, Somparn P, et al. Autophagic degradation of aquaporin-2 is an early event in hypokalemia-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Sci Rep* 2015;5:18311.
41. Amlal H, Krane CM, Chen Q, Soleimani M. Early polyuria and urinary concentrating defect in potassium deprivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F655-63.
42. Gregoire JR. Adjustment of the osmostat in primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1108-10.

43. Severs D, Rookmaaker MB, Hoorn EJ. Intravenous solutions in the care of patients with volume depletion and electrolyte abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2015;66:147-53.

44. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* 2010;168:862-70.

45. Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, Ghosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J Assoc Physicians India* 2008;56:956-64.

46. Cox P. Insensible water loss and its assessment in adult patients: a review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:771-6.

47. Frost P. Intravenous fluid therapy in adult inpatients. *BMJ* 2015;350.

48. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006;26:244-8.

49. Adroge HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997;23:309-16.

50. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: Individualizing infusion therapy. *Postgrad Med* 2015;127:405-12.

51. Liamis G, Kalaitzidis R, Elisaf M. Hypernatremia during correction of hypercalcemia. *Nephron* 2000;86:358.

52. Milionis HJ, Liamis G, Elisaf MS. Hypernatremia in hospitalized patients: a sequel of inadvertent fluid administration. *Arch Intern Med* 2000;160:1541-2.

53. Kahn T. Hypernatremia with edema. *Arch Intern Med* 1999;159:93-8.

BÖLÜM IV

DIYABETİK BÖBREK HASTALIĞI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Diabetic Kidney Disease and Current Approaches in its Treatment

Kubilay İŞSEVER¹ & Özdem KAVRAZ TOMAR²

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Giresun Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
kubilayissever@gmail.com,
ORCID:0000-0002-1376-1488

²(Dr. Öğr. Üyesi), Giresun Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, ozdemtomar@gmail.com
ORCID:0000-0003-4697-2799

1. Giriş

Diabetes mellitus (DM), prevalansı tüm dünyada giderek artan küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı (DBH) gelişmekte olan ülkeler ve tüm dünyada halen son dönem böbrek yetmezliğinin en önde gelen nedenidir. (1) Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabet zemininde diyabetik böbrek hastalığı gelişebilmektedir ancak, bu popülasyonun %95' ini tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Tip 1 diyabet genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte herhangi bir yaş grubunda da görülebilir. (2) Tip 2 diyabet ise çoğunlukla ileri yaş hastalarda görülür ancak, çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklığı giderek artmaktadır. (2)

Diyabetik hastalarda görülen kronik böbrek hastalığı diyabetik nefropati olarak adlandırılrsa da her diyabetik vakanın böbrek hasarı patogenezinin tipik

olmaması veya tek nedene bağlı olmaması dolayısıyla The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD) ‘Diyabet ve Kronik böbrek hastalığı’ olarak daha kapsamlı bir tanımlamayı benimsedi. (3)

Tip 1 diabetes mellitus, insülin üreten pankreas B hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır. Bu hastalarda glutamik asit dekarboksilaz-65 (GAD-65), anti-çinko taşıyıcı protein ve anti-adacık hücre antikorlarından bir ya da birkaçı pozitif olabilir. (4) Tip 2 diabetes mellitus ise insülin direnci ve görece insülin eksikliği ile giden bir hastalıktır. (2)

2. Diyabetik Böbrek Hastalığı

2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanısı

Diyabetik böbrek hastalığı tanısı kalıcı albüminüri ve çoğu hastada eşlik eden retinopatiye dayanır. (3). Diabetes mellitus tanısı olan hastanın 3-6 ay içinde tekrarlanan üç idrar ölçümünün en az ikisinde tespit edilen kalıcı albüminürinin (24 saatlik idrarda >300 mg/gün ya da >200 mc/dk) olması ve böbrek hasarına neden olabilecek altta yatan başka hastalık düşündürecek bulgunun olmaması durumunda diyabetik böbrek hastalığı tanısı konur. (3) Ancak, son yıllarda non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı insidansı da giderek artmaktadır. Albüminüri – proteinüri ölçümü için altın standart 24 saatlik idrarda albümin / protein ölçümüdür. Bunun mümkün olmadığı hastalarda spot idrar albümin / kreatinin oranı ile albüminüri tayini yapılabilir. (3) Sağlıklı bir insanda 24 saatlik idrarda albümin atılımı <30 mg/g ‘dır. 24 saatlik idrarda 30-300 mg (ya da 20 – 200 mc/dk) albümin atılımı tespit edilmesi orta düzeyde artmış albüminüri, >300 mg (ya da >200 mc/dk) albümin atılımı tespit edilmesi ise ileri düzeyde artmış albüminüri olarak adlandırılır. Tip 2 diyabete bağlı böbrek hastalığı olanların % 75-80’inde retinopati saptanırken tip 1 diyabete bağlı böbrek hastalığı olanların tamamına yakınında retinopati mevcuttur. (5) Diyabetik böbrek hastalığından şüphelenilen hastada üriner albümin veya protein ölçümü, kan basıncı ölçümü, oftalmolojik muayene, serum kreatinin ölçümü ve diyabet dışı böbrek hastalığı düşündüren bulguların olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. (3)

2.2. Diyabetik Böbrek Hastalığı Patogenezi

Diyabetik böbrek hastalığı patogenezinde hiperglisemi ve sebep olduğu metabolik değişiklikler en önemli rolü oynasa da hemodinamik faktörler de rol oynamaktadır. (2,3) Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde diyabetik böbrek hastalığı

gelişme riski eşittir ancak, hastaların yaklaşık %30-40'ında nefropati gelişmesi, ırklar ve etnik gruplar arasında diyabetik böbrek hastalığı prevalansının farklı olması, genetik faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. (6) Birinci derece akrabasında diyabetik böbrek hastalığı olan tip 1 diyabetli hastanın diyabetik böbrek hastalığı geliştirme riski %83 iken, birinci derece akrabasında diyabetik böbrek hastalığı yok ise bu risk % 17 olarak belirlenmiştir. (7) diyabetik böbrek hastalığının genetik geçişinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda “engulgment and cell motility1” (ELMO1) geni, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninin insersiyon/delesyon polimorfizminin, ADAMTS13 geninin Pro618Ala polimorfizminin diyabetik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir. (6,8)

2.2.1. Hemodinamik değişiklikler

Diyabetin erken döneminde glomerüller hiperfiltrasyon sık görülür. Afferent arterioller dilatasyona eşlik eden efferent arterioller vazokonstriksiyonun glukoza bağımlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), nitrik oksit, glukagon, prostaglandin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF-B) gibi mediatörler aracılığı ile gerçekleştiği ve glomerüller filtrasyon hızı artışına sebep olduğu gösterilmiştir. (2,6) Hiperfiltrasyon ise postglomeruler kolloid onkotik basıncı arttırarak proksimal tubulden sodyum geri emilimini artırır. Ayrıca hiperglisemi ile proksimal tubulden sodyum-glukoz taşıyıcısı (SGLT) aracılığıyla glukoz ve sodyum geri emilimini artırır. Maküla densaya ulaşan sodyum miktarının azalması ile tubuloglomeruler geri bildirim mekanizması aktiveleşir ve afferent arterioller dilatasyon meydana gelir. (9)

2.2.2. Renal hipertrofi ve mezengial matriks genişlemesi

Artmış glukoz düzeylerinin IGF-1, VEGF, TGF-B gibi çeşitli büyüme faktörlerini aktive etmesi sonucu mezengial matriks genişlemesi ve renal hipertrofi ortaya çıkar. (2) Diyabetik böbrek hastalığında önce mezengial matriks genişlemesi görülür. Takip eden süreçte nodüler diyabetik glomeruloskleroz (Kimmelstiel- Wilson nodülü) veya yaygın glomeruloskleroz gelişir. (2)

2.2.3. Metabolik Yolaklar

Hücre içinde glukoz normal şartlarda glikolitik yolda metabolize olur. Diyabetik hastada hücre içi glukoz seviyesi arttığında glukoz alternatif yollar olan poliyol yolağı, hekzosamin yolağı, protein kinaz C yolağı, ileri glikasyon

son ürünleri yolağı, adenozin monofosfat kinaz yolağı ve kallikrein-kinin yolağına girer.

Polyol yolağı; glukozun aldoz redüktaz ile sorbitole ve sorbitolün de fruktoza dönüşümünü sağlar. (6)

Hekzozamin yolağı; hiperglisemi durumunda glukozun fruktoz 6- fosfata dönüşümü ve sonuçta N-asetilglukozamin konsantrasyonu artışının aktive ettiği mediyatörler sayesinde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesi azalır ve hücre apopitozu artar. (10)

Protein Kinaz C yolağı; hiperglisemi protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKC aktivasyonu eNOS düzeyinin azalması, endotelin 1 ve VEGF artmasına neden olarak endotelial disfonksiyona yol açar. (3)

İleri glikasyon son ürünler yolağı; hiperglisemi nedeniyle aminoasitlerin ve proteinlerin non-enzimatik glikasyonu gerçekleşir. Kronik hiperglisemik süreçte bu ürünler çapraz bağlanma reaksiyonları ile geri dönüşümsüz ileri glikasyon son ürünlerini oluştururlar. İleri glikasyon son ürünlerindeki artış nükleer faktör kappa B'yi (NF-kB) aktive ederek bir çok sitokin üretimini artırır. İleri glikasyon son ürünleri podositler üzerinde hipertrofiyi, apopitozu uyarıcı ve nefrin sentaz supresyonu gibi etkileri vardır. (6)

Adenozin monofosfat kinaz yolağı (AMPK); 5-AMP aktive protein kinaz inhibisyonunun TGF-B aracılığı ile profibrotik süreçle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (11)

Kallikrein- Kinin yolağı; hiperglisemi renal tubuler kallikrein ekspresyonunu artırarak bradikinin aracılı proinflatuar süreci başlattığı gösterilmiştir. (12)

2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığının Seyri

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda başlangıçta böbrek boyutunda ve ağırlığında %15 artış ile birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFH) artışı olur. Sonrasında orta düzeyde artmış albüminüri (30-300 mg/gün) gelişir ve bu süreci ileri düzeyde artmış albüminürinin (>300 mg/gün) izlemesi beklenir. Kalıcı albüminüriden yaklaşık 15 yıl sonra ilerleyici proteinürinin eşlik ettiği kronik böbrek hastalığı gelişmesi beklenir. Daha nadir olmakla birlikte albüminüri olmadan da GFH düşüşü gözlenebilir. (13)

2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığında Klasik Tedavi ve Koruyucu Önlemler

Diyabetik böbrek hastalığında asıl amaç albüminüri gelişiminin önlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Diyabetik hastalarda sigaranın

bırakılması, tuzdan ve proteinden fakir diyet, düzenli egzersiz ve ideal kiloya ulaşılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ilk yapılması gereken nonfarmakolojik tedavilerdir. (3)

2.4.1. Kan Şekeri Regülasyonu

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün diyabetik böbrek hastalığı gelişimini azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (14,15). Glisemik hedefler glikolize hemoglobin (HbA1c) ile takip edilse de kronik böbrek hastalığında HbA1c düzeylerine etki eden anemi, eritropoez stimüle edici ajan kullanımı, inflamasyon ve metabolik asidoz gibi kısıtlayıcı faktörler söz konusudur. Ancak, hala glisemik hedefler için en iyi belirteç HbA1c düzeyi gibi görünmektedir. KDIGO 2020 Diyabet ve Kronik böbrek hastalığı kılavuzu, kronik böbrek hastalığı olan ve diyalize girmeyen hastalar için HbA1c hedefini % 6,5-8 olarak belirlemiştir. (16) Aynı kılavuz tip 2 diyabetli hastalarda metformin ve sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerini ilk basamak tedavi olarak önermektedir. (16)

Oral antidiyabetik ilaçlar;

SGLT-2 İnhibitörleri; Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Kanagliflozin, Sotagliflozin bu grupta yer alır. SGLT-2 inhibitörleri proksimal tubuler sodyum geri emilimini azaltarak makula densaya gelen sodyum miktarını artırır. Bu durumda tubuloglomeruler geri besleme mekanizmasının aktive olmasını sağlar. SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi başlangıcında yaklaşık 5 ml/dk/1.73 m² GFH azalması beklenir. GFH > 30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda başlanması önerilse de son yapılan çalışmalar bu sınırın daha aşağı çekilebileceği görüşünü desteklemektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde hem kardiyovasküler mortaliteyi hem de son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. (17, 18) SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanımı ile üriner enfeksiyon riskinde ve öglisemik ketoasidoz riskinde artış olduğu da unutulmamalıdır. (17)

Metformin; AMPK aktivasyonu ile karaciğerde glukoneogenezi baskılayarak periferik insülin direncini azaltır. KDIGO 2020 DM ve Kronik Böbrek Hastalığı kılavuzu başlangıç tedavisi olarak SGLT-2 inhibitörleri ile birlikte metformin tedavisini önermektedir. GFH < 30 ml/dk/1.73 m² olduğunda ilacın kesilmesi önerilmektedir. (3)

GLP-1 Analogları; Liraglutid, Eksenatid ve Semaglutid tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan GLP-1 analoglarıdır. Bu ajanlar GLP-1 reseptör aktivasyonu ile insülin salınımını artırıp glukagon salgılanmasını baskılayarak etki gösterir. Metformin ve SGLT-2 inhibitörlerinden sonra ilk tercih edilecek ilaç grubundadır. GFH > 15 ml/dk/1.73 m2 kullanılabilir. (3)

DPP4 İnhibitörleri; Linagliptin Kronik böbrek hastalığı evre V ve diyalize giren hastalarda dahi kullanılabilen oral antidiyabetik ajandır. Diğer DPP4 inhibitörleri GFH <15 ml/dk/1.73 m2 kullanılmaz. Renoprotektif etkileri belirsizdir. (19)

Diğer oral antidiyabetik ilaçlar; Sülfanilüreler, tiazolidindionlar, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve glinidler ise GFH düzeyine göre kan şekeri regülasyonu için bireyselleştirilmiş tedavide kullanılabilirler. (3)

İnsülin Tedavisi; tip 1 diyabet ve oral antidiyabetikler ile kan şekeri kontrol altına alınamayan hastalarda ve gebe diyabetiklerde tercih edilir. Diyalize giren hastalar dahil kronik böbrek hastalığının her evresinde kullanılabilir. Ancak, gerekli doz azaltımı yapılmalıdır. (3)

2.4.2. Kan Basıncı Kontrolü

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolünün sağlanması albüminüri, böbrek hastalığı progresyonunda yavaşlama ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. (20). Diyabetik böbrek hastalığı olanlarda Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri ACE inhibitörü (ACE-İ)/ Anjiyotensin Reseptör Blokörü (ARB) ile tedavinin kan basıncı düşürücü etkisi dışlandığında da böbrek koruyucu etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir. (3). RAAS blokerleri başlandığında serum kreatinin düzeylerinde %30'a kadar artış olabilmektedir. Bu seviyeyi geçen serum kreatinin artışlarında ilaç kesilmesi önerilir. Her diyabetik böbrek hastasına kontrendikasyon olmaması durumunda ACE-İ/ ARB başlanması önerilmektedir. (3).

2.4.3. Dislipidemi Tedavisi

Diyabetik böbrek hastalarında dislipideminin renal hastalık progresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Dislipidemi olan, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarına statin tedavisi önerilmektedir. Ancak, diyalize başlanmış hastalarda dislipidemi tedavisinin faydası gösterilemediğinden yeni statin tedavisi başlanması önerilmemektedir. (21)

2.5. Diyabetik Böbrek Hastalığında Yeni Yaklaşımlar ve Gelecekte Yer Alabilecek Potansiyel Tedaviler

2.5.1. Diyabetik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi ve Tanı Yöntemleri ile İlgili Yeni Gelişmeler

Son yüzyılda modern tıptaki tüm keşiflere ve gelişmelere karşın DBH'da yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip öngördürücü bir tanı yöntemi olmadığı gibi tedavi yöntemleri de destekleyici ve koruyucu yöntemlerden öteye geçmemiştir. Hasta uyumsuzluklarının da etkisiyle, günümüzde hâlâ tip 2 diyabetli ve evre 3 böbrek yetmezliğindeki hastaların yaklaşık yarısı tanısız kalmaktadır. Böbrek biyopsisinin invaziv olması nedeniyle limitli klinik kullanımı, son dönem DBH için diyaliz ve renal transplantasyon gibi pahalı ve zahmetli tedavilerin hâlâ tek seçenek olması gibi sorunlar yeni çalışmalar için motivasyon kaynağı oluşturmaktadır. (22)

Yeni yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, DBH'nın patofizyolojik gelişim aşamaları ile ilgili ezberlerimizi bozmaktadır. Bu çalışmalarda aşikar proteinüri gelişmeden de renal fonksiyonlarda azalma saptanabildiği, nonproteinürik böbrek hastalığının insidansının sanıldığından daha sık olduğu gösterilmiştir. (23) Ayrıca, proteinürik DBH'a göre nonproteinürik DBH'nın diyabetik retinopati ile daha zayıf bir ilişki sergilediği ortaya konmuştur. (24) Bu noktada önemli bir faktör de hastanın araya giren akut böbrek hasarı (ABH) atağı yaşayıp yaşamamış olmasıdır. 4082 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında tek ya da birden fazla ABH atağı yaşayan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. (25)

DBH'nda hastaların klinik seyirindeki heterojenite de tanı ve tedavide ekstra bir güçlük oluşturmaktadır. Hastaların 1/3'ü diyabet tanısından 15-20 yıl sonra, 1/3'ü 10 yıl sonra mikroalbüminüri fazına geçmekte iken kalan 1/3'ü ise tedavilerin ardından bu faza progresyon göstermemektedir. (23) Ayrıca yakın glisemik kontrolün, özellikle Tip 2 DM hastalarında, serum kreatinin artışı, SDBY ve ölüm gibi sonuçları önleyemediği ileri sürülmektedir. (26) Tüm bu sebepler, araştırmacıları DBH'nı, diyabet tanısı alır almaz öngördürebilecek bir biyobelirteç araştırmaya yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalar, hemoglobin A1c (HbA1c) ve proteinüri miktarı gibi klasik parametrelerin bu öngördürmede yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip olmadığını göstermiştir. (23) DBH ile genetik mutasyonlar arasında ilişki incelemeye yönelik çalışmalar da sonuçsuz kalmıştır. (27) Şu ana dek, DBH progresyonunu öngördürebilen en iyi biyobelirteçler olarak Tümör Nekroz Faktör Reseptör 1 ve 2 (TNFR 1 ve 2) ile Böbrek Hasar

Molekülü 1 (Kıdney Injury Molecular 1) olarak saptanmıştır. HbA1c yerine TNFR'lerinin DBH progresyonunu öngördürebilmesi, bu hastalığın inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini de ortaya atmaktadır. Ek olarak, bir tübüler hasar belirteci olan KIM-1'in DBH progresyonunu öngördürebiliyor olması da; bu hastalıkta tübüler hasarın sanılandan daha erken aşamada başladığını ve klinik seyirin şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (28-31)

DBH tanısı içi hâlâ altın standart yöntem olan böbrek biyopsisinden de DBH progresyonunu öngördürebilecek bazı patoloji verileri elde edilebilmektedir. Çalışmalarda, Tip 1 DM tanılı hastalarda tanıdan ortalama 1,5-2,5 yıl sonra ortaya çıkan Glomerüler Bazal Membran (GBM) kalınlaşması ilk patolojik bulgu iken onu ortalama 5-7 yıl içinde ortaya çıkan matriks birikiminin eşlik ettiği mezangiyal genişleme takip etmiştir. (32-34) Her ne kadar bu biyopsi bulguları hastalık progresyonunu öngördürücü olarak kabul edilmiş olsa da; böbrek biyopsinin invaziv bir yöntem olması ve olası komplikasyonları, bu yöntemi diyabetin tanı aşamasında standart olarak uygulanabilecek bir yöntem olmaktan çıkarmaktadır. Ayrıca, DM hastalarının yaklaşık yarısında DBH dışı glomerüler hastalık ya da DBH ile eş zamanlı başka bir glomerüler hastalık tespit edilebilmektedir. Bu nedenle, ani ve hızlı GFH düşüşü, aniden nefrotik düzeye ulaşan proteinüri ve refrakter hipertansiyon gibi atipik klinik tablolar karşımıza geldiğinde tanının mutlaka ivedilikle böbrek biyopsisi ile kesinleştirilmesi gerekmektedir.

2.5.2. Diyabetik Böbrek Hastalığında Yenilikçi Tedavi Yaklaşımları

Sodyum Glukoz Kotransporter 2 (SGLT2), proksimal tübülden ekskrete edilen glukozun yaklaşık %90'ının geri Emiliminden sorumludur ve SGLT2 inhibitörleri bu geri Emilimi engelleyerek hiperglisemi tedavisinde kullanılırlar. (35) Yapılan bir çalışmada, bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozinin, Tip 1 diyabetli hastalarda renal hiperfiltrasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. (36) Ayrıca Tip 2 DM ve yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda, standart tedaviye eklendiğinde renal hastalığı yavaşlattığı ve buna bağlı renal olayların insidansını azalttığı gösterilmiştir. (37,38) Bir başka SGLT2 inhibitörü olan Kanagliflozinin de DBH olan bireylerde kullanıldığında, renal yetmezlik riskini azalttığı ve kullanıldığında Glimepride kıyasla renal hastalık ilerlemesini daha çok yavaşlattığı bildirilmiştir. (39,40) Diğer bir SGLT2 inhibitörü olan Dapagliflozinin ise altı haftalık bir tedavi ile albüminüriyi %43.9 oranında azaltsa da, GFH'nı da anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir. (41,42) Tüm bu çalışmalar neticesinde, SGLT2 inhibitörlerinin GFH>45 ml/dk olan tüm diyabetik böbrek hastalarında standart tedaviye ek olarak kullanımı önerilmektedir. (23)

SGLT2 inhibitörlerinin standart tedavi protokolüne eklenmesinin ardından çalışmalar kesilmemiş, DBH tedavisinde daha iyiye ulaşmak için klinik araştırmalar devam etmiştir. Bu amaçla yürütülen faz 3 çalışmalarında etkileri araştırılan ve umut vaadeden ilaçlar arasında **glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri, tiyazolidindionlar, endotelin-1 reseptör A antagonistleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), antifibrotik ajanlar** yer almaktadır (23). Bir GLP-1 analogu olan Liraglutid'in etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, Liraglutid tedavisi alan Tip 2 DM ve yüksek kardiyovasküler riskli hastaların plasebo grubuna göre daha az makroalbuminüri ve DBH progresyonu gösterdiği ortaya konmuştur. (43,44) 3297 Tip 2 DM hastasının yer aldığı başka bir randomize çalışmada, diğer bir GLP-1 analogu olan Semaglutidin yeni başlangıçlı ya da kötüleşen nefropati ile daha düşük oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. (45) DPP4 inhibitörleri Linagliptin ve Saksagliptin'in albuminüri miktarını azalttığı gösterilse de kanıt düzeyi GLP-1 agonistleri kadar yüksek değildir. (46,47) Perioksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ) agonisti olan Rosiglitazon ve Pioglitazon'un tip 2 DM hastalarında proteinüri miktarını azalttığı bildirilmiştir. (48,49)

Bir endotelin-1 reseptör A antagonist olan Avosentan'ın üriner albumin atılımını azalttığı gösterilse de çalışma, aşırı sıvı yüklenmesine bağlı artmış kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır. (50) Ancak bu grubun daha elektif bir üyesi olan Atrasertan ile yapılan çalışmada vücut sıvısında ciddi bir artış olmadan idrar protein atılımında azalış saptanmıştır. (51) Ancak bu ajanların DBH üzerine olan etkilerinin kesinleştirilmesi için daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır.

MRA, kardiyak,renal ve endotelyal dokular gibi hedef dokularda antifibrotik ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. (52) Çalışmalar, birinci (spironolakton) ve ikinci (eplerenon) jenerasyon MRA'ne göre daha az hiperkalemi yan etkisi gösteren Apararenon, Esaxerenon ve Finerenon gibi yeni nesil MRA ile yürülmektedir. (23) Apararenon ve Esaxerenon ile ilgili yürütülen klinik çalışmalardan henüz sonuçlar açıklanmamış olsa da; Finerenon'un kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kalp yetmezlikli hastalarda albuminüriyi azalttığı gibi spironolaktona göre daha az hiperkalemiye neden olduğu ortaya konmuştur. (53,54) Tip 2 diyabet, makroalbuminüri ve GFH \leq 60 ml/dk özelliklerine sahip hastalarda yapılan daha güncel bir araştırmada, Finerenon'un albuminüriyi azalttığı gözlenmiştir. (55)

umut vaadeden diğer tedavilerin de protokollere eklenebilmesi için daha çok randomize kontrollü klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editör, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda MD 2017.
2. Feehally J, Floege J, Johnson J.R. Çeviri editörleri; Göloğlu M.Z. Duman, S. Süleymanlar G. Comprehensive Clinical Nephrology Türkçe. 3. Ed. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2014: 353-364.
3. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıncı M, Ateş K editörler. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. Ankara, Akademisyen Kitabevi AŞ. 2021:495-526.
4. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, Tıp 1 Diyabet. Güncel Pediatri 2007; 5:1-10.
5. Girachi A, Vignati L. Diabetic microvasculer complications-can the presence of one predict the development of another? Journal of Diabetes and its Complications 2006 Jul 1;20(4):228-37.
6. Tang S, Sharma K. Comprehensive Clinical Nephrology, sixth ed. Diabetic Kidney Disease, Pathogenesis, Clinical Manifestations and Natural History of Diabetic Kidney Disease. Sydney 2019(30) 357-375
7. Seaquist ER, Goety FC, Rich S. et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1989; 320:1161-65.
8. Rurali E, Noris M, Chianca A. ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetic patients and response to therapy. Diabetes 2013;62(10):3599-609.
9. Lin YC, Chang YH, Yang SY et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. J Formos Med Assoc 2018 Aug;117(8): 662-75.
10. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation research 2010 Oct 29;107(9):1058-70
11. Decleves AE, Mathew AV, Cunard R et al. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. Journal of the American Society of Nephrology 2011 Oct 1;22(10): 1846-55

12. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012 Aug 1;27(8):3049-56

13. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jun 1; 38(6): 954-62.

14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-76.

15. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al. Longterm results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(suppl2):21-9

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(45): S1-S115

17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, cardiovascular outcome, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28

18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J of Med* 2019 Jun 13;380(24):2295-306

19. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A et al. Analyses of results from cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(2): 196-204

20. Parving HH, Andersen AR, Smidt VM. Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ* 1987; 294:1443-7

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group KDIGO Clinical Practice Guidelines for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305

22. Cecchini AL, Biscetti F, Rando MM, Flex A. Editorial: Diagnosis, prevention and treatment in diabetic nephropathy, volume II. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1142285. Published 2023 Jan 19. doi:10.3389/fendo.2023.1142285

23. Chen, Y., Lee, K., Ni, Z., & He, J. C. (2020). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*, 6(4), 215–225. <https://doi.org/10.1159/000506634>

24. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate

and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2317–23

25. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov; 6(11):2567–72.

26. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012 May;172(10):761–9.

27. Pezzolesi MG, Skupien J, Mychaleckyj JC, Warram JH, Krolewski AS. Insights to the genetics of diabetic nephropathy through a genome-wide association study of the GoKinD collection. *Semin Nephrol*. 2010 Mar;30(2): 126–40

28. Jim B, Santos J, Spath F, Cijiang He J. Biomarkers of diabetic nephropathy, the present and the future. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Sep; 8(5):317–28

29. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 23(3):516–24.

30. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;23(3): 507–15.

31. Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T, et al. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. *J Clin Invest*. 2016 Sep;126(9):3336–50

32. Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002 Feb;51(2):506–13.

33. Drummond K, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002 May;51(5):1580–7.

34. 2 Mauer M, Drummond K; Study Design and Baseline Characteristics of the Study Participants. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: I. Study design and baseline characteristics of the study participants. *Diabetes*. 2002 May;51(5):1572–9

35. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1- mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Jan;306(2):F188– 93.

36. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb;129(5):587– 97.

37. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998 Sep;317(7160):713–20.

38. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov; 375(18): 1801–2.

39. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan;28(1):368–75.

40. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun; 380(24):2295–306.

41. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al.; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2532–40.

42. Dekkers CC, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJ. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1988–93

43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(4):311–22.

44. Mann JF, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov;377(22):2197–8.

45. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1834–44.

46. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3460–8.

47. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):69–76.

48. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, Vasavada N, Curley T, Chase SD, et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):285–92

49. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2007 Dec;72(11):1367–73.

50. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al.; ASCEND Study Group. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar; 21(3):527–35.

51. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5): 1083–93.

52. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev*. 2017 Jan;22(1):65–89.

53. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*. 2017 Jul; 234(1):T125–40.

54. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2453–63.

55. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al.; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Sep;314(9):884–94.

56. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;22(6):1144–51.

57. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan; 26(1):220–9.

58. Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, Degenhardt TP, Schotzinger RJ, McGill JB. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol*. 2007;27(6):605–14.

59. Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Adler SG, Kretzler M, Mehta RL, Tumlin JA, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Nov;33(11):1950–9.

60. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res*. 2015;2015:697010.

61. Cui W, Min X, Xu X, Du B, Luo P. Role of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 in Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*. 2017;2017:3797802.

62. Lazaro I, Lopez-Sanz L, Bernal S, Oguiza A, Recio C, Melgar A, et al. Nrf2 Activation Provides Atheroprotection in Diabetic Mice Through Concerted Upregulation of Antioxidant, Anti-inflammatory, and Autophagy Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018 Jul;9: 819

63. Zheng H, Whitman SA, Wu W, Wondrak GT, Wong PK, Fang D, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011 Nov; 60(11):3055–66.

64. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, et al.; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013 Dec;369(26):2492– 503.

65. Gnudi L, Gentile G, Ruggenti P. The Patient with Diabetes Mellitus. In: Turner N, Lamiere N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Volume 2. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016. pp. 1199–247.

66. Gorin Y, Cavaglieri RC, Khazim K, Lee DY, Bruno F, Thakur S, et al. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jun; 308(11):F1276–87.

67. Karger Publishers [Internet]. Business wire: Genkyotex Announces top-line results of phase 2 clinical program <https://www.businesswire.com/>

news/home/20150909005080/en/Genkyotex-Announces-Top-Line-Results-Phase2-Clinical. Erişim tarihi 3 Mart 2023.

68. Cha JJ, Min HS, Kim KT, Kim JE, Ghee JY, Kim HW, et al. APX-115, a first-in-class panNADPH oxidase (Nox) inhibitor, protects db/db mice from renal injury. *Lab Invest.* 2017 Apr;97(4):419–31.

69. Boels MG, Koudijs A, Avramut MC, Sol WM, Wang G, van Oeveren-Rietdijk AM, et al. Systemic Monocyte Chemotactic Protein-1 Inhibition Modifies Renal Macrophages and Restores Glomerular Endothelial Glycocalyx and Barrier Function in Diabetic Nephropathy. *Am J Pathol.* 2017 Nov;187(11):2430–40.

70. Menne J, Eulberg D, Beyer D, Baumann M, Saudek F, Valkusz Z, et al.; Emapticap Study Group. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Feb;32(2):307–15.

BÖLÜM V

DİYABET VE YAPAY ZEKÂ

Diabetes and Artificial Intelligence

Ahmed Cihad GENÇ

(Uzm. Dr.), Hendek Devlet Hastanesi, Sakarya

Bahçeşehir Üniversitesi, Lisansüstü

Eğitim Enstitüsü, Yapay Zekâ, İstanbul

E-mail: genccihad@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7725-707X

1. Giriş

Nörofizyolog Warren McCulloch ve matematikçi Walter Pitts ilk kez 1943 yılında elektrik devreleri ile beyin nöronlarının etkileşimini taklit eden sinir ağı modeli dizayn etmişlerdir. Turing ise 1950 yılında şu soruyu sormuştur: “Makine düşünebilir mi?”. Bu soru onu “Turing Testi” olarak literatürde yer bulmasını sağlamıştır¹. 1950 yıllarında bilgisayar ve yapay sinir ağları araştırması Bernard Widrow, Nathaniel Rochester ve Marcian Hoff tarafından yapılmıştır².

2. Yapay zekâ

Yapay zekâ (YZ) temel istatistik metotlarından farklıdır. Daha önce öğrendiği bilgiler üzerinden çıkarım yapabilir ve fikir yürütebilir. Son yıllarda internetin yaygınlaşması, hızının artması, dijital veri depolama kapasitesinin artması YZ tabanlı teknolojilerin erişilebilirliğini ve gelişimini kolaylaştırmıştır. Gerçek dünya verilerinden elde edilen fazla miktardaki veri havuzları kullanılarak geliştirilen algoritmalar sayesinde oluşturulan YZ modelleri doğru tahmin oranlarının artmasını sağlamaktadır. Tıp alanında hastalıkların yönetiminde kullanılan algoritmalar çok sık güncellenmektedir. Bunun sebebi doğruluk oranı daha yüksek bir algoritmanın istatistiksel anlamlılık kazanmasıdır. YZ

bu algoritmalarından farklıdır. Tıbbi algoritmalarındaki kriterleri sağlayan gruptaki hastalar için bir genelleme yapılırken YZ bireysel olarak sonuç vermektedir. İstatistiksel anlamlılık ve YZ arasındaki en büyük farklardan biridir².

2.1. Sağlıkta yapay zekâ

Sağlık alanında YZ'nin kullanılması hızla yaygınlaşmaktadır. Hastalıkların risk faktörlerini, ne zaman ortaya çıkacağını, hangi patofizyolojik yolağı kullandığını belirlemede, komplikasyonları önceden tahmin etmede ve en uygun medikal tedaviye karar vermede kısaca hastalıkların her aşamasında YZ kullanılabilir³.

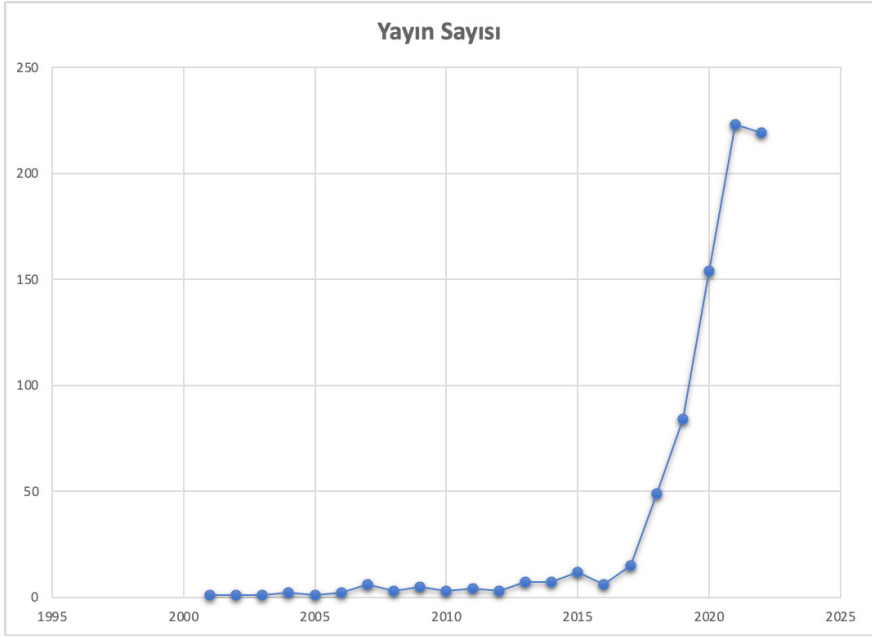
Hastanın şikâyeti, hikayesi, kullandığı ilaçları, kronik hastalıkları, fizik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri gibi tıbbi verilerinin bir kısmından ya da tamamından faydalanılarak sağlık uygulama alanlarının tüm aşamalarında kullanılabilir. Örneklerle anlatmak gerekirse miyokard enfarktüsünün teşhisinde kullanılan elektrokardiyogramın yorumlanmasında, koroner işlem sonrası yoğun bakım yatış süresinin hesaplanmasında, radyolojik görüntülerin yorumlanmasında, tedavide kullanılan ilacın hangi etken madde ile değiştirilmesi gerektiğinde, gen mutasyonu ve ekspresyonlarının tahmin edilmesinde, halk sağlığından hastalık teşhis ve tedavisine kadar tüm basamaklarda YZ tabanlı uygulamalar kullanılmaktadır⁴.

2.2. Diyabet ve yapay zekâ:

Sistemik hastalık olan diyabetin neredeyse her aşamasında YZ kullanılabilir. Başarı oranı gelişen teknoloji sayesinde ve yeni çalışmaların eklenmesiyle artmaktadır³.

2022 yılının sonunda Web Of Science yardımıyla diyabet ve YZ için İngilizce diabetes AND artificial intelligence şeklinde tarama yapıldığında 814 sonuç bulunmaktadır. 2015 yılına kadar yılda sadece bir adet yayın bulunurken 2015 yılından itibaren diyabet ve yapay zekâ ile ilgili yayın sayısı hızla artmaya başlayarak 2020 yılında 154, 2021 yılında 223, 2022 yılında 219 sayısına ulaşmıştır⁵.

Şekil1: Yıllara göre diyabet ve yapay zekâ yayın sayısı



2015 yılından itibaren diyabet ve yapay zekâ yayınlarının hızla arttığı görülmektedir.

2011 yılında 420 adet tip 1 diyabet hastası ile yapılan çalışmada ölümcül hipoglisemi atakları tahmin edilmeye çalışılmıştır. Fizyolojik parametreler, nabız, düzeltilmiş QT aralığı kullanılarak oluşturulan YZ modeli ve istatistikî analiz karşılaştırıldığında YZ'nin daha yüksek özgüllük ve duyarlılık değerine sahip olduğu bulunmuştur⁶.

Gelişen sensör teknolojileri, hastaların fiziksel hareketlerinin çeşitliliğini (yürüme, yüzme), miktarını (adım sayısı, kulaç sayısı), günlük kalori sayımını, nabız, tansiyon gibi bulguları, sürekli glikoz ölçüm değerlerini kaydetmektedir. Bu verilerin YZ ile işlenerek değerlendirilmesi diyabetin yönetimine olumlu katkı sağlamaktadır⁷. Tip 1 diyabet tedavisinde kullanılan insülin infüzyon tedavisinde oluşan glisemik dalgalanmayı önlemek için adaptif bir yöntem geliştirmek amacıyla insülin bazal dozunun ve hızının aynı anda ayarlanması, klinik kurallara göre infüzyona başlaması, gerçek zamanlı kişiselleştirilmesi denenmiştir. Bu deneme klinik uyumlu sanal hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Düzensiz beslenme ve karbonhidrat sayımının %25'e kadar belirsiz olduğu durumlarda glisemik kontrol %93'ün üzerinde sağlanmıştır⁸.

Tip 1 diyabet hastalarında gerçek zamanlı kan şekeri ölçümleriyle beraber insülin pompa ihtiyacının kişiye özelleştirilmiş tahmin edilmesi YZ algoritması ile sağlanmıştır⁹.

Bolus insülin ihtiyacı kişiden kişiye değiştiği gibi öğünden öğüne de değişmektedir. Bu nedenle hastalara karbonhidrat sayımı öğretilir. Yapay pankreas denetleyicisi öğünler ve kişiler arasındaki karbonhidrat sayımı belirsizliği ile ihtiyaç duyulacak bolus insülin dozunu belirsizliğini hesaba katarak üç ay boyunca sanal olarak izlenmiş ve bu deneysel yöntemin olumlu sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁰.

Diyabetin komplikasyonlarından bir tanesi de diyabetik retinopatidir. Bu nedenle tip 1 diyabet tanısından beş yıl sonra yılda bir kez, tip 2 diyabet tanısından itibaren her yıl bir kez göz dibi muayenesi önerilmektedir. Diyabetik retinopatinin varlığını erken tespit etmek diyabetin komplikasyonlarını yönetmek için çok önemlidir. Diyabetik retinopatisi olan hastaların kardiyovasküler hastalık nedeni on yıllık mortalite riski %10 ve üzerindedir. Bu oran çok yüksek riskli kabul edilir. Diyabetik retinopatinin erken teşhisi diyabetik nefropatinin erken habercisidir. Diyabetin yönetiminde, komplikasyonlarının önlenmesinde diyabetik retinopatinin tespiti bu yönleriyle çok önemlidir. Dünya çapında ülkeden ülkeye değişmekle birlikte farklı branştan oluşan uzman hekimlere ulaşmada kısıtlılık vardır¹¹.

Asya-Pasifik Tele-Oftalmoloji Derneği çok sayıda ve farklı evredeki diyabetik hastanın retina imajlarını kullanarak bir veri seti oluşturmuşlardır. Bu imajlar önce resim işleme tekniği olan kontrast sınırlı adaptif histogram eşitleme yöntemi ile işlenip YZ'ye tanıtılmıştır. Bu sayede YZ diyabetik retinopatiyi evre 0, 1, 2, 3, 4 şeklinde %99'a varan doğrulukta evreleyebilmiştir¹².

Optik koherans tomografi (OCT) retina tabakalarının görüntülenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Retinanın tabakaları hakkında normal, drusen, diyabetik maküler ödem, koroidal neovaskülarizasyon şeklinde fikir verir. Bir grup araştırmacı OCT görüntülerini resim işleme teknikleri kullandıktan sonra 3 ayrı hekim tarafından sınıflandırılıp YZ'ye tanıtmışlardır. YZ ile oluşturulan model test edildiğinde genel başarı oranı %97'nin üzerinde bulunmuştur¹³.

3. Sonuç

Sonuç olarak tıbbın her alanında olduğu gibi diyabet yönetiminin neredeyse her aşamasında YZ kullanılmaktadır. Tanı koymada riskli hastaların belirlenmesi, kan şekeri profillerinin en uygun seviyede tutulması, komplikasyonlarının yönetilmesi hasta ve toplum sağlığı açısından YZ destekli klinik yaklaşımı daha önemli kılmaktadır.

Kaynakça

1. Turing AM. On Computable Numbers, with an Application to the Entscheidungsproblem. *Proceedings of the London Mathematical Society*. 1937;s2-42(1):230-265. doi:10.1112/plms/s2-42.1.230
2. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep Learning*. MIT Press; 2016.
3. Gautier T, Ziegler LB, Gerber MS, Campos-Náñez E, Patek SD. Artificial intelligence and diabetes technology: A review. *Metabolism*. 2021;124:154872.
4. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133.
5. Web of Science. Accessed December 7, 2022. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary>
6. Diagnosis of hypoglycemic episodes using a neural network based rule discovery system. *Expert Syst Appl*. 2011;38(8):9799-9808.
7. Contreras I, Vehi J. Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2018;20(5):e10775. doi:10.2196/10775
8. Daskalaki E, Diem P, Mougiakakou SG. An Actor-Critic based controller for glucose regulation in type 1 diabetes. *Comput Methods Programs Biomed*. 2013;109(2):116-125.
9. Zarkogianni K, Vazeou A, Mougiakakou SG, Prountzou A, Nikita KS. An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011;58(9):2467-2477.
10. Herrero P, Bondia J, Adewuyi O, et al. Enhancing automatic closed-loop glucose control in type 1 diabetes with an adaptive meal bolus calculator - in silico evaluation under intra-day variability. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017;146:125-131.
11. CommitteeADAPP,AmericanDiabetesAssociationProfessionalPractice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-s002
12. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410.
13. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell*. 2018;172(5):1122-1131.e9.

BÖLÜM VI

DIYABETİK AYAK ÖZELLİKLERİ VE YAKLAŞIMI

Characteristic of Diabetic Foot and Management

Deniz Çekic

(Uzm. Dr.), Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

decekic@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7114-9334

Giriş

DA (Diyabetik Ayak) ülkemizde ve dünyada; önemi artmakta, sosyal, sağlık ve mali açılardan önemli problem oluşturmaktadır. Diyabetik tanılı kişilerde karşılaşılan komplikasyonlardan biri de DA karmaşık, multifaktöryel, tedavisi zor ve uzunca zaman tedavi ve takip gereksinimi olan bir problemdir (1). İskemi, nöropati, ayak deformiteleri, travma ve enfeksiyonlar DA etiyolosinde önemli yer tutmaktadır. Diyabetik amputasyonların yaklaşık %50'si, uygun olmayan ayakkabıların neden olduğu travmadır (2). Tedavisinde ekstremitte ampütasyonlarına gidecek düzeyde morbidite ve mortaliteye sebep olabileceği için erken dönemde multidisipliner yaklaşım ile müdahale mutlaka sağlanmalıdır (3). Diyabetik ayaklı vakalarda çeşitli sınıflandırmalar kullanılarak tedaviye yön vermesi konusunda çeşitli kılavuzlar kullanılmaktadır (4).

Tanım: Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonundaki azalma ya da insülinin dokulardaki işlevselliğindeki eksiklikler sebebiyle dokuların karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli fayda sağlanamadığı, daimi tıbbi takibi lazım olan, akut ve kronik birçok önemli komplikasyonu olan bir metabolizma bozukluğudur. Diyabete mahsus bir komplikasyon olan nöropati ve sıklıkla beraber seyreden periferik arter hastalığının neden olduğu iskemiyle beraber enfeksiyonun da eklenmesiyle gelişen diyabetik ayak organ kaybına götürebilen hastaların sosyal hayatında oluşturabileceği sıkıntılardan, sağlık

sistemine oluşturduğu ciddi maliyete kadar yükü olan bir komplikasyondur. Diyabet tanısı olan hastaların yaşamı boyunca yaklaşık %12-25 diyabetik ayak ülseri oluşma riski olduğu bildirilmektedir (5-6).

Etiyoloji

Diyabetik ayak ülserlerinin gelişmesinde çok sayıda sebep vardır. Patofizyolosinde dört ana mekanizma nöropati, iskemi, beslenme bozukluğu ve enfeksiyondur. İyi perfüze olan ayak, ülserasyon ve enfeksiyona, periferik vasküler hastalık mevcut olan ayağa kıyasla daha dirençlidir (7). Periferik motor nöropati (biyomekanik- aşırı basınç, kallus oluşumu ve ülser), Periferik duyu nöropati (küçük yaralanmalara yol açan duyu problemler), Periferik otonom nöropati (kuru ve çatlak cilt), Nöro-osteartropati deformiteleri (örn., Charcot hastalığı veya sınırlı eklem hareketliliği), anormal ayak anatomisi ve biyomekanik, vasküler (arteriyel) yetmezlik (Bozulmuş doku canlılığı ve yara iyileşmesi), Artmış kan plazma glukozu ve diğer metabolik bozukluklar (Bozulmuş immün yanıt (özellikle nötrofil) fonksiyon ve yara iyileşmesi) etiyojide sıklıkla suçlanmaktadır (8).

Epidemiyoloji

İranda yapılan bir çalışmada 605 diyabetik hastanın %6.4'ünde (17 si (%4.9 kadın) diyabetik ayak tespit edilmiş. Yapılan analizde diyabet süresi, eğitim seviyesi, Ayak Bileği Brakiyal İndeksi (ABI) ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) DA gelişimi ile ilişkili tespit edilmiş. Hastaların yaşı, glisemik kontrolü ve sigara içimi ile diyabetik ayak gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermedi (9).

45 722 tip 1 diyabet (diyabetik ayak=2966) ve 313 264 tip 2 diyabet (diyabetik ayak=30 904) hastasının incelendiği ve toplam 33 870 Diyabetik ayaklı Alman ve Avusturyalı hastada yapılan çok merkezli diyabetik ayak çalışmasında minör ve majör amputasyonlar analiz edildi. Minör ampütasyon % 27.2 (Tip 1 DM) ve %25.9 (Tip 2 DM), majör ampütasyon %10.2 (Tip 1 DM) ve %11.3 (Tip 2 DM) tespit edilmiş. Diyabetik ayaklı hastalarda noropati, hipertansiyon, nefropati, periferik vasküler hastalık, inme ve miyokard infarktüsü diğer hastalardan daha sık tespit edilmiş (10).

Almanya'da 341 hekim tarafından takip edilen 4778 diabetes mellitus hastasının (Tip 1 DM 366 (%7.7), tip 2 DM 4412 hasta) incelendiği çalışmada 138 hastada (%2.9) diyabetik ayak tanısı kondu. Diyabetik ayak Tip 2 diyabette %2.8 ve Tip 1 diyabette %3.6 saptandı. Diyabetik ayak bağımsız olarak diyabet

süresi, yaş, sigara kullanımı, boy ve insülin tedavisi ile ilişkiliydi. Glisemik kontrolün diyabetik ayak riski üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu (11).

Yapılan bir çalışmada 2 yıl takip edilen DM tanılı hastalar incelendiğinde DA insidansı yıllık ortalama %2.8 (toplam takip süresince %5.62 (30 hasta)) tespit edildi. Bu çalışmada DA oluşumunda bağımsız risk faktörleri önceki Diyabetik ayak öyküsü veya amputasyonu, insülin tüketimi, cinsiyet, distal nöropati ve ayak deformitesi idi. Bu bulgular, Diyabetik ayak için multifaktöriyel bir etioloji için destek sağlamaktadır (12).

Patofizyoloji

Diyabetik ayak patogenezi multifaktöryeldir (13). DA ülserleri nöropatik, iskemik ya da nöro-iskemik kaynaklı gelişebilir (6). DA'nın oluşmasında birden çok sebep olmakla beraber en baştaki sebep diyabetle beraber görülen damar hastalığın ve sinir hasarının kombine etkisidir (14). Nöropatiler, diyabetin uzun süreli tüm komplikasyonlarından en yaygın olanıdır ve hastaların% 50'sine kadar etki ederler. Diyabet ve nöropati olan hastalarda ülserasyon riski, noropati komplikasyonu olmayan hastalara göre birkaç kat fazladır (13). Diyabetik ayak problemlerine katkıda bulunan diğer faktörler deformiteler, travma ve uygunsuz ayakkabılardır. Hastanın ayaklarının uygun şekilde değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin basit taranması, diyabetik ayakların önlenmesinin en etkili yollarından biridir (16-17).

Sınıflandırma-Değerlendirme

DA enfeksiyonları için birçok sınıflandırma vardır. DA enfeksiyonlarının elverişli tedavi ve takiplerinin yapılabilmesi için, tanımlayıcı, birden çok disiplini ilgilendiren yaklaşımı sağlayıcı ve kullanımı kolay, uygulanabilir rehberlere ihtiyaç vardır (1, 21). Klinik pratikte ve araştırma amaçlı birçok sınıflandırma yöntemi kullanılmaktadır. Wagner, Texas, SİMBAD, SAD ve PEDİS sınıflandırmaları gibi birçok sınıflandırma mevcut olup uluslararası standart olarak kullanılan bir sınıflandırma yöntemi yoktur (22-23-24). Wagner sınıflaması; yarayı ülserin derinliğine ve gangrenin genişliğine göre, Texas Üniversitesi sınıflaması; yaranın derinliğine, enfeksiyonun varlığına ve iskeminin varlığına göre, PEDİS sınıflaması ise perfüzyon, yüzey, derinlik, enfeksiyon ve duyu bakımından inceleyerek sınıflandırma yapmaktadır (23-24).

DA hastalarda çeşitli sınıflandırmalar kullanılarak, prognoz konusunda bilgi edinmek, hastaya en uygun tedavi şekline karar verebilmek, klinik çalışmalar

için standardize edilmiş veri toplamak ve tedavi sonucunu değerlendirmek mümkün olacaktır.

Mikrobiyolojik Özellikler

DA enfeksiyonların ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda yüzeysel diyabetik ayak enfeksiyonlarında sıklıkla *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* gibi aerop Gram-pozitif kok bakteriler görülmektedir. Kronik enfeksiyonlar ya da daha önce antibiyoterapi alan hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar, sıklıkla birden çok etkenlidir. Kronik ya da antibiyoterapi sonrasında ortaya çıkan DA yaraların enfeksiyonlarında, etkenler arasında enterokokların da içinde olduğu Gram-pozitif etkenlere ek olarak *Enterobacteriaceae* ailesindeki aerop Gram-negatif çomaklar ve *Pseudomonas aeruginosa* da yer almaktadır (14,17-20).

Tedavi Ve Yönetim

DA tedavisi zorlu, uzun süreli, maliyeti olan, kişide işlev kaybından çeşitli psikiyatrik problemlere kadar değişkenlik gösteren, yüksek ölüm oranı ve komplikasyonlara sahip bir problemdir. Aslında diyabetik ayak için riskli grubu belirlemek ve diyabetik ayak gelişimini önlemek bu hastalarda en önemli hedef olmalıdır. Kan şekeri regülasyonunun sıkı yapılması, noropatinin tespiti, ayak deformitelerinin tespit edilmesi ve diyabetik hastalarda ayak bakımı eğitimlerinin sürekli anlatılmasıyla bireysel olarak diyabetik ayak gelişmeden önlenmesi sağlanabilir (1, 3, 4, 25).

DA gelişimi sonrası ise mutlaka multidisipliner olarak bu hastaların takip ve tedavisi gecikmeden sağlanmalıdır. Yeterli ve düzenli glisemik kontrol, yeterli perfüzyon, lokal yara bakımı, debridman, ağrının giderilmesi, enfeksiyon kontrolü ve uygun antibiyotik kullanımı, hiperbarik oksijen ve larva tedavisi sıklıkla kullanılan tedavi yöntemleridir (4, 14, 26).

DA tanılı hastaların tedavi ve takipleri gerek hastalığın fizyopatolojisi gerekse uygulanması gereken tedavi ve girişimlerin doğru ve etkin uygulanabilmesi amacıyla birden çok kliniğin ilgi alanına girmektedir. Bu nedenle tüm dünyada farklı kliniklerin birlikte hareket etmesi gerekliliği kabul görmüştür. Bu nedenle multidisipliner ekipler kurulmuştur.

Hastanelerde yara bakım konseyi olarak planlanan ve bu amaçla kurulan gruplar tarafından diyabetik ayak hastalarına hizmet verilmektedir. Diyabetik ayakta etiyolojiden, mikrobiyal özelliklere birçok belirsizliğe karşın mutlaka

olması gereken multifaktöryel hastalık olması nedeniyle deneyimli ve bu konuda özveriyle ekibin çalışmasıdır.

Bu bağlamda hastanemizde tüm dünyadaki benzer uygulamalardan örnek olarak kalp damar cerrahisi uzmanı, intaniye hastalıkları uzmanı, iç hastalıkları uzmanlarının çatı oluşumunu oluşturduğu diyabetik ayak ekibinde ortopedi uzmanı, kardiyoloji uzmanı, hiperbarik tıp uzmanı ve anestezi uzmanı görev yapmaktadır.

Haftanın her günü takipli olan diyabetik ayaklı hastaların ve yeni tanı hastaların kontrolleri yapılarak pansuman ve minör cerrahi debridman işlemleri uzman hekimler ile yara bakım hemşireleri tarafından yapılmaktadır (ek 1: örnek vakalar).

Özellikli veya problemlili vakalar haftanın bir günü toplanan yara bakım konseyimize çıkarılarak hastalar konusunda tedavinin medikal, minör-majör ampütasyon, hiperbarik oksijen tedavisi ve ağrı tedavisi gibi konularda ortak karar verilmesine çalışılmaktadır.

Ayaktan tedavi ve girişimler tedaviye cevap vermeyen, ampütasyon gereken vakalarda yara bakım kliniğinin yataklı servisine yatırılarak gerekli medikal ve cerrahi tedavileri uygulanmaktadır.

Sonuç olarak DA önemi artarak devam eden sosyal, sağlık ve ekonomik yönlerden problem oluşturmaktadır. DA karmaşık, multifaktöryel, tedavisi zor ve uzun süreli tedavi ve takip gerektiren bir problemdir. Tedavisinde ekstremitte ampütasyonlarına gidecek düzeyde morbidite ve mortaliteye sebep olabileceği için erken dönemde multidisipliner yaklaşım ile müdahale mutlaka sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1- Lepäntalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Dec;42 Suppl 2:S60-74. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60012-9.

2- Elraiyah T, Prutsky G, Domecq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, Firwana B, Hasan R, Prokop LJ, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2016 Feb;63(2 Suppl):59S-68S.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.006.

3- Rose G, Duerksen F, Trepman E, Cheang M, Simonsen JN, Koulack J, Fong H, Nicolle LE, Embil JM. Multidisciplinary treatment of diabetic foot ulcers in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal people. *Foot Ankle Surg.* 2008;14(2):74-81. doi: 10.1016/j.fas.2007.10.006.

4- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; InfectiousDiseases Society of America.2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346.

5- 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 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.

6-http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180516162547-2018-05-16tbl_kilavuz162544.pdf

7- Murphy-Lavoie HM, Bhimji SS. Diabetic, Foot Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.

8- Packer CF, Manna B. Ulcer, Diabetic. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.

9- Yazdanpanah L¹, Shahbazian H², Nazari I³, Arti HR⁴, Ahmadi F⁵, Mohammadianinejad SE⁶, Cheraghian B⁷, Latifi SM⁷. Prevalence and related risk factors of diabetic foot ulcer in Ahvaz, south west of Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Mar 22. pii: S1871-4021(18)30048-1. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.018.

10- Bohn B^{1,2}, Grünerbel A³, Altmeier M⁴, Giesche C⁵, Pfeifer M⁶, Wagner C⁷, Heise N⁸, Best F⁹, Fasching P¹⁰, Holl RW^{1,2}. Diabetic foot syndrome in patients with diabetes. A multicenter German/Austrian DPV analysis on 33 870 patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 May 3:e3020. doi: 10.1002/dmrr.3020.

11- Sämman A¹, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, Müller UA. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2008 May;25(5):557-63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02435.x. Epub 2008 Mar 14.

12- Yazdanpanah L¹, Shahbazian H¹, Nazari I², Arti HR³, Ahmadi F⁴, Mohammadianinejad SE⁵, Cheraghian B⁶, Hesam S⁷. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 15;2018:7631659. doi: 10.1155/2018/7631659. eCollection 2018.

13- Korzon-Burakowska A, Dziemidok P. Diabetic foot-the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(2):314-7.

14- Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, Siva ZO, Aktaş Ş, Altındaş M, ve ark. Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu. *Klimik Dergisi* 2015; 28(Özel Sayı 1): 2-34

15- O'Brien KE¹, Chandramohan V, Nelson DA, Fischer JR Jr, Stevens G, Poremba JA. Effect of a physician-directed educational campaign on performance of proper diabetic foot exams in an outpatient setting. *J Gen Intern Med.* 2003 Apr;18(4):258-65.

16- Reiber GE¹, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, Maciejewski ML, Yu O, Heagerty PJ, LeMaster J. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2552-8.

17- Ertugrul MB, Oncul O, Tulek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(9): 2345-52.

18- Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(7): 659-64.

19- Özaydın Ç, Özaydın İ, Acar S, et al. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının klinik ve aerobik bakteriyolojik analizi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2010; 40(2): 109-16.

20- Kandemir Ö, Akbay E, Şahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect.* 2007; 54(5): 439-45.

21- Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S90-5.

22- Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:186-94. doi: 10.1002/dmrr.2746.

23- Amit Kumar C Jain. A new classification of diabetic foot complications: a simple and effective teaching tool. *The Journal of Diabetic Foot Complications* 2012; 4 (1), 1-5.

24- Toklu AS. Diyabetik ayak yaralarında ölçme, değerlendirme, sınıflama. *TOTBİD Dergisi* 2015; 14:355–362 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2015.54.

25- Denizeri SB, Satman İ. Diyabetik ayak etiyopatogenezi ve bir toplumsal sorun olarak diyabetik ayak. *TOTBİD Dergisi* 2015; 14:348–354 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2015.53

26- Singh S, Pai DR, Yuhhui C. Diabetic Foot Ulcer – Diagnosis and Management. *Clin Res Foot Ankle* 2013, 1:3 DOI: 10.4172/2329-910X.1000120

BÖLÜM VII

HİPERTANSİYON

Hypertension

Akif DOĞANTEKİN¹ & Ali GÜREL²

¹(Uzm. Dr.), Özel Gaziantep Emek Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
E-mail : akifdogantekin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6078-540X

²(Prof. Dr.), Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı,
E-mail : draligurel@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8087-8814

1. Giriş

Sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın ve diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon kalp damar hastalıkları, beyin damar hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara neden olur (1).

Yüksek kan basıncı, milyonlarca kişi için kardiyovasküler hastalık(KVH) riskini artıran, dünya çapında gün geçtikçe daha çok sorun haline gelen sistemik bir hastalıktır. Son on yılda hipertansiyon sebebiyle inme insidansı ve koroner hastalık sayılarında hızlı bir artış oldu. Son dönem böbrek hastalığı insidansı ve prevalansı ile kalp yetmezliği de arttı. Bunlara büyük katkı sağlayan eğilimler, hipertansif hastalarda kan basıncının yetersiz kontrolüdür (2).

Hipertansiyon komplikasyonları itibarıyla önlenbilir ölüm nedenleri arasında 1. sırada gelmektedir. Dünyada yetişkin yaştaki insan sayısının yaklaşık dörtte biri tansiyon yüksekliğinden muzdariptir. Bu rakamın 2030 yılında dünyada toplam 1.6 milyarı bulacağı tahmin edilmektedir. Bu da hipertansiyon

gibi komplikasyonlarıyla müsemma bir hastalığın dünya için ne kadar tehlikeli olduğunu anlatmaya yeterlidir. Türkiye’de hipertansiyon sıklığı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasıdır. TEK HARF çalışmasının 1991 yılındaki verilerine göre, hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmanın 2003 yılındaki verilerinde ise, erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %31.8 olarak bulunmuştur. Prevalans kadınlarda %36.1 iken, erkeklerde %27.7 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre 1991 yılında ülkemizde hipertansiyon prevalansı yaklaşık %34 olarak saptanmıştır. 2003 yılında ise sıklık yaklaşık %32 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda yaklaşık %36, erkeklerde yaklaşık %28 olarak bulunmuştur (3).

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği’nin yayınlamış olduğu 2012 yılı verilerine göre, toplam nüfusta (18 yaş üzeri) hipertansiyon prevalansı yaklaşık %30, erkeklerde yaklaşık %28 ve kadınlarda %32 olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi (VKİ) artışı hipertansiyonla doğrusal bir ilişki göstermektedir. Obezite tansiyonu yükselten en önemli sebeplerdendir. Obezitenin derecesi arttıkça tansiyon düzeyleri de artmaktadır. Yapılan bir çalışmada hipertansif hastalarda tespit edilen vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²’dir. VKİ düzeyi 26 kg/m² altında olanlarda ise tansiyon seviyesi normal olarak saptanmıştır (4).

2. Sınıflandırma

Kan basıncının komplikasyon oluşturma cut-off değeri 115/75 mmHg üzeri değerlerdir. Sistolik tansiyonda her %20 artış ve diastolik tansiyonda her %15’lik artış hipertansiyona bağlı komplikasyon ve ölüm riskini iki kat artırmaktadır. Buna göre Tablo 1 ve 2’de sırasıyla 2003 yılında yayınlanan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Birleşik Ulusal Kurul (JNC VII) raporundaki ve Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin (ESH/ESC) 2018 arteriyel hipertansiyon tedavisi kılavuzundaki hipertansiyon sınıflaması verilmiştir. (5,6)

Tablo 1. JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	≥110

Tablo 2. ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimum	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek normal	130-139	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	<90

3. Tanımlamalar

Hipertansiyon, arter içi kan basıncının artması ile karakterize kalıtsal, edinsel (kötü beslenme, sedanter yaşam tarzı) ve metabolik bozuklukların (obezite) birlikte rol oynadığı bir hastalık tablosu olarak tanımlanabilmektedir (1).

Tansiyon yüksekliği ile ilgili önemli kavramlara bakıldığında; hipertansif kriz, tansiyonda aşırı yükselme olarak tanımlanır. Sistolik tansiyon genellikle 200 mmHg üzerindedir ve/ya da diyastolik tansiyon 125-140 mmHg civarındadır.

Hipertansif acil ise hipertansif krizin bir sonraki evresidir ve son organ hasarı oluşmaya başlamaktadır. Kalpte koroner arter hastalıkları, beyinde inme ya da intrakranial kanama, akciğerde ödem ve böbrekte önce akut, ilerleyen dönemlerde kronik böbrek yetmezliği gibi problemlere yol açmaktadır. Hipertansif nefropati ülkemizde diyabetik nefropatiden sonra son dönem böbrek yetmezliğinin ve hastaların renal replasman tedavisi ihtiyacının en sık 2. en sık nedenidir. Hipertansif acil durumunda mutlaka uygun tedavi ile hastanın tansiyonu ivedi bir şekilde düşürülmelidir(7).

Hipertansif öncelikli durum tansiyonun aşırı yüksek olduğu ama end-organ hasarının görülmediği ve hasta semptomlarının belirgin olmadığı bir durumu tasvir eder. Onun için hipertansif acil durumu gibi intravenöz tedaviler ile değil de oral ilaçlar ile peyderpey yani saatler içerisinde düşürmek gerekir (7).

Malign hipertansiyon gözde papilödem komplikasyonunu meydana getiren tansiyonu ifade eder. Malign hipertansiyon denildiğinde tansiyonun gözde yaptığı ileri hasar, retinopati akla gelmelidir. Özellikle oral kontraseptif ilaç kullanan hastalarda malign hipertansiyon sıklığı artmıştır. Bunun sebebinin de östrojen ve daha az oranda da progesterona bağlı olduğu düşünülmektedir. Sigara

kullanan, daha önce preeklampsi öyküsü olan kadın hastalar daha fazla risk altındadır. Önceden göz dibinde hemoraji olan hastalarda akselere hipertansiyon yüksekliği gibi bir tanım kullanılıyorken; son dönemlerde yapılan çalışmalarda bu iki tanımında klinik, tedavi ve hastalığın gidişatı açısından herhangi bir fark oluşturmadığı için eşanlamlı olarak kullanılmaya başlanmıştır (8).

Hipertansif ensefalopati ise aşırı tansiyon yüksekliğine bağlı basit bir baş ağrısından konvülsiyona kadar ilerleyebilen bir tansiyon durumudur. Önemli özelliği gürültülü bir kliniği olmasına rağmen tansiyonun düşürülmesine dramatik yanıt alınmasıdır. Hasta tamamen normal bilinci açık bir hasta haline gelmektedir. Daha çok akut tansiyon yükselmelerinde ortaya çıkar. Gebelik dönemi tansiyon yükselmelerinde sık görülen bir durumdur. Sık sık tansiyon yüksekliği olan, takipsiz, uyumsuz, ilaç kullanmayı sevmeyen hastalarda hipertansif ensefalopati durumu çok çok az görülmektedir. Tedavisinde hastanın hospitalize edilerek oral veya parenteral ilaç tedavisi ile sıkı kan basıncı kontrolü ile takip edilmesi gerekir (8).

4. Etiyoloji

Tansiyon hastalarının çoğunda (yaklaşık %90) bu hastalığa sebep olabilecek bir hedef ya da sebep bulunmamaktadır. Hipertansiyonun etiyolojisi belli ise bu tansiyon grubuna hastalığa ikincil (sekonder) tansiyon diyoruz. Genç hastalarda en sık ikincil tansiyon nedeni renal arter darlığıdır. Tansiyon yüksekliği saptanan genç hastalarda ilk istenen tetkiklerden biri renal doppler USG ve renal arter MR anjiyografidir (9).

5. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Tansiyon yüksekliği olan hastaların çoğu (%90) esansiyel hipertansiyon grubundadır. Sebebi bilinmeyen tansiyon olarak da tanımlanabilmektedir. Bu gruptaki tansiyon yüksekliği bulunan hastalarda diyastolik tansiyon yüksekliği ön plandadır. Sebebi net olarak açıklanamamış olmakla beraber şüpheler özellikle beslenme üzerindeki hatalar üzerine yoğunlaşmaktadır. Günlük 6 gramın üzerinde tuz tüketimi olması, fast food benzeri batı tipi beslenme, turşu tüketimi, konserve gıda tüketimi, maden suyu tüketimi başlıca beslenme hatalarıdır. Sedanter yaşam tarzı dediğimiz hareketsiz ve sporsuz hayat diğer şüpheli durumlardandır. Vücut kitle indeksinin 25 kg/m² üzerinde olduğu durumlarda hipertansiyon riski atılmaktadır. Sigara ve alkol tüketimi ile stres de olağan şüphelilerden birkaçıdır. Dikkat edilmesi gereken önemli noktalar

beslenme tarzı, uyku süre ve kalitemizdir. Uyku süresi 6 saatten az olmamalı, 9 saati geçmemelidir. Gece uykusu dediğimiz melatonin hormonunun salgılandığı saatler (saat 23.00-03.00 arası) uykuda olmak elzemdir. Çünkü melatonin hormonu hem tansiyon regülasyonu, hem antioksidan, hem anti-kanserojen, hem de anti-aging özellikleri olan bir hormondur (10).

6. Sekonder Hipertansiyon

Sebebini bulabildiğimiz tansiyon yüksekliğine ikincil (sekonder) olarak isimlendirilmektedir. Bu gruptaki hastaların oranı %10'u bile bulmamaktadır. İkincil hipertansiyon organ hasarlarına bağlı geliştiği için bu isimle anılır. Kalp damar hastalıkları, böbrek ve damar hastalıkları (renal arter stenozu), böbreküstü bezi hastalıkları (feokromositoma), tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi), damarların bizatihi kendi hastalıkları (vaskülitler) kan basıncı yüksekliği görülür. İkincil tansiyon yüksekliği genelde gençlerde görülür. Çünkü bahsi geçen hastalıklardan özellikle tiroid hastalıkları, böbreküstü bezi hastalıkları gibi endokrin problemler daha çok genç yaşta ortaya çıkmaktadır (11).

6.1. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

6.1.1. Glomerülonefrit

Glomerüller böbreğin temel yapıtaşısıdır. Kanı süzerek toksik maddelerden böbreği temizleyen ana fonksiyonel kısımdır. Kılcal damar ve bowman kapsülü adı verilen yapılardan oluşur. Glomerüllerde oluşan iltihabi duruma glomerülonefrit adını veriyoruz. Tabii olarak bu kısımda oluşan ani ya da sürekli iltihabi durumlar böbreğin süzme fonksiyonlarını tamamen bozarak kan basıncı yüksekliği yapmaktadır. Çünkü bu iltihabi durum glomerül kılcal damarlarındaki endotel ve endotel altı membrana ciddi zarar verir.

En sık nedeni streptokok enfeksiyonları olmakla beraber, bağışıklık sistemi baskılı ve diyabeti olan kişilerde stafilkoklar ve gram negatif bakteriler de etkindir. Akut glomerülonefrit (AGN), ani başlayan makroskopik hematüri ile birlikte, değişik düzeyde proteinüri, oligüri, azotemi, ödem ve hipertansiyon gibi belirti ve bulguların birlikte oluşturduğu klinik tablodur; nefritik sendrom olarak da adlandırılmaktadır. Akut glomerülonefrit (AGN) ani gelişen glomerül iltihabı formudur. İdrardan kan gelmesi (gros hematüri), protein atılımı, pretibial ödem ve tansiyon yüksekliği, üre ve kreatin yüksekliği, görülür. İdrarın çay renginde olması tipik görüntüsüdür. Ayrıca yan ağrısı, kasıklarda ağrı, disüri problemleri de sık görülür (12).

Bu enfeksiyon etkenlerine bağlı vücudun herhangi bir dokusunda oluşan (daha çok boğaz, deri, diş ve endokard) inflamasyon antijen-antikor etkileşimine yol açan immünolojik bir duruma neden olur. Bu süreçte meydana gelen glomerüler inflamasyon, damar geçirgenliğindeki artış ve doku hasarının nedenleri, kompleman sistemi, koagülasyon faktörleri, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatör sistemlerden bir ya da birkaçının aktivasyonudur. Glomerüler inflamasyon sonucu glomerüler kapiller endoteli seçici geçirgenliği ciddi oranda zarar görür. Böbreğin süzme fonksiyonları ani olarak azalır ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) ciddi oranda düşer. Bu da vücutta ödem ve ödemin yaptığı bası sonucu organlarda kanlanmanın ve fonksiyonların azalmasına neden olur. Vücutta su ve diğer toksik madde birikimleri meydana gelir. Vücutta sıvı yüklenmesi tansiyonu tetikler. Eğer bu yüklenme çok fazla olursa akciğer ödemi ve kalp yetmezliği gibi durumlara yol açar. Bu da hayati risk anlamına gelir (13).

Eğer hastada semptom ve bulgu yoksa medikal tedavi ile ayaktan takip edilebilir. Fakat hastada şuur bulanıklığı, konvülziyon, kalp yetmezliği, idrar çıkışında azalma veya anüri, üre ve kreatinin yüksekliği, potasyum yüksekliği ve $GFR \leq 30$ ml/dk ise hasta mutlaka hospitalize edilmelidir. AGN hastalarında tedavinin en önemli ögesi sıvı ve tuz kısıtlanmasıdır. Hastalarda ödem fazla ise ve tansiyon yüksekliği mevcutsa diüretik başlanmalıdır. Bu tedavi ile tansiyon düşmezse hastaya anjiotensin II reseptör blokörü (ARB), anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü ya da kalsiyum antagonisti başlanabilir. Hipertansiyon (HT) tedavisinde sıvı ve tuz kısıtlanması başlıca tedavidir. Ağır ödem ve hipertansiyon varsa loop diüretikleri verilmelidir. (14).

Tansiyon yüksekliği kontrol altına alınamaması veya tansiyona bağlı ensefalopati gelişmesi durumunda yoğun bakım endikasyonu vardır. Hastada tedaviye dirençli hipertansiyon, sıvı yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği, potasyum yüksekliği ve 100 ml' nin altında günlük idrar çıkışı mevcutsa hasta diyalize alınabilir. Hastaya akut tedavi dışında ilaç tedavisi için böbrek biyopsisi yapıp patoloji sonucuna göre bir planlama yapılmalıdır (15).

6.1.2. Piyelonefrit

Akut piyelonefritin tedavi edilmesinde gecikme, tedavinin başarısız olması, yanlış teşhis ve hastanın üriner sistem enfeksiyonunun tedavi edilmemesi durumunda hastalık kronikleşir. Kronik piyelonefritler yaşam kalitesini düşürmenin yanında ürosepsis nedeniyle mortal seyredabilen bir hastalıktır. Escherichia coli üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedenidir.

Bunun yanında *Staphylococcus saprophyticus* ve *Klebsiella pneumoniae* üriner sistem enfeksiyonuna neden olur. Eğer üriner sistem enfeksiyonu herhangi bir anatomik, yapısal, metabolik bir hastalığa sekonder ise *Pseudomonas* grubu bakteriler de kronik piyelonefrite yol açabilir. Bu anatomik ve yapısal problemler ilaca dirençli üriner sistem enfeksiyonu gelişmesine neden olur ve bağışıklık sistemini ciddi oranda baskılar. Örneğin hastada kontrolsüz diyabet olması dirençli üriner sistem enfeksiyonlarından sorumludur (16).

Hastanın semptom ve bulgularına göre ayaktan tedavi ve hastaneye yatış seçenekleri değerlendirilebilir. Çünkü hastalık çok hafif yan ağrısı ve dizüriden ürosepsise kadar değişebilen ve hatta yoğun bakım ve diyaliz tedavisi gerektiren bir geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Kadın cinsiyette tedavi daha uzun, prognoz kötü ve hospitalizasyon oranları daha yüksektir (17).

6.1.3. Kistik Böbrek Hastalığı

Kistik böbrek hastalığı genetik geçişli böbrek hastalıklarının çok büyük bir bölümünü oluşturur. Kistik böbrek hastalıklarının herbirinin sebepleri, oluşum mekanizmaları ve gidişatları birbirinden farklıdır. Kistik böbrek hastalığı böbrek parankimi içerisinde oluşan hava ve sıvı dolu kistlerle kendini gösteren, tek taraflı ya da bilateral olabilen, böbrek fonksiyonlarını değişik oranlarda etkileyen ya da bazen hiç etkilemeyen bir hastalık grubudur.

Tanısında hastanın semptom ve bulguları yanında radyolojik bulgular önemlidir. Ultrasonografi (USG) tanıda en önemli yöntemdir. USG ile beraber kistin boyutları, unilateral ya da bilateral olup olmadığı, böbrek içerisindeki lokalizasyonu tam olarak tespit edilir. Kistin diğer organlarda da tutulum yapıp yapmadığı yine USG ile saptanabilir. Ayrıca tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve veziköüreteral reflü gibi patolojilerin tespiti için voidingsistoüretrografi (VSUG) tetkikleri kullanılabilir. Radyolojik bulguların kistik böbrek hastalığının tanısının konulup, ayrımının yapılmasındaki önemi yadsınamazsa da son yıllarda genetik incelemelerin yapılabilmesi hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamış ve hastalığa yaklaşıma yeni bir boyut kazandırmıştır. Yapılan genetik incelemeler sonucu kistik böbrek hastalıklarındaki ortak patoloji renal tübüler epitel hücreesindeki primer siliya yapısı ve işlevindeki bozukluktur (18).

Genetik patolojiler sonucunda gelişen, büyüyen ve sayıları artan kistler normal böbrek yapısına zarar vererek son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyen bir süreci başlatmaktadır. GFR gitgide düşmekte ve $GFR \leq 15$ ml/dk olduğunda ise diyaliz tedavisine gereksinim duyulabilmektedir. Erişkin yaşta son dönem böbrek yetmezliğinin % 10'undan sorumludur.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) erişkinlerde 1/1000 sıklığında görülür. Bu gerçekten yüksek bir orandır. Yaşam kalitesini etkileyen morbiditeye sebep olmayan ODPBH' dan SDBY'ne kadar ilerleyebilen bir klinik spektruma sahiptir. Bu nedenle 1/1000' lik oran bu klinik spektrumu olan hastalığı dikkatli takip edilmesi gereken ve alarm semptomları olduğunda daha yakın takip edilmesi gereken bir duruma sokar. Büyük oranda bu gen mutasyonunda ODPBH görülmektedir. PKD2 geni 4. kromozomun uzun kolundadır ve "polikistin-2" proteinini kodlar. PKD2 mutasyonu klinik olarak prognozu daha iyi olan ve daha geç semptom ve bulgu veren mutasyondur (19).

6.1.4. Diyabetik Nefropati

Diyabetes mellitus ve sebep olduğu komplikasyonlar dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunu hatta pandemisi olmuştur. İnsülin direnci, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı ile başlayan süreç Tip 2 diyabetes mellitusa kadar ilerler. Diyabet bugün Dünya' da ve Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan sebepler arasında 1. sıradadır. Şeker yüksekliğinin direkt ve dolaylı etkileriyle beraber özellikle küçük damarlarda komplikasyonlar yaptığını biliyoruz. Bu komplikasyonlardan birisi de diyabetik nefropatidir. Advanced Glycation End Products [AGE] denilen Yüksek İleri Glikasyon Son Ürünleri inflamasyon hücrelerinden Nuclear Factor kappa B (NFκB) salınımını artırarak vücuttaki inflamasyonu ve oksidasyonu artırır. Monosit ve makrofajlardan inflamatuvar sitokinler (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör-α) salınımını artırır. Bütün bu süreçler böbrek damarları da dahil tüm vücut damarlarındaki endotel hücrelerini hasarlandırır. Böbrek kapillerlerindeki bu endotel hasarı diyabetik nefropatiyi başlatan ana faktördür. Bu tansiyonu tetikler. Yükselen kan basıncı da diyabetik nefropatiyi daha da artırır. Burda bir kısır döngü oluşur. Bu duruma müdahale edilmediği takdirde diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Onun için diyabet teşhisi konulan hastalarda en geç 6 ayda bir idrarda mikroalbuminüri ve GFR takibi yapılmalı ve nefrotoksik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır (20).

Yüksek İleri Glikasyon Son Ürünleri glomerüllerdeki bazal membran ve mezengiyal hücrelerde proteoglikanların daha fazla birikmesine neden olur. Bu durum bazal membranda kalınlaşmasına neden olur. Bazal membranın seçici-geçirgen yapısı bozulur. Mikroalbuminüri, proteinüri, glukozüri, hematüri gibi durumlara sebep olur. Ayrıca ödem, hiperlipidemi, tansiyon yüksekliği

gibi klinik bulguların oluşumuna neden olur. Şeker yüksekliği bazı dokularda şekerin aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüşümüne neden olur. Sorbitol oluşumu ile beraber böbreğin hasarı, mikrovasküler komplikasyonlar, schwann hücrelerinde ozmotik basıncın artarak demiyelinizasyon, periferel polinöropati, damar geçirgenliğinde artma, myo-inozitol metabolizmasında bozukluklar, göz merceğinde sorbitol birikerek katarakt oluşumu gibi birçok komplikasyona neden olur. Myo-inozitol inozitolün 2 izomerinden birisidir. İnsülinin hücre içinde etki göstermesi için aracı bir moleküldür. Myo-inozitol insülin direncini azaltmada, kadınlarda antiandrojenik etki ile hormon profilinin düzenlenmesinde, oksidatif stresi azaltmada önemli etkileri olan bir B vitamin grubuna ait bir besindir (21).

Diaçil gliserolün (DAG) de novo olarak glukozdan yapımı ve bu olaya ikincil gelişen protein kinaz-C (PKC) aktivasyonu diyabetik komplikasyonların oluşumunda etkilidir. PKC aktivasyonu ile fosfolipaz A2 aktivite artışı ve bununla birlikte araşidonik asit, vazodilatör prostaglandinler ve tromboksan A2 salınımı artmaktadır. Bu değişiklikler; hem hiperfiltrasyon hem de kan basıncı değişikliklerine renal yanıtı değiştirmektedir. Bu durum böbreğin tansiyona yanıt vermesinde ciddi problem yaparak tansiyon yükselmesine neden olur (22).

Kan şekerinin yüksek olması neticesinde sentezlenen ileri glikasyon ürünleri ve inflamatuvar sitokinler bütün vücut dokularında oksidatif stresi artırır. Bu oksidasyon sonucu düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) de oksidasyona uğrar. Bu da ateroskleroz gelişimini artırır. Okside LDL vücutta prostoglandin oluşumunu artırır. Oluşan prostoglandin damarlarda vazokonstüksiyona, böbrek hemodinamiğinde değişimlere, böbrek mezengiyal dokusunda ve matriksinde proteoglikan birikimlerine, vücudun genel ağrı eşliğinde düşmelere neden olmaktadır. Glukozun metabolizması esnasında dokularda oksidatif potansiyel oluşumu söz konusudur. Bu yolla oluşan düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) oksidasyonu ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabilir, ayrıca okside olmuş LDL, kültür ortamında mezengial hücreler tarafından prostoglandin sentezlenmesini de uyarmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Bu süreçte inflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör- α , transforming growth faktör beta[TGF- β]) aracılığıyla glomerüllerde oluşan skleroz ve oluşan bu sklerozun da tansiyonu tekrar tetikleyip nefropatinin derecesini artırdığı bilinmektedir (23).

6.1.5. Hidronefroz

Hidronefroz renal pelvis ve kalikslerin dilatasyonu ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. Hidronefroz özellikle yenidoğanda sık görülür hatta en sık görülen fetal anomalidir. Teşhiste en önemli tetkik ultrasonografidir. Erkek cinsiyette ve sol böbrekte görülme sıklığı daha fazladır. Hidronefroz daha çok üriner sistem darlıklarına bağlı oluşur fakat arada saf hidronefroz dediğimiz darlık olmadan da oluşabilir. Alt karın veya kasıklara yayılan yan ve sırt ağrısı, idrar yaparken ağrı, acil veya sık idrara çıkma ihtiyacı, mide bulantısı ve kusma, ateş gibi klinik bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir (24).

Tek taraflı hidronefroz pelviüreterik bileşke darlığı, veziko-üreteral reflü (VUR) ya da displaziye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hidronefrozun en sık nedeni üreteropelvik (UP) darlıktır. İkinci sırada veziko-üreteral reflü (VUR) görülmektedir. Bilateral hidronefrozun en sık erkeklerde görülen sebebi posterior üretral valv (PUV), kızlarda ise ektopik obstruktif ureteroseldir. Hidronefroz böbrek parankimini ve dolayısıyla glomerüler sistemi baskıya uğratarak tansiyon yüksekliğine neden olur. Sık idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefrite neden olur. Eğer kalıcı olarak tedavi edilmezse son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (25).

6.1.6. Amiloidoz

Amiloidoz vücutta özellikle bağ dokuda amiloid proteini birikimi ve bunun sonucu olarak organ fonksiyonlarında bozulma ile seyreden bir hastalıktır. Amiloidoz en sık AA ve AL şeklinde olmakla birlikte, serebral, nörodejeneratif, diyaliz, diyabet, Alzheimer ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı başta olmak üzere birçok dokuda amiloid proteini izole edilmiştir. AA tipi amiloidoz en çok inflamatuvar hastalıklarda serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının aşırı üretimi ile kendini gösterir. SAA aynı C-reaktif protein (CRP) gibi karaciğerde yapılmaktadır. AA tipi amiloidozda en sık böbrek tutulumu gözlenir. Böbrek tutulumu için böbrek biyopsisi yapmak gerekir. Böbrekte en sık tutulan kısım glomerüllerdir. Mezengiyal alanda ve kapiller yumakta da birikim gözlenir. İnterstisyel alanda ve tübüllerde birikim tübüler atrofi ve fibroze neden olur. Bütün bu birikimler böbrek fonksiyonlarını ve hemodinamiğini etkileyerek tansiyon yüksekliğine neden olur (26).

AL amiloid proteini immünglobülin salgılayan plazma hücreleri tarafından yapılır. Multiple myelomda olduğu gibi malign bir sürecin parçası olabilir. Prognozu kötüdür. Beyni kesinlikle tutmaz. Fibriller monoklonal hafif zincir

fragmanlarından oluşmaktadır. AL amiloidozda böbrek patolojisi daha nadir görülür. Hastalarda semptom görülmemesi ile bariz proteinüriye kadar değişen bir spektrumda klinik bulgular görülebilir. Böbrek tutulumu olan hastalarda yine tübüller ve kapiller yumak tutulumu olabilir. Bu durum proteinüri ile birlikte böbrek yetmezliğine neden olur (27).

6.1.7. Renal Arter Darlığı (RAD)

Bir hastaya renal arter darlığı teşhisi konulması için damar çapında en az %50 bir azalma olması gereklidir. RAD teşhisi konulurken sadece çap daralması değil klinik tablo da bizim için önemlidir. Hastada darlık \leq %50 bile olsa tansiyon yüksekliği, üre ve kreatin düzeylerinin yüksek olması (GFR düşüklüğü), tansiyonun tedaviye dirençli olması, proteinüri gibi durumlarda anlamlı bir RAD olarak kabul edilir. RAD' nın en sık nedeni aterosklerozdur. Daha çok ileri yaşlarda görülür. Okside LDL düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda ateroskleroz ve dolayısıyla RAD oranı artmaktadır. İkinci sıklıkta görülen RAD sebebi fibromusküler displazi durumudur ve genç hastalardaki en sık RAD sebebidir. Fibromusküler displazi daha çok genç kadınlarda görülür. Okside LDL' nin yaptığı ateroskleroz sadece böbrek damarlarını değil bütün damarların endotelini etkilediği için bu hastalarda kalp damar ve karotis vertebral damar tutulumu da görülebilir (28).

Renal arterde kan akımı azaldığı için renal perfüzyon azalır ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) devreye girer. Anjiyotensin II böbrek medulla arterlerinde vazokonstriksiyona yol açar, aldosteron salınımını artırarak kan basıncını artırır, gözde hipertansif retinopati oluşumunu kolaylaştırır, pankreas egzokrin salgısını artırır, hematolojik öncü hücreleri etkileyerek anemi oluşumunu önler, adipoz dokuya büyüme faktörü gibi davranır ve artırır, insülin direncini artıran adipositokin sentezini artırır. Anjiyotensin II inflamasyonu tetikleyerek mitokondriyal solunum zincirini bozar ve oksidatif hasarı artırarak Alzheimer hastalığına neden olur. Mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) aktivitesini artırarak meme kanseri hücre proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir. Anjiyotensin II' nin böbrek medüller arterlerinde vazokonstriksiyona yol açması tansiyon yüksekliğine ve böbreklerin perfüzyonunu azaltarak iskemiye yol açar. Bu sonuç olarak son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (29).

Renovasküler hipertansiyon dediğimiz böbrek damarlarındaki patolojilere bağlı tansiyon yüksekliğinin en sık nedeni aterosklerotik RAD' dır. Bu hastaların yaklaşık 1/3' ünde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Aterosklerotik RAD olan hastaların çoğu erkek cinsiyette ve sigara kullanan hastalardır. Ateroskleroz

daha çok renal arterin proksimal kısmını tutar. Bu hastaların %50'si hiperlipidemi hastası ve yaklaşık her 5 hastadan biri diyabet hastasıdır. Hem hiperlipidemi hem de diyabet bütün vücuttaki vasküler yatağın endotelinin hasar görmesinde çok önemli iki hastalıktır (30).

6.1.8. Liddle Sendromu (Primer Sodyum Retansiyonu)

Liddle sendromu tansiyon yüksekliği ve metabolik alkaloz karakterize bir sendromdur. Sıvı ve elektrolit düzeyi profili Conn sendromuna benzer fakat Liddle sendromunda renin ve aldosteron düzeyi tamamen normaldir. Liddle sendromu, otozomal dominant geçişli kalıtsal hastalıktır. Böbrek epitel hücrelerinin zarındaki sodyum kanallarındaki mutasyona bağlı olarak sodyum tutulumu ve potasyum atılımı artar. Sodyum düzeylerinin artışı ve potasyumun azalması ve dolayısıyla sodyum/potasyum oranının artması tansiyon yüksekliğine sebep olur. Tedavisinde spironolakton içeren antihipertansifler kullanılır. Bu ilaç ile kan potasyum düzeyi artar (31).

6.1.9. Hipotiroidi

Hipotiroidizm tiroid bezinin az çalışmasına verilen addır. Genelde TSH düzeyi yüksek, sT₃ ve sT₄ düzeyi düşüktür. Biz bu duruma primer hipotiroidizm diyoruz. Kadın/erkek oranı 5'tir ve yaş ilerledikçe hipotiroidizm sıklığı artar. Hipotiroidizm özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde sıktır. Tiroid peroksidaz otoantikoru (TPO) pozitif olan ve tiroid stimulan hormonu (TSH) normalin üst sınırlarında olanlarda hipotiroidizm gelişme sıklığı artar. Bu hastalarda otoimmün tiroidit dediğimiz haşimoto hastalığı meydana gelir. Haşimoto hastalığı daha çok gıda hassasiyetine sekonder olarak oluşan bir tiroid hastalığıdır ve hiptiroidizmin en sık nedenidir. Subklinik hipotiroidizm ise çok daha yaygın görülür. Bu klinik tabloda ise TSH düzeyi yüksek, sT₃ ve sT₄ ise normaldir. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda haşimoto sendromu açısından tiroid peroksidaz otoantikoru (TPO) ve anti TG (tiroglobulin) düzeylerine bakmak gerekir (32).

Hipotiroidide klinik olarak saçlarda dökülme, uyku bozukluğu ve depresyon, adet düzensizliği, kilo artışı, konsantrasyon bozukluğu, hafıza zayıflığı, kansızlık, B₁₂ vitamin eksikliği, az terleme, kalp kas kasılmasında zayıflık, kalp ritminin yavaşlaması (bradikardi) gibi semptom ve bulgular ortaya çıkar. Efor gerektiren durumlarda dispne meydana gelir. Sistemik damarlarda vazokonstrüksiyon, renal fonksiyonlarda azalma sonucu sıvı volümünde artma gibi durumlara bağlı olarak tansiyon yüksekliği görülür. Özellikle de genç hipotiroidisi olan hastalarda diyastolik tansiyon daha yüksek görülür. Hastalığın

şiddetine, TSH düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak perikardiyal efüzyon ve EKG'de ritim bozuklukları görülebilir (33).

6.1.10. Hipertiroidi

Çeşitli nedenlerle kanda tiroid hormonunun artmasına tirotoksikoz; tiroid bezinin normalden çok çalışarak aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesine ise hipertiroidi denilir. sT_3 ve sT_4 düzeylerinin yüksek ve TSH düzeyinin düşük olduğu duruma primer hipertiroidi adı verilir. Primer hipertiroidi, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, Graves hastalığı ve aktif hormon salgılayan tiroid karsinomlarına bağlı gelişebilir. Sekonder hipertiroidi (ikincil) tiroid bezi dışındaki patolojilere bağlı gelişir ve daha çok hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişir (34).

TSH düzeyi düşük, sT_3 ve sT_4 düzeyleri ise yüksek veya normal olabilir. Hipofiz adenomu, Refetoff sendromu, gebeliğe bağlı tirotoksikoz ve hCG salgılayan tümörler sekonder hipertiroidi nedenleridir. Kadınlarda erkeklerden 10 kat fazla görülür. Haşimoto hastalığı ilk dönemlerinde haşitoksikoz denilen bir klinik tabloya neden olur. Ancak daha çok hipotiroidi ile seyredir. Hastada TSH düzeyinin düşük olduğu halde sT_3 ve sT_4 düzeyleri normal ise bu duruma subklinik hipertiroidi denir. Klinik bulgular hipertiroidiye göre daha sildirir. Hipertiroidide sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, egzoftalmus, kaslarda zayıflık, sıcağa tahammülsüzlük, ciltte inceltme ve nemlilik, osteoporoz, kilo kaybı, ellerde tremor, adet düzensizliğine tansiyon yüksekliği görülür. Hipertiroidiyi düşündüren belirti ve bulgular halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, tansiyon yüksekliği kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri, kas ağrıları, kuvvetsizlik, titreme olarak sayılabilir. Tiroid fonksiyon testlerinin normale gelmesiyle beraber tansiyon da normal düzeye iner. Eğer dirençli tansiyon yüksekliği varsa propranolol tb 2x1 kullanılabilir. Propranolol hem tiroid hormon sentezini, hem sT_4 □ sT_3 dönüşümünü baskılar, hem de tirotoksikoza bağlı oluşan taşikardiyi tedavi eder (35).

6.1.11. Cushing Sendromu

Cushing sendromu, kortizolün anormal salınımı ile meydana gelir. İatrojenik olarak yüksek doz veya uzun süreli glukokortikoidlerin kullanılması durumlarında da meydana gelebilir. Vücutta gerek endojen (adrenal salınımın artması) gerek yüksek doz kortizol içeren ilaçlara maruz kalma sonucu ciddi yan etkiler oluşur. Bu olumsuz etkilerin tümüne Cushing sendromu adı verilir.

Kortizol adrenal korteksten salgılanan ve stres anında buna cevap veren ana hormondur. Fakat herhangi bir sebebe bağlı kan kortizol düzeylerinin anormal artışı bu sendroma neden olur. Bu artış sonucu kan basıncı artışı, kan şekeri yüksekliği, immün sistemin baskılanması, peptik ülser, obezite, halsizlik, yorgunluk, anksiyete, depresyon, akne, ödem, mor strialar, manda ense (buffalo hörgücü), aydede yüzü, kıllanma artışı, adet düzensizliği, kas erimesi, hiperlipidemiye neden olur. Ayrıca daha önce insülin direnci veya prediyabeti olan hastanın diyabetes mellitusa ilerlemesine neden olur. Cushing sendromunda poliüri ve polidipsi gibi şikayetler de bu nedenle görülebilir. Vücutta su ve tuz tutulumuna neden olur (36).

6.1.12. Primer Hiperaldosteronizm (Conn Sendromu)

Primer hiperaldosteronizm; böbreküstü bezi korteksinden unilateral veya bilateal mineralokortikoid (aldosteron) salınımının aşırı artışı ile karakterizedir. Bu artışa sebep olan patoloji sıklıkla surrenal adenom ya da hiperplazidir. Aldosteron artışına sekonde plazma renin düzeyi düşer. Kadınlarda daha sık görülür. Bu hastalarda adrenal bez bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmelidir. Surrenal adenomlar genellikle < 2 cm olan oluşumlardır. 4 cm < olan surrenal kitleler ise adrenokortikal karsinom lehine değerlendirilmez. Artmış periferik vasküler direnç, volüm artışı, sodyum artışı ve potasyum düşmesine bağlı olarak tansiyon yüksekliği görülür. Aldosteron aynı zamanda glukokortikoid etkiye de hiperglisemiye de neden olabilir. Distal tübülde hidrojen iyonu atılımına neden olarak hipokalemik metabolik alkalozu sebep olur. Potasyum düşüklüğüne bağlı olarak kas krampları, miyalji, kas güçsüzlüğü, solunum güçlüğü, sık sık idrara çıkma, susuzluk hissi, sindirim sistemi bozuklukları (dispepsi, kabızlık), kusma, bulantı, yorgunluk ve kalpte ritim bozukluğuna neden olur. Hipopotasemiye bağlı olarak proksimal kas güçsüzlüğü, kramplar, poliüri, polidipsi ve halsizlik ortaya çıkar. Potasyum düzeyi < 4.0 mEq/L olan hastalarda klinik tablo daha belirgindir (37).

6.1.13. Feokromositoma

Feokromositomalar sempatik sinir sisteminin surrenal ya da surrenal dışında bulunan tümörleridir. Surrenal dışında yerleşen sempatik ya da parasempatik sinir sisteminden köken alan tümörlere de paraganglioma adı verilir. Feokromositomalar adrenalın, noradrenalin, dopamin ve kromogranin A salgırlar. Kapsüllü, sert, fixe tümörler oluştururlar. Tümör ve tümörü destekleyen parankimle beraber Zelballen adacıkları adı verilen yapılar

oluştururlar. Tansiyon yüksekliğinin nadir sebeplerindendir ve tamamen kür sağlanabilen bir hastalıktır (38).

Feokromositoma yaklaşık 100000 kişide bir görülür. Daha çok 3. ve 5. dekatlar arasında görülür. Cinsiyet farkı yoktur genelde eşit oranda görülür. Feokromositomalar en çok adrenal salgırlar ve semptom ve bulgular bu nedenle oluşur. Flushing, çarpıntı, aşırı terleme görülür ve gün içerisinde sürekli tekrar eder. Klinik tabloda sefalji, taşikardi, terleme, taşikardi, kaygı bozukluğu, tremor, halsizlik, bulantı, kusma, karın ve göğüs ağrısı, görme bozuklukları, iştah açık olmasına rağmen kilo kaybıdır. Hastalarda tansiyon yüksekliği ve taşikardi ön plandadır. Fakat ekstraselüler sıvı volümünün azalması ve epinefrinin etkisi ile ortostatik hipotansiyon da sık görülür (39).

6.1.14. Akromegali

Akromegali, hipofiz bezinden aşırı growth hormon (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sekresyonu ile oluşan endokrinolojik bir patolojidir. IGF-1 diğer adıyla somatomedin 70 aminoasitten müteşekkil bir polipeptiddir. Hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizmasında çok önemlidir. İnsülin ile yapısal ve fonksiyonel benzerlikleri olduğu için bu adla anılır. GH' nun sentez edici ve mitojen aktivitesine aracılık eder. GH' nun etkisi ile karaciğerde sentez edilir. Pek çok organda reseptörü olmakla beraber daha çok karaciğer ve adipoz dokuda yaygındır. Kondrosit ve osteoblastlarda da reseptörleri ve etkileri vardır. Akromegali 4. Ve 5. dekatta daha sık görülür. Sıklığı yılda 5/1000000' dir. Erkek ve kadınlarda eşit oranlarda görülür. GH kontrinsülin bir hormon olduğu için yüksekliğinde diyabetik semptomlar olan ağızda kuruluk, sık idrara çıkma, ani kilo kaybı, erkeklerde erektil impotans, kadınlarda vaginal mantar enfeksiyonları görülür. Bunlara ek olarak akromegaliye daha spesifik frontal belirginleşme, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, el ve ayaklarda büyüme görülür. Tansiyon yüksekliği sık görülen bir bulgudur. Akromegalinin en sık nedeni hipofiz adenomlarıdır. Akromegalinin ana kür sağlayan tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam düzelme olmazsa kabergolin, somatostatin analogları, pegvisomant gibi ilaçlar kullanılır (40).

6.1.15. Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu aortanın bir bölümünde olan stenoza tanımlanmaktadır. Konjenital bir kalp hastalığıdır ve bütün konjenital kalp hastalıkları içerisinde % 6-9 oranında görülür. Daralma herhangi bir aort segmentinde olabilir. Ama sıklıkla sol subklavyen arterin distal kısmında daha sık görülür. Erkeklerde

kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. Teşhis konulmadığında ve tedavi için gecikildiğinde kalp yetmezliği, intraserebral kanamalar, akut koroner sendromlar, hipertansiyona bağlı retinal kanamalar, böbreklerde glomerüloskleroz ve GFR düşmesi, hipertansif ensefalopati atriyal fibrilasyon, aort disseksiyonu, periferik arter hastalığı gibi ciddi morbiditelere sebep olarak yaşam süresini kısaltır. Aort koarktasyonu olan olgulara diğer konjenital kalp hastalıkları da eşlik edebilir. En sık eşlik eden anomali bikuspid aort kapağıdır (41).

Aort koarktasyonunun kliniğini ve prognozunu genellikle hipertansiyon belirler. Hipertansiyon hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir dönemde tespit edilebilir. Hipertansiyon semptom vermeyebilir ve bu şekilde teşhi gecikmiş olur. En sık görülen semptom sefaljidir. Bunun dışında efor dispnesi ve yorulması, taşikardi, erektil disfonksiyon, burun kanaması, gibi semptomlar da görülebilir.

Üst ekstremitelerde tansiyon tipik olarak daha yüksektir, nabız daha belirgindir. Alt ekstremitelerde ise tansiyon normal ve zayıf nabız mevcuttur. Alt ekstremitelere kan akımı daha az olduğundan kladikasyo intermittant görülebilir. Fizik muayene esnasında interskapular bölgede üfürüm duyulur. Hastanın tedavisi perkutan yöntemle balon dilatasyonu ya da stent uygulanması, cerrahi olarak ise rezeksiyon ve anastomoz uygulanmasıdır (42).

6.1.16. Gebelik Hipertansiyonu

Gebelikte hipertansiyon arteriyel kan basıncının $140/90 \text{ mmHg} \leq$ olması durumudur. Tansiyon ölçülmeden hasta mutlaka dinlendirilmeli ve dirseğin 2 cm üzerinden kaf bağlanmalıdır. Tansiyon ölçümü esnasında kol kalp hizasında olmalıdır. Tansiyon ölçümü en az 4 saat ara ile ve istirahat halindeyken yapılmalıdır. Ancak kan basıncını ölçmeden önce hasta mutlaka dinlendirilmeli ve uygun büyüklükte kaf kullanılarak üst koldan ölçülmelidir. Özellikle sağlık kuruluşlarında sağlık personelleri tarafından yapılan ölçümlerde hastanın heyecanlanmasına bağlı beyaz önlük hipertansiyonu gelişebileceğinden mümkünse ev veya iş ortamında yapılan sık ölçümler daha sağlıklıdır (43).

Gebe hastada tansiyon değerleri $160/100 \text{ mmHg} \leq$ ise daha sık tansiyon takibi ile teşhis doğrulanır. Üre, kreatinin, GFR ve idrarda proteinüri kontrol edilir. Proteinüri, idrarla 24 saatte 300 mg ve üzerinde protein kaybı olarak tanımlanır. Proteinüri mevcutsa hasta preeklampsi açısından da dikkatli takip edilmelidir. Metildopa ve nifedipin gibi ilaçlar kullanılabilir. ACE inhibitörü, diüretikler ve ARB grubu ilaçlar gebelikte kontrendikedir (44).

6.1.17. Nörolojik Hastalıklar : İntrakraniyal basınç artışı yapan beyin tümörleri ve ensefalit, Uyku apne sendromu Guillain Bare sendromu

6.1.18. Akut stres durumları : Cerrahi girişimler, Hipoglisemi, Yanıklar

6.1.19. İlaç, kimyasal madde ve gıda maddesi kullanımı: Aşırı tuz, Alkol, Oral kontraseptif, Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, Anabolik steroidler, Dekonjestan ilaçlar

6.1.20. Kalp debi artışı : Aort yetersizliği, AV fistül, patent suktus arteriozus (PDA), Beriberi, Paget hastalığı

7. Hipertansiyon Tedavisi

Tedavide amaç sadece kan basıncının düşürülmesi değil morbid komplikasyonların da önlenmesidir.

7.1. Nonfarmakolojik tedavi (*Yaşam Tarzı Değişiklikleri*)

Hipertansiyon tedavi ve sağlıklı beslenme ile kontrol altına alınabilen ve bu şekilde morbidite ve mortalite riski tamamen ortadan kaldırılabilen bir hastalıktır. Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların diyabetes mellitus ile beraber en önemli sebebidir. Hastanın tansiyonu ne kadar yüksekse kardiyovasküler hastalıkların oluşma riski o kadar yüksektir. İnme ve serebrovasküler kanamaların da en önde gelen sebeplerindedir. Gözde hemorajik retinopati ve böbreklerde glomerüler skleroz oluşumuna neden olur. Bütün bu komplikasyonlar hipertansiyona bağlı ölüm oranlarını artırır ve ortalama yaşam süresini kısaltır. Bu nedenle ömür boyu takip ve tedavisi elzemdir (45).

Sağlıklı beslenme ve herbir birey için ideal kiloya ulaşma metabolik dengeyi olumlu etkileyerek insülin direnci, prediyabet, kalp damar hastalıkları, dislipidemi gibi hipertansiyonu tetikleyen faktörleri büyük oranda ortadan kaldırmaktadır. Sigara kullanımı vasküler yatakta ateroskleroza neden olup endotel fonksiyonlarını bozarak tansiyonu yükseltir. Onun için bırakılması önemlidir. Günümüzün gerçeği olan stresten mümkün olduğunca uzak durulması, alkolün bırakılması, hayvansal yağ alımının azaltılması ve günlük 30-60 dakika arası eforlu bir spor yapılması ve düzenli cinsel aktivite hipertansiyon kontrol ve tavisinde oldukça önemlidir (46).

Bütün bu sağlıklı yaşam önerilerine rağmen tansiyon normal sınırlar olan 120/80 mmHg aralığına düşmezse medikal tedavi başlanması gerekir. Hastanın böbrek fonksiyon testleri ve sıvı elektrolit düzeyleri takip edilmelidir. Günlük potasyum ve magnezyum içeren gıdalar ya da takviyeler alınmalıdır. Bu iki

mineralin antioksidan etkiyle beraber damar endotelini koruyucu etkileri de vardır. B₁₂ vitamini ihtiva eden et ve hayvansal kaynaklı proteinlerin de alınması gerekir. Çünkü B₁₂ eksikliğinde kan homosistein düzeyleri artarak damar endotelinde oksidan etkiyle beraber tansiyon yüksekliğine neden olur (47).

7.2. İlaç Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde hedef kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmayacak ve hastanın yaşam kalitesini düşürmeden $\leq 140/90$ seviyelerinin altında bir seviyede tansiyonu kontrol altına almaktır. Tansiyon yüksekliği tedavisi diğer kronik hastalıklarda da olduğu bireye özel bir şekilde planlanmalıdır. Genç hipertansiyonlularda daha çok β -blokörler, konjestif kalp yetmezliği olan hipertansiyonlu hastalarda diüretikli kombinasyonlar, hiperürisemisi olanlarda tiazid grubu diüretiklerin verilmemesi, GFR düzeyleri düşük olan hastalarda kalsiyum kanal blokörleri tercih edilmelidir (48).

Antihipertansif ilaç seçiminde kullanılacak ilaç grupları

- Diüretikler
- Betablokerler
- ACE inhibitörleri
- Kalsiyum antagonistleri
- Alfa blokerler
- Angiotensin II reseptör blokerleri

7.2.1. Diüretikler

Diüretikler tabir ettiğimiz ilaçlar hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek ilaç grubudur. Çünkü hipertansiyon teşhisi olan hastaların kahir ekseriyetinde volüm fazlalığı mevcuttur. Diüretikler vücuttaki total sodyum düzeyini düşürerek sıvı volümünü azaltarak etki gösterirler. Kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri ve ARB grubu tansiyon ilaçları ile kombine kullanılabilirler ve fiyatları ucuz ve ulaşımı kolay olan ilaçlardır. Diüretik ilaçları tiazid grubu diüretikler (hidroklorotiazid, indapamid, metolazon, klortalidon, klorotiazid), loop diüretikleri (bumetanid, torasemid, furosemid) ve potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) olarak sınıflandırmak mümkündür. Tiazid grubu diüretikler böbrek distal tübülü etkileyerek sodyum geri emilimini inhibe ederler. Tiazid diüretikler yan etkileri en fazla olan diüretik gruptur. Tiazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Tiazid

diüretiklerin kan şekeri yüksekliği, erektil impotans, magnezyum eksikliği, ürik asit yüksekliği, dislipidemi, ve kalsiyum yüksekliği gibi yan etkileri bulunmaktadır. Kıvrım diüretikleri henle kulpunun çıkan kolundaki Na-K-Cl ko-transporterı inhibe ederek su emilimini inhibe eder. Potasyum tutucu diüretikler distal tübülde sodyum atılımını artırır ve potasyum emilimini artırır. Diüretiklerin en sık yaptığı elektrolit bozukluğu sodyum düşüklüğüdür (49).

Diüretiklerin en önemli yan etkileri mineral düzeyleri üzerinedir. Tiyazidler ve kıvrım diüretikleri magnezyum düşüklüğüne neden olur. Kas krampları, halsizlik, disritmi, ekstremitelerde uyuşmalar, beyin sisi, fibromiyalji yaparlar. Kıvrım diüretikleri henle kulpundan kalsiyum emilimini engeller. Bu nedenle maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanılır. Özellikle meme ve prostat kanseri kemikte litik lezyonlar yaparak kan kalsiyum düzeyini artırır. Tiyazidler ise bunun tam tersine distal tübülde kalsiyum emilimini artırarak kalsiyum yüksekliğine neden olur. Bu nedenle hiperkalsemiye meyilli olan prostat kanseri ve meme kanseri olan hastalara verilmemelidir. Spironolakton (potasyum tutucu diüretik) testislerden testosteron üretimini azaltır, testosteronun östrojene dönüşümünü artırır. Erkeklerde jinekomasti ve erektil impotans yaparlar (50).

7.2.2. Beta Blokerler

Beta blokerler periferik vasküler endotelinde bulunan beta adrenerjik reseptörlere epinefrin gibi katekolaminlerin bağlanmasını inhibe ederek etki gösterirler. Arterlerde vazodilatasyona yol açarak kan basıncını düşürürler. Kalp kasına etki ederek negatif kronotrop ve inotrop etki gösterirler. Böbrek renin seviyesini azaltarak renin anjiotensin aldosteron sistemini de bloke ederler. Beta blokörler 3 gruba ayrılır. β_1 blokörler → Metoprolol, atenolol, bisoprolol, asebutilol, esmolol. Bu grup sadece kalp üzerine etkilidir. $\beta_1+\beta_2$ blokörler → Propranolol, sotalol, timolol. Bu grup hem damara hem de kalbe etkilidir. $\alpha+\beta$ blokörler → Karvedilol, labetalol. Bu grup mikst reseptör blokörleri olarak adlandırılır (51).

Mikst reseptör blokerleri hem α hem β reseptörlerinde blokaj yaptıkları için damarlarda vazodilatasyon, kalpte negatif inotropik-kronotropik gücü ile çok geniş bir alanda etki gösterirler. Beta blokerler ellerde ve ayaklarda soğukluk, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, fiziksel olarak aktif olduğunda nefes darlığı, depresyon, uyku hali veya uykusuzluk, kabus görme, uyku bozuklukları, karıncalanma ve uyuşukluk hissi, artan terleme, saç kaybı, tat değişikliği, cinsel isteğin geçici azalması, hafıza bozukluğu, kafa karışıklığı, sinirlilik, huzursuzluk, halüsinasyon, sedef hastalığının kötüleşmesi, güneşiğine

karşı aşırı duyarlılık, trombositopeni, kalp hızının azalması, bozulmuş kalp ritmi, göğüs ağrısı, kalpte iletim bozukluğu, nefes daralması, astım hastalarında ya da benzer yakınmaları olan hastalarda hava yollarında darlık hissi, kilo alma, ciltte aşırı duyarlılık, vücutta sıvı birikmesi gibi yan etkiler yapabilirler. Beta blokerler dekompanse kalp yetmezliğinde miyokardial kontraktiliteyi azalttığı için belirtileri artırır (52).

Allerjik astım ve diyabetes mellitus tanılı kişilerde hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularında kötüye gidiş görülür. Propranolol trigliserid yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü yaparak dislipidemiye neden olur. Alveollerde $\beta_1+\beta_2$ reseptörlerini bloke ederek astım tedavisinde kullanılan β_2 agonistlerinin etkilerini azaltırlar (53).

7.2.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) vücuttaki hemodinamik dengenin ve böbreğin bu hemodinamiye uyumunu belirleyen çok önemli bir sistemdir. Dolayısıyla RAAS hipertansiyon ve hipertansif nefropati, kardiyak yetmezlik ve diğer hipertansiyon komplikasyonlarının patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. RAAS hiperaktivitesi hipertansiyona neden olur ve kalp damar hastalıklarını tetikler. Bu nedenle RAAS' nin durdurulmasının olumlu etkileri vardır. Tansiyonu düşürür, vücut sıvı volümünü azaltır ve kardiyak yetmezliği azaltır, hipertansif ve diyabetik nefropatiyi engeller. RAAS' ni kalsiyum kanal blokörleri dışında bütün antihipertansif ilaç grupları inhibe eder. Fakat bu konuda en önemli ve etkili antihipertansif ilaç grubu ACE inhibitörleridir. RAAS bloke edildiği zaman sağlanan yararların çoğu ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Bu grup ilaçlar ile RAAS bloke edildiği zaman kalp kası hipertrofileri azalır ve oksijen düzeyleri artar. Vasküler yatakta daralmayı engelleyecek vasküloprotektif etki ortaya çıkar. Damar endoteli fonksiyonu ve esnekliği korunur. Ateroskleroz oluşumu engellenir. İnsülin direnci azalarak tansiyon üzerine yaptığı olumsuz etki ortadan kalkar (54).

ACE inhibitörleri renin düzeyi ne kadar yüksekse o kadar etkileri güçlü olan ilaçlardır. ACE inhibitörleri çoğu zaman tiazid diüretiklerle kombine halde 'plus' tabir ettiğimiz bir formda bulunur. Etkinliği bu şekilde daha da artar. Bunun yanında kıvrım diüretikleri, kalsiyum kanal blokörleri, β -blokörler ve hatta ARB grubu ilaçlarla bile kombine edilebilir. Diyetle tuzun azaltılması, hayvansal yağın azaltılması ve karbonhidrat içeren gıdaların azaltılması volüm azalmasına neden olur ve ACE inhibitörlerinin etkinliğini daha da artırır. ACE

inhibitörlerinin tek ilaç olarak kullanımı yaklaşık %65 oranında etkilidir. ACE inhibitörü olarak kullanabileceğimiz enalapril, ramipril, kaptopril, ve perindopril olmak üzere 4 çeşit ilacımız vardır. Etkisitesi en iyi olan perindopriildir. Kaptopril ise daha çok akut tansiyon yükselmelerinde verilen ve tansitonu hızlı bir şekilde düşüren bir ilaçtır. Ramipril kardiyak yetmezlik ya da iskemisi olan hastalarda ventriküler duvar hipertrofini engellemek için daha ön planda kullanılır (55).

Birleşik Komite Raporu (JNC VI'97) ve 1999-World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH'99) kılavuzlarında ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüri olan diyabet ve hipertansiyon hastalarında, kardiyak yetmezlik veya iskemi öyküsü olan hastalarda öncelikli olarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğinde ise dikkatli kullanılmalıdır. Renal arter darlığı ve gebelikte ise ACE inhibitörleri kontrendikedir (56).

ACE inhibitörlerinin kalp damar hastalıklarına bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı birçok literatür çalışmasında görülmüştür. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasında ramiprilin kardiyak yetmezliği olmayan hipertansiyon hastalarında akut koroner sendrom ve kardiyak sebepli ölüm riskini azalttığı görülmüştür. ACE inhibitörleri vasküler yatakta yaptığı remodelling ile bu etkileri gösterir (57).

Hipertansiyon hastaları genelde metabolik sendroma da sahip oldukları için tansiyon ilaçlarının sadece kardiyovasküler sisteme ait etki ve yan etkileri değil, aynı zamanda metabolizma üzerine olan etkileri de önemlidir. Bu konuda ACE inhibitörleri tercih edilebilecek antihipertansif ilaçlardır. Çünkü insülin direncini azaltarak karbonhidrat metabolizması üzerinde kısmen olumlu etkileri vardır. Joint National Committee VI (JNC VI) ve World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) hipertansiyon tedavi klavuzlarında Diyabetes mellitusu olan mikroalbuminüri hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmiştir. proteinüri diabet hastalarının tedavisinde ACE inhibitörlerinin seçilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir. Hipertansif diabetik nefropatili hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde ACE inhibitörü kaptopril tedavisinin etkileri The Captopril Prevention Project (CAPPP) çalışmasında araştırılmış ve kardiyovasküler olayları önlemede diüretik/beta-bloker tedavisinden daha başarılı olduğu bulunmuştur. The Captopril Prevention Project (CAPPP) çalışmasında diyabetik nefropatisi olan olgularda kalp damar hastalıklarını önlemede ACE inhibitörlerinin diüretik ve β blokörlere göre daha etkili olduğu saptanmıştır (58).

7.2.4. Kalsiyum Antagonistleri

Kalsiyum vücutta sekresyon, kontraksiyon ve nörolojik sinir iletiminde görelî olan bir iyondur. Kalsiyum voltaj kalpîli kalsiyum kapıları ile hücre içine girerek kardiyovasküler sistemde kontraksiyonlara yol açar. Bu mekanizma sonucu hipertansiyon meydana gelir. Bu nedenle voltaj kalpîli kalsiyum kanallarının blokajı hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, ekstremelerde vasküler stenoz, vasospastik anjina, aritmi ve hatta akalazyaya gibi özafagus motilite bozukluklarının tedavisinde kullanılması uygun olmaktadır (59).

Kalsiyum kanal blokörleri kas ve nöronlarda kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini engeller. Kalsiyum kanalları kalp hücrelerinde, düz kaslarda ve nöronal hücrelerde uyarı-kasılma ve sinir iletiminde görevlidir. Kalsiyum kanal blokörleri 3 gruba ayrılır. Bunlar dihidropiridinler (DHP) (nimodipin, nifedipin, nikardipin), benzotiazepinler (diltiazem) ve fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil) olarak adlandırılır (60).

Bu gruplandırmada etki gücü, süresi, kalp ve damar dokularına olan ilgisi gibi faktörler önemlidir. DHP grubu kalsiyum kanal blokörlerinin örnek molekülü nifedipindir. Yağda eriyen, vasküler yatakta seçici-geçirgenliği iyi, akut etkili bir moleküldür. Nikardipin ise etkisinin akut başlamasına rağmen kısa etki süresi ve zayıf etki gücü sebebiyle kullanımı azalmış bir kalsiyum kanal blokörüdür. Nifedipin ve nicardipin 1. Jenerasyon DHP grubu kalsiyum kanal blokörleri olarak kabul edilir (61).

İkinci jenerasyon DHP'ler ise nifedipin, felodipin, nikardipin, benidipin, efonidipin, manidipin, nilvadipin ve nitrendipin gibi etken maddelerdir. Birinci jenerasyona göre daha yavaş ve uzun etkili, refleks taşikardi gibi yan etkileri daha az ve daha konforlu ilaçlardır. Üçüncü jenerasyon DHP'ler, barnidipin, amlodipin ve azelnidipin olup, bunlar daha uzun etkili, yağda erime oranları yüksek, vazoselektivitesi daha yüksek ve bu nedenle kardiyak ve renal yetmezliği olanlarda da kullanılabilen ilaçlardır. Amlodipin en fazla periferik ödem yapan kalsiyum kanal blokörüdür. Bu nedenle diüretiklerle kombine kullanılabilir (62).

Dördüncü jenerasyon DHP'ler, lerkanidipin ve cilnidipindir. Bu jenerasyon daha az periferik ödem, taşikardi yapar. Etki süreleri daha uzun ve yan etki profilleri daha azdır. Daha vazoselektif ilaçlardır ve kardiyak etkileri minimaldir. Sempatik sinirlerden epinefrin salınımını artırmazlar ve bu nedenle çarpıntı şikayetine neden olmazlar. Kalp üzerine negatif kronotrop-inotrop etkileri olmadığından iskemik kalp hastalığı ve kardiyak yetmezliği olanlarda kullanılabilir (63).

Lerkadipinin kolesterol düzeylerini düşürdüğü, damarlarda ateroskleroza azalttığı, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşumunu azalttığı, insülin direncinin kırdığı bilinmektedir. Bütün kalsiyum kanal blokörleri böbrek fonksiyonlarını korur. Fakat bu konuda en iyi preparat lerkanidipindir. Çünkü glomerül kapiller ve bazal membranda kalınlaşmayı engeller ve böbrek hemodinamisi üzerine olumlu etki gösterir. Lerkanidin endotelial nitrik oksit sentazı (e-NOS) aktivite ederek nitrik oksit yapımını artırır. Bu yolla hem damarlarda vazodilatasyon oluşturur, hem de antioksidan etki gösterir. Glomerül içi basıncı azaltması nefroprotektif etkisinde en önemli etkidir (64).

7.2.5. Alfa Blokerler

Alfa blokerler damar düz kaslarında yer alan α -adrenerjik reseptörleri inhibe eden ilaçlardır. Bu yolla damarlarda vazodilatasyon yaparlar. Periferik vasküler direnç düşer. Kalp üzerinde pozitif kronotrop etki gösterirler. Vasküler yataktaki sıvı volümünü azaltırlar. Böbrek hemodinamisini ve renin düzeylerini etkilemeyen antihipertansif ilaç grubudur. Alfa blokörler 2 gruba ayrılır. $\alpha 1$ adrenoseptör blokerleri (doxazosin, prazosin, terazosin) sadece $\alpha 1$ reseptörlerine etkilidir. Nonselektif blokörler ise (tolazolin, ergot alkaloidleri, fentolamin, fenoksibenzamin) hem $\alpha 1$ hem $\alpha 2$ reseptörlerine etkilidir. Nonselektif olanlar çarpıntı, huzursuzluk, terleme ve akut kan basıncı yükselmesine bile neden olabilir. Bu yan etkiler Fentolamin ve fenoksibenzamin kullanımında daha sık görülür. Özellikle taşikardiye yol açmaları sonucu kalpte disritmi ve akut koroner sendroma neden olurlar. $\alpha 1$ reseptör blokörü olan doksazosin trigliserid düzeylerini düşürür ve damar endotelini oksidatif stres etkilerinden korur. Ayrıca $\alpha 1$ reseptörleri prostat kasılmasında da rol oynadığından doksazosin kullanımı prostat büyümesi olan hipertansif hastalarda çok iyi bir seçenektir (65).

7.2.6. Anjiotensin II Reseptör Blokörleri (ARB)

Angiotensin II reseptör blokerleri renal dokuda ve vasküler endotelde bulunan anjiotensin 1 (AT1) reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. Yarışmalı olarak AT1 reseptörlerini bloke edenler losartan ve eprosartandır. Reseptör blokajları geçicidir. Etki süreleri kısa ve efikasiteleri zayıftır. İrbesartan, Telmisartan, Kandesartan ve Valsartan yarışmasız olarak AT1 reseptör blokajı yaparlar. Etki süreleri uzun ve efikasiteleri güçlüdür. Kandesartan hariç hepsi safra ile atılırken (%60-90), kandesartan büyük oranda (%70) böbreklerden atılır (66).

ARB grubu ilaçlar antihipertansif etkisi akut olarak başlamaz. Etkileri tedavi başladıktan sonra günler içinde başlar ve 3-5 hafta sonra pik düzeye ulaşır. Hasta ilacı bırakırsa rebound hipertansiyon yan etkisi gözlenmez. Renin seviyeleri ne kadar yüksekse o kadar etkili olan ilaçlardır. Potasyum düzeyleri üzerine en az etki losartana aittir (67).

Daha çok diüretiklerle kombine formlarda kullanılırsalar da tek başlarına da oldukça etkili ilaçlardır. Ventrikül duvar kalınlaşmasını engellemeleri, glomerüllerde sklerozu azaltmaları, vasküler yatak üzerine olan pleiotropik etki (antioksidan ve nitrik oksit artışı) ile günümüzde her yaş grubundan ve cinsiyetten hastaya başlanabilen modern ilaçlardır. Ventrikül duvar kalınlaşmasını ve koroner aterosklerozu azalttığı için kardiyoprotektif özelliği de mevcuttur (68).

KAYNAKLAR

1-Choi SW, Kim MY, Han SW, Kim SH, Kim HJ, Kang SM, et al. Characteristics of hypertension subtypes and treatment outcome among elderly Korean hypertensives. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(4):246-253.

2-Parati G, Di Rienzo M, Ulian L, Santucci C, Girard A, Elghozi J-L, Mancia G. Clinical relevance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 1998;16(suppl 3):S25-S33.

3-Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, ve ark.. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-1823.

4-Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, ve ark. Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır* 2015;43(4):402-409.

5-Chobanian AV, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2571.

6-Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

7-Chalmers J, Zanchetti A. Reply to a critique of the 1996 World Health Organization expertcommittee report on hypertension. *J Hypertens* 1997;15:584-585.

8-The 2012 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension:Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, and Therapy *Canadian Journal of Cardiology* 28 (2012) 270–287.

9-Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35:1245–1254.

10-Baysal A. Kardiyovasküler aterosklerotik hastalıklarda beslenme. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil MS, Merdol T, Pekcan G, Yıldız E, editör. *Diyet El Kitabı*. 6. baskı. Ankara: Hatipoğlu yayınevi; 2011:s317-321.

11-1999 World Health Organizations-International Society of hypertension Guidlines for the management of Hypertension. *J Hypertension* 1999;17. 151-183. 15.

12-Manoharon A, Schelling JR, Diamond M, Chung-Park M, Madaio M, Sedor JR. Chapter 82 – Immune and Inflammatory Glomerular Diseases. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 5th ed. Elsevier; 2013:2763-2816.

13-Bitzan M. Glomerular Diseases / Acute Glomerulonephritis. In: Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, eds. *Manual of Pediatric Nephrology*. New York Dordrecht London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014:141-229.

14-Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: Clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165-80.

15-Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-274.

16-Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002; 113(Suppl 1A): 14-9S.

17-Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician.* 2005; 71(5): 933-42.

18-Wilson PD. Polycystic kidney disease. *New England Journal Of Medicine* 2004;350:151-64.

19-Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:355-63.

20-Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34: 785-96.

21-Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:237-48.

22-Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications:protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis* 2003;42:456-65.

23-Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:1050-65.

24-Marcus R. Assessment and management of newborn. *World J Urol* 2004; 22: 73-8.

25-Diamond DA, Peters CA. Perinatal urology. In: Barrat M, Harmon W (editors). *Pediatric Nephrology*. 1rd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 73-9.

26-Obici L, Merlini G: AA amyloidosis: Basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 2012;142:1-8.

27-Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A: Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014;99(2):209–221.

28-Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000;216:78-85.

29-Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004;71:73-85.

30-Tegtmeyer CJ, Selby JB, Hartwell GD, Ayers C, Tegtmeyer V. Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease. *Circulation* 1991;83(2 Suppl): I155-61.

31-Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, Wu HY, Zhang HM, Zou YB, Song L, Bian J, Hui RT, Liu YX, Zhou XL. Prevalence of Liddle Syndrome Among Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Nov;17(11):902-7.

32-Jonklaas, J., Davidson, B., Bhagat, S., Soldin, S.J., 2008. Triiodothyronine levels in athyretic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 299, 769-777.

33-Devdhar, M., Ousman Y.H., Burman, K.D., 2007. Hypothyroidism. *Endocrin. Metab. Clin.* 36, 595-615.

34-Ross DS, Burch HB, Cooper DS. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421.

35-Burch HB. Solomon BL. Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3016-21.

36-Barbot M, Albiger N, Koutroumpi S, Ceccato F, Frigo AC, Manara R, Fassina A, Gardiman MP, Scanarini M, Mantero F, Scaroni C. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:394-401.

37-Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(4):309-20.

38-Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134(4):315-329.

39-Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:62.

40-Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558.

41-Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-833.

42-Hamdan MA. Coarctation of the aorta: a comprehensive review. *J Arab Neonatal Forum* 2006; 3: 5-13.

43-Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012; 30(3): 407-23.

44-American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-31.

45-Re RN. Obesity-related hypertension. *Ochsner J.* 2009; 9(3): 133-136.

46-Öngen Z. Çözümü zor bir toplumsal sorun: Hipertansiyon. Klinik Gelişim 2005;18(2):4-7.

47-Kapoor A, Zuberi NA, Rathore MI, Baig M. Serum homocysteine level in vegetarians in district Tharparker, Sindh. Pak J Med Sci 2015;31(1):127-130.

48-Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-183.

49-Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly program. hypertension. 2000 May;35:1025-30.

50-Joshi VD, Dahake AP, Suthar AP. Adverse Effects Associated with the Use of Antihypertensive Drugs: An Overview. Int.J. PharmTech Res 2010;2:10-3.

51-Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996 May 23;334:1349-55.

52-Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. J Intern Med 2014 Feb;275:134-43.

53-Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulindependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997 Jun 15;126:955-9.

54-Grossman E. Angiotensin II Receptor Blockers. Arch Intern Med 2000, 160:1905-1911.

55-Ebbs D. A comparison of selected antihypertensives and the use of conventional vs ambulatory blood pressure in the detection and treatment of hypertension. Cardiology 2001, 96 Suppl 1:3-9.

56-Chalmers J et al. WHO/ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Healthy Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999, 17:151-185.

57-The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000, 342:145- 153.

58-Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-

line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blockerbased treatment regimen:a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001, 24(12):2091-2096.

59-Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Min R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today* 2009;14(21-22):1058-66.

60-Hess EJ, Jen JC, Jinnah HA, Benarroch EE. Neuronal voltagegated calcium channels: brief overview of their function and clinical implications in neurology. *Neurology* 2010;75:937-8.

61-Coca A, Mazon P, Aranda P, Redón J, Divisón JA, Martínez J et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:91-105.

62-Koike H, Kimura T, Kawasaki T, Sada T, Ikeda T, Sanbuissho A et al. Azelnidipine, long-acting calcium channel blocker with slow onset and high vascular affinity. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 2002;54:1-64.

63-Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance: updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10-7.

64-Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(4):155-5.

65-Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med* 2017 Jul-Sep;16:114-9.

66-Oparil S, Dyke S, Harris F, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996, 18:797- 810.

67-Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996, 14:1147-1151.

68-Conlin PR, Spence JD, Williams B et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000, 13:418-426.

BÖLÜM VIII

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI VE ENDOSKOPIK TEDAVİSİ

Gastrointestinal Bleeding and Endoscopic Treatment

Bora AKTAŞ

*(Uzm. Dr.), Ankara Atatürk Sanatoryum
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-mail: boraktas@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2523-7560*

1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları

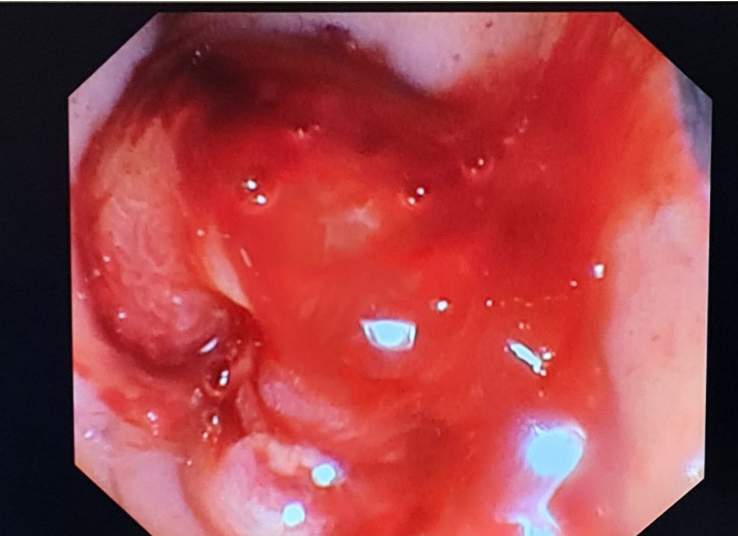
Treitz ligamentinin proksimalinde kalan kanamalara üst gastrointestinal (GI) sistem kanamaları adı verilir. Varis dışı üst GI kanamalarının % 80'ni kendiliğinden durur. Üst GI kanamasına bağlı mortalite oranı %3-14 oranında bildirilmiştir. İleri yaş, komorbid hastalıklar ve antiagregan, antikoagülan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi ilaçların kullanımı mortalitenin artışı ile birlikte. (1) Üst GI kanamaları en sık duodenal ülser, mide ülseri ve erezyonları, Özofagus varisleri, Mallory-weiss yırtığı ve özofajite bağlı gelişir. Özofajial ülser, dieulafoy lezyonu, watermelon mide, portal hipertansif gastropati, aortaenterik fistül, benign ve malign tümörler, hemobilia, hemosuccus pancreatitis daha az sıklıkta görülen Üst GIS kanama nedenleridir. (1,2)

1.1. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları Peptik Ülser Hastalığı

Tüm üst GI kanamalarının %30-60'nı peptik ülser kanamaları oluşturur. *Helicobacter pylori*'ye bağlı ülser sıklığı azalırken, NSAİİ kullanımına bağlı ülser sıklığı artmaktadır. NSAİİ kullanımına bağlı ülser kanama riski yaşlılarda 5 kat, gençlerde ise 1,5 kat yüksek bulunmuştur. (3) En yaygın bulgular hematemez

ve melanadır. İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon masif kanama düşündürmelidir. Hemodinamik dengenin sağlanması için hidrasyon tedavisi hızla başlanmalıdır. Kan tablosuna göre eritrosit süspansiyonu transfüzyonu planlanır. (3,4) Endoskopik bulgulara göre yüksek riskli lezyonlar, fişkırır kanama (Forrest 1a), sızıntı şeklinde kanama (Forrest 1b), kanamayan görünür damar (Forrest 2a) ve yapışık pıhtı (Forrest 2b) gözlenen ülserlerdir. (Resim 1) Düşük riskli lezyonlar ise düz leke içeren (Forrest 2c) ve temiz tabanlı (Forrest 3) ülserlerdir. Yüksek riskli lezyonlara endoskopik tedavi uygulanmalıdır. Endoskopik tedavi yeniden kanama riskini belirgin oranda azaltır. (2)

Endoskopik tedavi seçenekleri enjeksiyon tedavisi, termal koagülasyon, mekanik tedavi ve kombinasyon tedavilerini içerir. Enjeksiyon tedavisi ile vasküler alanda vazokonstriksiyon ve hidrostatik tampon basıncı uygulayarak kanamanın durdurulması amaçlanır. Kolay uygulama imkanı vardır, etkisi kısa sürelidir. Yaygın olarak kullanılan enjeksiyon tedavisi 1:10.000 sulandırılmış adrenalin uygulamasıdır. Ülserin çevresine skleroterapi iğnesi ile 4 kadran enjeksiyon yapılır. 35-45 ml'ye kadar hacim uygulamasının standart (15-20 ml) uygulamaya kıyasla daha iyi homestaz sağladığı gösterilmiştir. (5) Etanol ve polidokanol gibi sklerozan ajanlar ve siyanoakrilat gibi doku yapıştırıcıları diğer enjeksiyon tedavi ajanlarıdır. Doku nekrozu gibi yan etkiler nedeni ile öncelikli tercih edilmezler. Mekanik tedaviye kıyasla enjeksiyon tedavisi ile yeniden kanama oranı daha fazladır.(5,6)



Şekil 1: Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde bulbusta yapışık pıhtıya ait görünüm izlenmektedir

Termal koagülasyon teknikleri doku koagülasyonu ve damar kontraksiyonu sağlayan dokuya temas eden problemlerin kullanımını ve doku temassız argon plazma koagülasyon (APC) tedavisini içerir. APC etki derinliğinin 1 mm den az olması nedeni ile güvenlidir. Bir diğer temassız tedavi yöntemi olan YAG lazer, etki derinliğinin fazla olması ve perforasyon riski nedeni ile tercih edilmemektedir. (7,8) Mekanik tedavi yöntemi hemoklipsleri içerir. Klipsler metalik yapıdadır, damarın ucundan tutulması durumunda travmatik kanamayı artırabilirler. Bu nedenle tabandaki mukozayı sıkıştırarak şekilde tutulmalıdır. Fibrotik ülser tabanı gibi sert dokular başarılı tedaviyi zorlaştırır. Koagülopatisi olan hastalarda mekanik klips uygulaması kanamayı artırabilir. Etkili klips uygulamasını zorlaştıran lokalizasyonlar mide fundusu, küçük kurvatur, bulbus arka duvardır. (9) Enjeksiyon, termal koagülasyon ve mekanik tedavi yöntemleri birlikte uygulandıklarında tek başına uygulamaya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. (10) Aktif kanayan ve kanamayan görünür damarları olan tüm ülserlerde endoskopik tedavi kullanılmalıdır. (11) Yapışık pıhtı varlığında endoskopik tedavi olmaksızın yoğun antiasit tedavi yeterli olabilir. (12) Endoskopik tedavinin komplikasyon oranı %0,5 oranında tespit edilmiştir. Başlıca komplikasyonlar aspirasyon pnömonisi ve perforasyondur. Eşlik eden hemodinamik bozukluk, yoğun kanamadan dolayı yetersiz görüntü elde edilmesi, bulbus arka duvarı, bulbus apikal bölge, mide küçük kurvatur gibi ulaşılması zor lokalizasyonlarda bulunan kanamalı lezyonlar endoskopik tedavinin başarısını etkileyen durumlardır. (13)

PPI tedavisi, mide asitinin sebep olduğu antikoagülan ve fibrinolitik etkinliğin baskılanması sağlayarak kanama kontrolünde etkilidir. Etkin bir kanama kontrolü için mide sıvısının pH'ı 6-6,5 arasında hedeflenir. İV PPI tedavisi oral PPI tedavisine kıyasla mide pH'ında daha hızlı bir yükselme sağlar. (14) Endoskopiden önce başlanan erken PPI kullanımı endoskopide saptanan kanama belirtilerinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Endoskopik tedavi sonrası PPI tedavisine devam edilmesi tekrar kanamayı, cerrahi girişim gereksinimini ve mortaliteyi azaltmaktadır. H. pylori eradikasyonu peptik ülser ve peptik ülsere bağlı kanama oranını belirgin düşürür. (15)

Mallory-Weiss Yırtığı

Üst GI kanamalarının %5'ini oluşturur. Yırtık, distal özofagus ve mide proksimalindedir sıklıkla yüzeyseldir ve kendiliğinden iyileşir. En sık sebebi şiddetli kusmadır. Genç erkeklerde daha sıktır ve etolojide en sık alkol bulunur. Ciddi vakalarda özofagus perforasyonu ile birlikte Boerhaava sendromu

görülebilir. Aktif kanama olan vakalarda endoskopik skleroterapi ve endoklips tedavisi uygulanır. (16)

1.2. Özefagogastrik Varis Kanamaları

1.2.1. Özofagus Varisleri

Karaciğer sirozu olan hastaların %50'sinde özofagus varisi saptanır. Siroz hastalarında özofagus varislerinin yıllık oluşum sıklığı %5 kadardır. Özofagus varis tanısı konulan hastaların 2 yıl içinde varis kanaması geliştirme sıklığı %25-30 dur. İlk tanı anında varis kanaması ile hastaların mortalite oranı %30'lara ulaşabilmektedir. Varis kanaması ile başvuran hastalarda öncelikli olarak hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır. İV hidrasyon, kolloid ve kan transfüzyonu planlanmalıdır. Hemodinamik stabilizasyonu takiben devam eden kanamanın olmaması halinde ilk 24 saat içinde endoskopi yapılmalıdır. Hemodinamik stabilizasyon sağlanamayan ve devam eden kanaması olan hastalarda daha erken acil endoskopi yapılmalıdır. (17)

Endoskopik Tedaviler

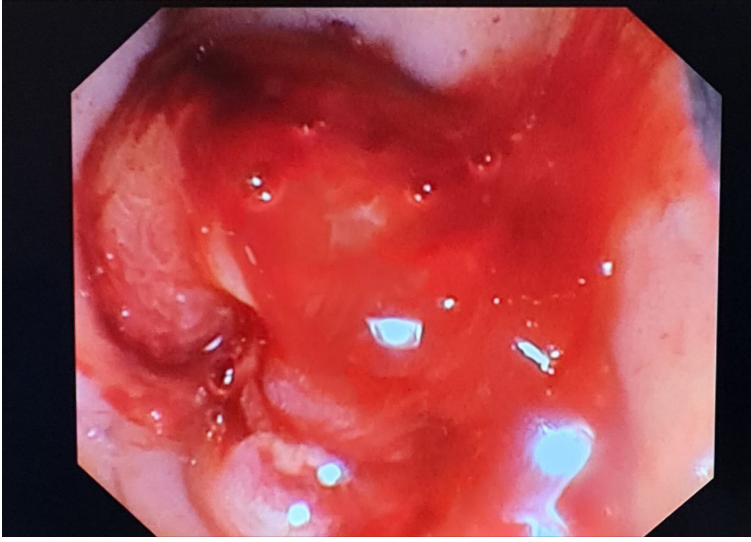
Endoskopik Skleroterapi

Sklerozan ajanlar hızlı vasküler tromboz ile varislerin embolizasyonunu sağlar. En sık kullanılan sklerozan ajanlar, %1-3 polidokanol,%5 etanolamin oleat, sodyum morhuat ve sodyum tetradesil sülfatdır. Varislerin içine ya da yanına enjeksiyon yapılabilir. Skleroterapi ile kanama kontrolü %70-100 oranındadır. Varislerin eradikasyonu için 1-3 hafta aralarla 6-8 seans enjeksiyon tedavisi gerekir. Eradikasyon sonrası uzun dönemde varis nüksü %20-50 oranında gelişebilir. Bu nedenle yıllık kontrol endoskopik değerlendirme önerilir. Endoskopik skleroterapiye bağlı göğüs ağrısı, disfaji, plevral efüzyon, ateş sık görülen komplikasyonlardır. Özofagusta derin ülser, strüktür ve perforasyon ise ciddi komplikasyonlardır. (17,18)

Endoskopik Varis Ligasyonu

Varis kolonlarının lastik bant ile mekanik olarak tıkanmasını sağlar. Aktif kanama durumunda bantlamaya kanayan varisten başlanır.(Resim 2) Varisler gastroözofagial bileşkeden başlayarak proksimale doğru çevresel ve helikal bir düzende bantlanmalıdır. Eradikasyon için 2-3 hafta arayla işleme devam edilir. Disfaji, göğüste ağrı sık görülen komplikasyonlardır. Varis ligasyonu,

skleroterapiye kıyasla varis kanamasında daha üstün kanama kontrolü etkinliğine sahiptir. Varis eradikasyonu için gereken süre endoskopik skleroterapiden daha kısadır. (19)



Şekil 2: Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagusta aktif kanayan varise ait görünüm izlenmektedir.

Endoskopik Varis Obliterasyonu

Siyanoakrilat sentetik yapıştırıcıdır, varis içine uygulandığında varisin hızla tıkanmasına yol açar. Sentetik yapıştırıcılar, hızla donmayı engellemek için lipiodol ile dilüe edilirler. Enjeksiyon için geniş kalibreli iğneler gerekir. Kanama kontrolü sağlamak için işlem yenilenecekse endoskopi aletinin kanalının yapıştırıcıdan etkilenmemesi için yeni bir iğne ile ikinci bir enjeksiyon yapılmalıdır. Siyanoakrilat, doku nekrozu, derin ülser ve perforasyon gibi riskleri nedeni ile endoskopik skleroterapiden farklı olarak sadece varis içine enjekte edilmelidir. (18)

Medikal Tedavi:

Varis kanaması durumunda, antibiyotik profilaksisi bakteriyel enfeksiyon gelişiminde ve tekrar kanama oranlarında belirgin azalma ve artmış sağ kalım ile birlikte. Varis kanamasında vazoaktif ilaçlar erken safhada, tanısal endoskopiden önce başlanmalıdır. Terlipresin ve somatostatin gibi vazoaktif ilaçlar aktif kanamada azalma, endoskopik tedavinin başarısında artış ve azalmış

mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Non-selektif beta-blokerler tekrar kanama oranlarında azalma, eradikasyon sürelerinde azalma ve sağ kalımda artış ile ilişkili bulunmuştur. (17, 18, 20)

Endoskopik ve farmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda TIPS veya cerrahi şant operasyonları düşünülmelidir. (17)

1.2.2. Mide Varisleri

Portal hipertansiyon hastalarının %20'sinde mide varisi görülür. Mide varis kanamaları özofagus varis kanama kıyasla daha şiddetli olabilmektedir. Fundal varislerin tedavisinde cyanoacrylate ile skleroterapi tercih edilir. Özofagus varisleri ile devamlılık halinde olan küçük kurvatura 2-5 cm uzanımli mide varislerinde bant ligasyonu tercih edilebilir. (17,21)

2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları

Terminal ileumun distalinde yer alan kanamalardır. Akut kanamaların %20'si masif olabilir. En sık alt GI kanama nedenleri divertikülozis, anjiodisplazi, enflamatuvar (enfeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalıkları) nedenler, kolorektal kanser ve iskemik kolittir. Alt GI kanamalarına bağlı genel mortalite oranı %2,4 tespit edilmiştir. (22)

2.1. İlk Değerlendirme Ve Tanı

Alt GI kanamalarında sıklıkla başvuru şikayetleri hematokezya veya melanadır. Demir eksikliği anemisi, gaytada gizli kan pozitifliği de başvuru şikayeti olabilir. Hastanın stabilizasyonu sağlanmalı, etyolojiye yönelik ayrıntılı öykü alınmalıdır. Üst GI kanama olasılığı dışlanmalıdır. Aktif kanama durumunda kolonoskopinin tanısal değeri %50-85 arasındadır. (22) Aktif kanama nedeni ile kolonoskopinin tanısal olmadığı durumlarda anjiyografi kanama odağını saptayabilir. Anjiyografinin tanısal olabilmesi için 1-1,5 ml/dk aktif kanama hızı gereklidir. Anjiyografi eş zamanlı terapotik müdahale imkânı da sağlar. (23)

2.2. Endoskopik Değerlendirme Ve Tedavi:

Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra kolon temizliği yapılarak kolonoskopik inceleme tercih edilmelidir. Hafif ve aralıklı alt GI kanamasının en sık nedeni hemoroidal kanamadır. (23,24) 50 yaş üzeri bireylerde kolonda divertikül görülme sıklığı %30-50 dir. Kolon divertikülü olan hastaların %15'inde kanama ortaya çıkar ve bunların üçte biri masif kanamadır. Divertiküler kanaması

olan hastalarda kanama tekrarı oranı %15-38 dir. Divertiküler kanamalar sıklıkla divertikülün boynunda ve tabanında ortaya çıkar. Kanamaların %75-80'ni kendiliğinden durur. Kendiliğinden duran tek bir divertiküler kanama geçiren hastalar konservatif tedavi edilebilir. Kolonoskopi esnasında divertikülden aktif kanama, görünür damar ya da yapışık pıhtı tespit edilme oranı düşüktür. (%15-20) Divertiküler kanamaların endoskopi tedavisinde adrenalın enjeksiyonu ile skleroterapi, kontakt termal teknikler, hemoklips, bant ligasyonu ve bu tekniklerin kombinasyonu kullanılır. Kanama odağının divertikül tabanında olduğu durumlarda termal tedavi ile perforasyon riski yüksektir. (24,25)

65 yaş üzeri hastalarda masif alt GI kanamalarının en sık nedeni anjiyodisplazidir. Sıklıkla sağ kolonda görülür. Endoskopik tedavisinde termal modaliteler ve enjeksiyon tedavisi kullanılır. Endoskopik tedavi küçük lezyonlara büyük lezyonlardan önce uygulanmalıdır çünkü tedavi sırasında büyük lezyonlardan tedavi kanama olması durumunda, küçük lezyonlar görüntülenemeyebilir. Büyük lezyonlar periferden merkeze doğru tedavi edilmelidir. Çekum duvarının kolonun en ince duvarına sahip olması nedeni ile bu bölgedeki lezyonların termal yöntemle tedavisi sırasında perforasyon riski daha yüksektir. (22,24)

İskemik kolit lezyonlarının difüz yerleşimli olması ve kanamanın sıklıkla kendiliğinden durması nedeni ile genellikle endoskopik tedavi gerekli olmaz. Soliter rektal ülserin endoskopik tedavisinde skleroterapi, termal yöntemler, hemoklips ve kombinasyon tedavileri kullanılır. Radyasyon proktitine bağlı kanamalarda APC tercih edilmektedir ve etkin bir tedavi yöntemidir. (22-25)

Yeri tespit edilebilen alt GI kanamalarının tedavisinde endoskopik olarak termal, mekanik ve enjeksiyon tedavilerinin kombine kullanımı ile sıklıkla hemostaz sağlanmaktadır. Kanama yerinin kolonoskopik olarak belirlenemediği durumlarda ve endoskopik olarak kontrol altına alınamayan alt GI kanamalarında anjiyografi yapılmalıdır. Anjiyografik tedavinin uygun olmadığı veya başarılı olmadığı hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. (22)

Kaynaklar

1. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-332.

2. Laine L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016;375:1198.

3. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med* 2019;171:805–22.

4. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2020;382:1299–308.

5. Grgov S, Radovanovic-Dinic B, Tasic T. Could application of epinephrine improve hemostatic efficacy of hemoclips for bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Vojnosanit Pregl* 2013;70:824–9

6. Ljubcic N, Budimir I, Biscanin A, et al. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol* 2012;18:2219–24.

7. Wang HM, Tsai WL, Yu HC, et al. Improvement of short-term outcomes for high-risk bleeding peptic ulcers with addition of argon plasma coagulation following endoscopic injection therapy: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1343.

8. Nunoue T, Takenaka R, Hori K, et al. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:472–6.

9. Baracat FI, de Moura DTH, Brunaldi VO, et al. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2020;34:317–24.

10. Kwek BEA, Ang TL, Ong PLJ, et al. TC-325 versus the conventional combined technique for endoscopic treatment of peptic ulcers with high-risk bleeding stigmata: A randomized pilot study. *J Dig Dis* 2017;18:323–9.

11. Jensen DM, Tog K, Ka G, et al. Randomized controlled trial of over-the-scope clip as initial treatment of severe non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.

12. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1–6.

13. Toka B, Eminler AT, Karacaer C, et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: A randomized trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2019;89:792–802.

14. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455–64.

15. Gashi Z, Joksimovic N, Dragusha G, et al. The efficacy of PPI after endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer and role of *Helicobacter pylori*. *Medicinski Arhiv* 2012;66:236–9.
16. Park CH, Min SW, Sohn YH, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation vs. epinephrine injection for actively bleeding Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(1):22-7.
17. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, et.al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022;54(11):1094-1120.
18. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(3):467-75.
19. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2902-2914.
20. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int.* 2017 Jan;37 Suppl 1:104-115.
21. Turon F, Casu S, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. Variceal and other portal hypertension related bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(5):649-64.
22. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(8):850-868.
23. Tsay C, Shung D, Stemmer Frumento K, Laine L. Early Colonoscopy Does Not Improve Outcomes of Patients With Lower Gastrointestinal Bleeding: Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1696-1703.e2.
24. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Nodul Engl J Med.* 2017;376(11):1054-1063.
25. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 ;42-43:101610.

BÖLÜM IX

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

Irritable Bowel Syndrome

Akif DOĞANTEKİN

(Uzm. Dr.), , Özel Gaziantep Emek Hastanesi, İç Hastalıkları
Kliniği, E-mail : akifdogantekin@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6078-540X

1. Giriş

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS); huzursuz bağırsak, spastik kolon, kolitis mukoza gibi isimlerle de anılan sürekli, intermittant, etiyojisi, fizyopatolojisi tam olarak bilinmeyen, karın ağrısı, şişkinlik, gaytaya çıkmayla rahatlayabilen, dışkı kıvamında değişiklikle seyreden bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. İç hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinde çok sık görülen, inflamatuvar ya da malign bir hastalığa dönüşmediği bildiğimiz bir semptom ve bulgular kompleksidir.

2. Epidemiyoloji

İBS sıklığı cinsiyete, ülkenin bulunduğu coğrafyaya hatta aynı ülkenin farklı kısımlarına göre değişen, semptom ve bulguları standart olmayan bir hastalıktır. Dünya genelindeki sıklığı net olmamakla beraber (çünkü semptom ve bulgular ile teşhis konulmakta ve bunlar müphem durumda olduğundan) yaklaşık %17-20' dir. Yıllık 3.6-4.1 milyon kişi İBS semptomları ile doktora başvurur. Birleşik Devletler' de ilk derece sağlık kuruluşlarına giden hastaların yaklaşık %15' i, gastroenteroloji uzman hekimine başvuran hastaların yaklaşık %30 kadarında İBS saptanmaktadır. Oranlar arasındaki bariz farkın sebebi gastroenteroloji uzmanlarının üst gastrointestinal (GİS) ve alt GİS için invazif endoskopik işlem yapma yetkinliklerinin ve becerilerinin olmasıdır. Bu yöntemlerle malignite ekartasyonu, bağırsak polip ve divertikülit teşhisi daha

kolay bir şekilde konular. Amerika’ da yaşayan her 5 bireyden birisinde İBS bulgu ve belirtileri mevcuttur. Birleşik Devletler’de farklı kıtalardan göçmen olarak gelen bireylerde de bu oran aynıdır. Bu da bize İBS’ de en önemli sebebin yaşam tarzı ve beslenme tarzı olduğunu göstermektedir. Özellikle fast food gıdaların ve kolanın tüketimi, paket gıdalar dediğimiz früktoz şurubu içeren gıdalar İBS sebebidir. Hastaların şikayetleri 3. ve 4. dekatlarda başlar. Bunun en önemli sebebi yılların getirdiği sağlıksız beslenmenin ve toksik madde birikiminin bu dekatlarda bulgu vermesidir. En sık 3. ve 4. dekatlarda görülmesine rağmen geriatrik hasta grubunda da görülebilmektedir (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda İzmir’ de yaklaşık %13, Diyarbakır ve çevresinde yaklaşık %11, Elazığ ve çevresinde yaklaşık %7 oranları elde edilmiştir. Bu çalışmalarda kadınlardaki oran erkeklerden hep fazla olmuştur. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülmektedir. Bunun nedeni ise östrojen ve progesteron hormon dengesinin İBS’ li kadın hastalarda östrojen lehine kayması yani östrojen dominansı olmasıdır. Östrojen dominansı kadınlarda İBS, kaygı bozuklukları ve depresif bozuklukların, kronik yorgunluk ve immün yetmezlik sendromunun, fibromiyaljinin erkeklerle göre sık görülme nedenidir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda ise kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülmektedir (2).

Bireylerin sosyokültürel ve ekonomik düzeyi de İBS gelişme sıklığını etkiler. Sosyoekonomik seviyesi düşük kitlelerde ve düzenli öğünlerini alamayanlarda daha sık görülür. Hayati risk oluşturmaz ama oluşan semptomlar nedeniyle hayat kalitesini ciddi oranda azaltır. Özellikle karın ağrısı, gaytayı tam boşaltamama hissi hastayı gün içerisinde bütün aktivitelerden soğutmakta, yaptığı işe ve sosyal ilişkilerini bile azaltmasına neden olmaktadır. Bu hastalar sağlık-sosyal güvenlik sistemi ve işgücü açısından ciddi sorun oluşturur. Sağlık sistemi için yaptığı yük ise daha maliyetlidir. Hem maddi anlamda ülkenin sağlık giderlerinin artmasına neden olur hem de sağlık personelinin iş yükünün artmasına neden olur. Birleşik Devletler’ de mesai saati kaybından ötürü yaklaşık 20 milyar dolar, sağlık sistemine ise doğrudan yaklaşık 2 milyar dolar yıllık maliyeti vardır. Tıbbi maliyet özellikle teşhis aşamasında inflamatuvar ya da malign bağırsak hastalıklarını ekarte etmek için yapılan tetkikler nedeniyle (3).

İBS hastalarının şikayetlerinin sürekli olması, uzun süreli takip gerektirmesi, tedavisinin küratif olmayışı ve beslenme ve yaşam tarzına azami dikkat edilmesi gereken bir hastalık olması nedeniyle zorlu bir hastalıktır. Hastanın beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı, ruhsal durumu,

bağirsak mikrobiyatasının durumu ve genel vücut inflamasyonu İBS' nin belirti ve bulgularını etkilemesine rağmen, yine de hastalık sebeplerinin tamamını açıklamamaktadır. Aynı ailede diğer bireylerde de bu hastalığın bulunması İBS' nin genetik kökenleri olduğu konusunda akademik camiada şüphe uyandırmıştır. Coğrafi, çevresel, sosyal, kültürel, ekonomik, ve genetik faktörlerin biraraya gelerek bağırsağın afferent-efferent sinir ve düz kaslarında fonksiyonel patoloji oluşturması ile oluşan bir hastalıktır. Beslenme ve yaşam tarzı, sık gastroenterit öyküsü, çocuklukta sık antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar, iş stresi gibi durumlar çevresel etkenlere örnektir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki çocukluk çağına gereksiz antibiyotik kullanımı bağırsak florasını olumsuz etkilemektedir. 7 günlük antibiyoterapiden sonra bağırsak mikrobiyatasının normal haline gelmesi yaklaşık 3 ay sürmektedir. Bu çocuklar diğer alerjik hastalıklar, gıda intoleransları, otoimmün hastalıklara (haşimoto hastalığı, graves hastalığı, romatoid artrit, tip 1 diyabet, lupus, psöriazis, crohn hastalığı, ülseratif colit, adrenal yetmezlik, multipl skleroz, myastenia gravis, vaskülitler, çölyak hastalığı) daha yatkındırlar (4).

Sürekli strese maruz kalma vücutta kortizol ve dehidroepiandrosteron (DHEA) oranlarını bozar. Kortizol düzeyleri artar ve DHEA düzeyleri azalır. Bu hormonal dengesizlik İBS dahil halsizlik, yorgunluk, uyku hali, başağrıları, iştahsızlık, aşırı terlemeler, unutkanlık, dalgınlık ve beyin sisi gibi daha birçok klinik tabloya neden olur (5).

İBS'li hastalar dışkılama alışkanlıklarına göre 4 gruba ayrılır: 1. İshal baskın tip 2. Kabızlık baskın tip 3. Alterne (Mikst) tip 4. Sınıflandıramayan tip (6).

3. Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisi karmaşık, çok faktörlü, adı tam konulamamış, teoriler üzerinden giden, ruhsal durumun etken olduğu, organik hedef sebebin ve komplikasyonun saptanamadığı gibi gerçekleri içerir. Bağırsağı besleyen afferent ve efferent sinir ağında değişiklikler, bağırsağın hareketlerinde düzensizlik (ishal, kabızlık, şişkinlik), bağırsağın ağrılı uyarılara aşırı duyarlı olması, bağırsak florasında bulunan lactobacillus ve bifidobacterium türlerinin azalması, kalıtsal durum ve stres patofizyolojide önemlidir. Her hastada farklı bir klinik tablo ve etyopatogenez olduğu unutulmamalıdır (7).

Psikolojik stres santral sinir sistemi ve enteral sinirler arasında iletimi bozarak bağırsak motilitesinde ve çalışmasında problem oluşturur. Çocukluk döneminde oluşan posttravmatik stres bozukluğu, anne ya da babanın ölümü, aile bağlarının zayıflığı, çocuğun istismarı ilerleyen dönemlerde İBS' nin tetiklenmesine neden olur. Kaygı bozukluğu ve depresif bozukluk gibi duygudurum hastalıkları olan bireylerde bağırsak mikrobiyaya bozuklukları, bağırsağın selektif-permeabl yapısının bozulması, otoimmün hastalıkların tetiklenmesi gibi patolojiler vuku bulur. Hatta güncel tıp pratiğinde *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* gibi probiyotik suşları antidepresan ilaçlara yardımcı olarak kullanılmaktadır. Depresyon semptomları probiyotiklerin kesilmesi ile artmıştır. İBS' de en önemli nörotransmitter serotonindir. Bu nörotransmitter düzeyinde azalma olması bağırsak motilitesi yavaşlatarak kabızlık dominant İBS' na neden olur. Serotonin yüksekliği ise tam tersi olarak ishal dominant İBS' ye neden olur (8).

Besinler psikolojik stres ile beraber İBS etyopatogenezinde en önemli faktörlerden birisi hatta belki de birincisidir. Hastalığın tedavisini, süregelen hale gelmesini, tam olarak hedef bir organik patoloji tespitini zorlaştıran durum besinler ve beslenme tarzıdır. İBS tanısı olan hastaların çoğunda belirtiler postprandialdir. Postprandial olarak klinik tablo şiddetlenir. Besinler sadece klinik tabloyu belirlemez aynı zamanda medikal tedavide de en önemli bileşendir. Gıda alımından sonra bağırsak mikrobiyatasında bulunan bakteriler karbonhidratları metabolize eder, besin allerjisi ve besin duyarlılığı gelişir, motilite problemleri oluşur, karbonhidrat bünyesinde bulunan disakkaritler lümen içinde onkotik basınç oluşturur ve %95' i bağırsakta mukoza ile ilişkili lenfoid dokudan (MALT) sentez edilen serotonin seviyelerinde değişiklikler, enterogastrin, maltaz, sekretin, kolesistokinin, laktaz, enterokinaz, sükröz düzeylerinde değişiklikler meydana gelir. Enterogastrin duodenumdan salgılanan bir hormondur. Gastrin salınımını bloke ederek mide asiditesini baskılar ve bağırsak motilitesini azaltır. Sekretin duodenum ve jejunumdan salgılanır. Kolesistokininin (CCK) efikastesini yükseltir. Pankreas ve safradan bikarbonatlı sekresyonun bağırsaklara salgısını kolaylaştırır. Mide asiditesini ve motilitesini inhibe eder. Proteinlerin sindirimini kolaylaştırır ve duodenum asiditesini artırır. Enterokinaz ise bağırsak mukozasından salgılanır. Tripsinojeni tripsine çeviren ve sindirimi düzenleyen bir hormondur. CCK ince bağırsak mukozasındaki enteroendokrin hücrelerden salgılanır. Pankreastan sindirim enzimlerinin salgılanmasını ve safra kesesinden safra salınımını artırır.

Tokluk hissi uyandırır. Postprandial olarak yağ asitleri ve aminoasit içeren gıdalara bağlı olarak daha çok salınır (9).

İBS' nin etyolojisinde ya da ayırıcı tanısında İnce Bağırsak Bakteriyel Aşırı Çoğalma (SIBO) suçlanmaktadır. SIBO duodenum, jejunum ve ileum gibi ince bağırsak segmentlerinde kolona ait bakterilerin yüksek miktarda bulunmasıdır. Bunun sonucunda ince bağırsak duvarı hasara uğrayarak geçirgen bağırsağa sebep olur. Bakteriler bağırsaktaki gıdaları tükettiği için demir, B12 vitamini, çinko eksikliği meydana gelir. Safra asitleri eksikliği yaparak yağda eriyen vitaminler olan A ve D vitaminlerini düşürür. Bağırsak epiteli olan enterositlerdeki hasar besin sindirimine engel olarak alınan gıdaların makropartiküller halinde kalmasına ve alerjik hale gelmesine neden olur. Otoimmün hastalıkları tetikler. SIBO' da otoimmün hastalıkların sık görülmesinin sebebi de budur. Bakteri düzeyinin artması ve sonuçta endotoksemi oluşması ile halsizlik, beyin sisi, depresif duygudurum meydana gelir. SIBO' da karın ağrısı, şişkinlik, rahatsızlık hissi, ishal ya da kabızlık şikayetleri olur. Bu semptomlar İBS semptomlarına benzerdir. 'SIBO ayrı bir antite mi yoksa İBS' nin sebeplerinden birisi mi' sorusu ileri düzey çalışmalarla cevap bulmayı beklemektedir (10).

4. Klinik Bulgular

İBS ' de en önemli belirti karın ağrısıdır. Karın ağrısı semptomu yoksa İBS yoktur. Bu çok önemli bir kuraldır. Bunun yanında karında rahatsızlık hissi, ishal-konstipasyon periyodları, şişkinlik, sürekli bağırsak sesleri gelmesi sık görülür. İBS' de klinik tabloda önemli noktalardan bir tanesi de kişiden kişiye farklılık göstermesidir. Hastalık dönem dönem şiddetlenirken, bazı dönemler hiç semptom göstermez. Tenezm ve dışkılama sayısında artma görülebilir. Tenezm inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da sık görülen bir bulgudur. Fakat İBS' den farkı inflamatuvar belirteçler olan C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, sedimantasyon, lökosit, nötrofil/lenfosit oranında (NLO) artış meydana gelir. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıklarında fekal kalprotektin düzeylerinde artış meydana gelir. İBS' de bütün bu testler normaldir. İBS' de karın ağrısı bilateral alt kadranslarda olur ve uyku halinde semptom yapmaz. Anoreksi ve kilo verme de olabilmektedir (11).

İBS' nin çeşitli formları vardır. Bu formlar dışkı şekil ve kıvamına göre belirlenir. Bunun için Bristol dışkı skalası kullanılır (Tablo 1). Bu skala 1997 yılında geliştirilmiştir. İBS başta olma üzere fonksiyonel bağırsak hastalıklarında kullanılmaktadır (12).

Tablo 1. Bristol Dışkı Skalası (13)

Keçi pisiği şeklinde sert parçalar	1
Yumrulu sosis şeklinde yumuşak olmayan parçalar	2
Sosis şeklinde üzerinde çatlakları olan	3
Yılan şekilli yüzeyi düz	4
Kenarları düzgün parçalı yapılar	5
Lapa gibi çentikli kenarları olan dışkı	6
Tamamen ve sadece sulu	7

Kabızlık dominant İBS' de (İBS-K) sert bir dışkılama vardır. Bristol dışkı skalasına göre genelde 1 ve 2 olarak derecelendirilir. İshal dominant İBS' de (İBS-D) ise sulu dışkılama daha çok olur. Bristole göre 6 ve 7 olarak derecelendirilir. Sert ve sulu dışkılama birarada ise mikst tip İBS (İBS-M) denilir. Bristole göre arada 1-2 bazen 6-7 olarak derecelendirilir. Bir de sınıflandırılmayan İBS vardır. Bu formda semptom ve bulgularla İBS teşhisi konulmuştur ama diğer 3 İBS formuna da uymayan dışkı kıvam ve şekli mevcuttur (14).

5. İBS Tanısı

İBS tanısı tam olarak bir erkartasyon tanısıdır. Teşhis semptom ve klinik bulgularla belirlenen kriterler ile konulur. Diğer organik patolojiler dışlanır. Kan tetkiklerinde, gayta analizlerinde herhangi bir anormal sonuç gözlenmez. Bu da İBS tanısı koymanın ne kadar güç olduğunu açıklamaktadır (15).

İBS tanısı zamanla değişim göstermiştir. Başlangıçta bir dışkılama tanısı iken, sonrasında sırayla; · Manning (1978) · Roma I (1992) · Roma II (1999) · Roma III (2006) semptomu dayalı tanısal kriterlerle tanı konulmaya başlanmıştır. En başta basit olan tanı kriterleri, ilerleyen dönemlerde belirti, bulgu, kan testi ve görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı daha kompleks yöntemlere yerini bırakmıştır. Her bilim insanı ve akademik grubun farklı kaideler kullanması teşhiste zorluğa sebep olmuş ve ilerleyen dönemlerde Roma adıyla meşhur kriterlerin devreye girmesiyle bilimsel camiada birlik sağlanmış ve teşhis daha da kolay hale gelmiştir. Günümüz itibarıyla İBS tanısında Roma kriterleri kullanılmaktadır (16).

2016 yılında kabul edilen Roma IV kriterleri halen kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre; Belirtilerin en az 6 ay önce başlaması, son 3 ayda ise ayda haftada en az 1 gün süren karın ağrısı olması gerekmektedir. Ek olarak belirtilerin dışkılamadan sonra azalması, dışkılama sıklığında değişiklik olması ve dışkı

kıvam-şeklinde değişiklik olması kaidelerinden en az ikisinin bulunması ile beraber İBS teşhisi konulur (17).

Bu kriterlere göre karın ağrısı kriteri tanıda mutlaka olmalıdır. Yoksa hasta kesinlikle İBS değildir. Karın ağrısı genelde postprandialdır, alt kadranlara lokalizedir ve kramp tarzındadır. Karın ağrısının postprandial olma nedeni gıda alımı ile beraber gastrokolik refleksin uyarılarak kolonda kasılmaların başlamasıdır. Burada amaç yeni alınan gıdalara bağırsaklarda yer açmak ve kolondaki gıdaların boşaltımını uyarmaktır. Aslında fizyolojik olan bu refleks İBS hastalarında enterik sinir sisteminin ağrı eşiği azaldığı için ciddi bir probleme dönüşmüştür. Gastrokolik refleks ile karın ağrısına ek olarak ishal ya da kabızlık, mukuslu gayta, gayta inkontinansı ve sürekli genirme-gaz çıkarma isteği meydana gelir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, gıda intöleransı, duodenit, anksiyete bozukluğu, gluten enteropatisi gibi durumlarda da gastrokolik refleks cevabı daha da artar ve kramp tarzı karın ağrısına neden olur. Tüm bu hastalıklar İBS ile karışır ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (18).

İBS tanısı olan hastalarda ko-morbid durum ya da hastalıklar genel topluma göre daha sık görülür. Fibromiyalji (FMS) yaygın ağrı, halsizlik, insomnia, başağrısı, kaygı bozukluğu klinik tablosu ile seyreden bir hastalıktır. Psikolojik, kalıtsal, bağışıklık sistemiyle ilgili sebepleri vardır. İBS gibi kadınlarda görülme oranı yüksektir. Halsizlik, yaygın ağrılar, ellerde-ayaklarda uyuşmalar, eklem ve kaslarda şişlik hissi, ağızda kuruma, impotans ve sabahları eklem tutukluğu FMS hastalarında en sık görülen semptomlardır. FMS hastalarında depresyon, anksiyete ve stres durumu İBS' li kadınlara benzer şekilde artmıştır. FMS ciddi ölümcül bir komplikasyona yol açmamasına rağmen sebep olduğu morbiditelerle yaşam kalitesini önemli oranda düşürür. FMS görülme sıklığı genel olarak %2.5 düzeyindeyken, İBS hastalarında bu oran %70' lere varmaktadır. Kronik yorgunluk sendromu (KYS) en az 6 ay önce başlayan, altta yatan organik ya da psikiyatrik patoloji olmadan gelişen; halsizlik, kas-iskelet ağrısı ile giden bir hastalıktır. KYS genel olarak toplumda 5/1000 oranında görülürken, İBS hastalarında yaklaşık %20 oranında gözüktür (19).

İBS kadınlarda daha sık görüldüğünden ötürü menstrüel siklus anomalileri, pelvik ağrılar, ağırlı cinsel ilişki gibi durumlar daha sık görülür. İBS' li hastalarda uyku problemleri daha sık görülür. İBS tanısında altta yatan hastalıkları ekarte etmek gerekir. Onun için kan, gayta tetkikleri ve kolonoskopi hastanın klinik durumuna göre yapılmalıdır (20).

“American College of Gastroenterology” (ACG) yayınladığı rehberde İBS tanısında alarm belirtilerinin taranarak ve dışlanarak, semptom kriterlerine göre

teşhis konulması tavsiye ediliyor. ACG eğer hasta sorgusunda alarm belirtileri dediğimiz 50 yaş üstü, anemi, gastrointestinal kanama, yutkunma zorluğu, kilo kaybı, iştah kaybı, hematemez, melena, 1. derece yakınlarında gastrointestinal kanser, medikal tedaviye rağmen geçmeyen bulantı, karında kitle gibi belirtilerin yokluğunda endoskopi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT), kan ve gayta testleri yapılmasını önermiyor. Biz iç hastalıkları poliklinik pratiğinde endoskopi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT), kan ve gayta testlerini organik bir patoloji olup olmadığını tespit etmek ve hastanın içinin rahat etmesini temin için yapıyoruz (21).

Alarm belirtilerinden kilo kaybının istemsiz ve 5 kilogramdan fazla olması anlamlıdır. Ateş yüksekliği, ishal ve titreme de bu belirtilerendir. İshalin yüksek hacimli yani 350 ml' den fazla olması önemlidir. Geceleri ishal olması organik hastalık lehine değerlendirilmedi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ekartasyonu için inflamatuvar belirteçler ve fekal kalprotektin düzeylerine bakılması önemlidir. Gluten enteropatisi ekartasyonu için kan tetkikinde anti-endomisyum antikor (EMA), antigliadin antikor (AGA) ve anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) saptanması önemlidir. Teşhis sonrası glütensiz diyet önerilir ve böylece antikor düzeyleri normale gelir. Bu durum hem teşhis hem de tedavide önemlidir. Alarm belirtilerinin sorgulanması altta yatan ciddi organik hastalığı çok düşük bir yüzde ile tespit edebilir (%4). Bu düşük orana rağmen yine de bu belirtilerin sorgulanması tıbbi bir gereklilik ve sorumluluktur (22).

İç hastalıkları polikliniğinde İBS semptomları ile başvuran hastalarda öncelikle rutin biyokimya testleri, hemogram, inflamasyon belirteçlerinin bakılması önerilmektedir. Özellikle İBS-K ön tanısı olan hastalarda sT₃, sT₄ ve TSH düzeylerine bakılması önemlidir. Çünkü hipotiroidi konstipasyonla giden bir kliniğe sahiptir. Eğer hipotiroidi tespit edilirse mutlaka tiroid ultrasonografisi ve anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz otoantikörleri istenmelidir. Alarm belirtileri sorgulandığında şüpheli bir durum saptanırsa kolonoskopi yapılmalı ve gerekirse mukozadan biyopsi alınmalıdır (23).

İBS ile ilgili çalışmalar bize ne kan tetkikinde, ne görüntüleme yöntemlerinde ne de gayta tetkikinde İBS' ye yönelik spesifik ve duyarlı bir test olmadığını göstermiştir. Bu hastalarda serotonin seviyelerinde, enterogastrin, maltaz, sekretin, kolesistokinin, laktaz, enterokinaz, sükröz düzeylerinde İBS' ye sensitif ve spesifik bir değişim saptanamamıştır. Bunun sebebi hastalığın etyopatogenezinde saklıdır. Nörolojik, immünolojik, psikolojik, sosyoekonomik ve besinsel sebepler hastalık etyolojisinde rol oynadığından spesifik bir belirteci olması mümkün gözükmemektedir (24).

İBS ayırıcı tanısında kronik pankreatiti de düşünmek gerekir. Kronik pankreatit için amilaz düzeylerinin kontrolü, batin tomografisi çekilmesi gereklidir. Kuşak tarzı karın ağrısı olması kronik pankreatit lehinedir. İBS' de batin tomografisi ve amilaz düzeyleri normal olarak saptanır (25).

6. Tedavi

İBS multifaktöriyel bir hastalık olduğu için tedavi de aynı minvalde multifaktöriyel olmalıdır. Özellikle beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve yaşam tarzına dikkat edilmesi gereklidir. Psikonöroimmünolojik nedenler İBS etyolojisinde rol oynadığından bu nedenlere yönelik tedavi de önemlidir.

6.1. Diyet

İBS tanısı olan bireylerde farklı klinik tablolar olduğu için farklı diyet uygulamaları vardır. Diyeti belirleyen en önemli etken hastanın semptomlarıdır. İshal, kabızlık veya mikst tipe göre diyet belirlenmeli ve her hastanın diyeti bünyesine göre farklı olmalıdır. Diyet önerisinde en basit ve ilk kural hastanın şikâyetlerini artıran besinlerden kaçınmasıdır. İBS' li hastalarda lifli gıda öğelerinin artırılması gereklidir. Günlük alınması gereken lif miktarı 30-40 gram düzeyinde olmalıdır. Suda eriyen ve erimeyen olarak 2 çeşit lif vardır.

Suda eriyebilen lifli gıdalar; Havuç, patates gibi sebzeler, keten tohumu, yulaf, arpa, çavdar, muz ve elma gibi meyveler. Suda erimeyen lifli gıdalar; Kepek, tam tahıllı ekmek, hububat, fıstık ve tohumlardır. İBS-D olan hastada suda erimeyen lifli gıdalar alınmalıdır. İBS-K olan hastalarda suda eriyen lifli gıdalar alınmalıdır. Hastada ishal ön planda ise taze sebze ve meyve alımı kısıtlanmalıdır (26).

6.2. Düşük FODMAP diyeti

İBS hastalarında en önemli semptomlardan birisi de şişkinlik ve gaz problemidir. Bu semptom varsa düşük FODMAP (Fermente Edilebilir Oligo Di Monosakkaritler ve Polioller) diyeti kullanılabilir. Bu diyetle kısıtlanan gıda öğeleri ince ve kalın bağırsakta sindirimi ve emilimi olamayan karbonhidratlardır. Karbonhidratlar bağırsaklarda fermente edilerek hidrojen ve metan gazı oluşumuna neden olur. Bu gazlar üre-nefes testi ile tespit edilebilir. Bu iki gazdan özellikle metanın yüksekliği İBS-K kliniğine neden olmaktadır. Yüksek FODMAP'e sahip gıdalar azaltılmalıdır.

İBS hastalarına diyet konusunda öneriler → Diyaresi olan hastalar şeker ve tatlandırıcılardan uzak durmalıdır. Şişkinlik, gazı ve kabızlığı olanlar yulaf ve keten tohumu alabilir. Günlük çay ve kahve alımını azaltılmalıdır. Alkol ve gazlı içeceklerden uzak durmak gereklidir. Genellikle işlenmiş ve konserve gıdalarda bulunan, ince bağırsaklarda sindirimi zor olan nişastalardan uzak durulmalıdır (27).

6.3. Egzersiz

İBS semptomu olan hastalarda günlük 45-60 dakika arasında egzersiz yapılması semptomların azalmasını sağlar. Egzersiz vücuttan ter atılımını artırarak toksik metallerin seviyelerini düşürür. Antioksidan ve anti-aging etkisi vardır. Toksik metal atılımı ile beraber İBS semptom ve bulgularında azalma meydana gelir. Bağırsak motilitesi artar. Çok iyi bilinen bir katedir ki 'bacaklar çalışırsa, bağırsaklar da çalışır' ve konstipasyonla giden İBS' de bu çok önemlidir (28).

6.4. Probiyotikler

İBS tanısı olan hastalarda laktobacillus ve bifidobakteri içeren probiyotiklerin kullanılması önemlidir. Çünkü bu 2 bakteri bağırsağın normal florasında ve sağlıklı insanda mutlaka bulunması gereken suşlardır. Hastalığın semptom ve bulgularını azaltırlar. En az 4 hafta kullanılmaları gerekir (29).

6.5. İlaçlar

Tedavide çeşitli ilaç grupları kullanılabilir.

6.5.1. Antispazmodikler

İBS' ye bağlı karın ağrısında en sık kullanılan ilaç grubudur. Hyosin-N-Butil bromür çok sık kullanılır.

6.5.2. Laksatifler

İBS-K olan hastalarda kullanılır. Bu ilaçlar alındığında bol su içmeyi unutmamalıdır. Sıvı tüketimi artırılmalıdır. Günlük en az 1 kez dışkılama sağlanmalıdır (30).

6.5.3. Antimotilite ilaçlar

Bu ilaç grubundan olan loperamid İBS-D olan hastalarda Saccharomyces Boulardii ile kombine edilerek verilebilir. Loperamid bağırsak kontraksiyonlarını ciddi oranda azaltır. Loperamid ileusu olan hastalarda kullanılmamalıdır (31).

6.5.4. Antidepresanlar

İBS tedavisinde trisiklik antidepresanlar ve selektif seratonin reuptake inhibitörleri adında 2 grup antidepresan kullanılır. Antispazmodiklerle beraber kombine edilerek kullanılabilir. Gastrokolik reflekse bağlı olan aşırı kontraksiyon ve ağrıyı azaltırlar. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyeteye bağlı İBS' de oldukça yararlıdırlar (32).

6.6. Psikolojik tedaviler

Medikal tedavi ve diyete rağmen düzelmeyen hastalarda psikolojik stres etyolojide ön planda düşünülmelidir. Bu konuda gerek medikal tedavi gerekse psikoterapi İBS tedavisinde yararlıdır (33).

KAYNAKÇA

1- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131.

2- Çelebi S, Açıık Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004; 19:738-743.

3- Coremans G. Social and economic features of IBS. In: Stockbrugger R, Pace F, eds. *The irritable bowel syndrome*. London: Mosby – Wolfe; 1999, 97-102.

4- El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171–1185.

5- Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:45–67.

6- Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-668.

7- Mullin, G.E., Shepherd, S.J., Chander Roland, B., Ireton-Jones, C., Matarese, L.E. (2014). Irritable Bowel Syndrome: Contemporary Nutrition Management Strategies, *Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition* 38(7):781– 799.

8- Surdea-Blaga, T., Baban, A., Dumitrascu, D.L. (2012). Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World Journal Of Gastroenterology*. 18(7):616-626.

9- Eswaran, S., Tack, J., Chey, W.D. (2011). Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Clinics Of North America*. 40(1):141-162.

10- Ayesha Shah et al. Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis in Patients With Symptoms of Functional Dyspepsia. *Front Neurosci.* 2022; 16: 830356.

11- Ünal, H.Ü. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji.* 2012;16(3):213-217.

12- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.

13- Can, G., Yılmaz, B. (2015). İrritabl Barsak Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Yaklaşımlar, *Güncel Gastroenteroloji.* 19(3):171-181.

14- Lovell, R.M., Ford, A.C. (2012). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 10(7):712– 721.

15- Occhipinti, K., Smith, J.W. (2012). Irritable Bowel Syndrome: A Review and Update. *Clinics In Colon And Rectal Surgery.* 25(1):46-52.

16- Spiller RC. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:775–785.

17- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print.

18- Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Br Med Bull* 2005;72:15-29.

19- Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Dieppe PA, Klippel JH, editors. *Rheumatology.* 4th edition. Philadelphia: Saunders 1993; p. 473-4.

20- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2105–2107.

21- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 1):S1–35.

22- Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137–146.

23- Furman DL, Cash BD. The Role of Diagnostic Testing in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:105–119.

24- Ford AC, Talley NJ. IBS in 2010: advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2011; 8:76-78.

25- Kozlova IV, Bykova AP, Osadchuk MA. Chronic pancreatitis with IBS-like syndrome: approach to therapy. *Ter Arkh* 2020 Apr 27;92(2):61-66.

26- McKenzie, Y.A. (2016). British Dietetic practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *Journal Of Human Nutrition And Dietetics*. 29(5):549-75.

27- Zhan, Y.L., Zhan, Y.A., Dai, S.X. (2018), Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review, *Clinical Nutrition*, 37 (1), 123-129.

28- Radovanovic-Dinic B et al. Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018 Mar;162(1):1-9.

29- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484): 559–563.

30- Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance, 2015. *Br Med J*. 2015;350(Mar. 3):h1216.

31- Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, et al. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 592–605.

32- Katsanos AH, Giannopoulos S, Georgios Tsivgoulis. The brain-gut axis in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Immuno-Gastroenterol*. 2012;1:23–26.

33- Musial F, Häuser W, Langhorst J, Dobos G, Enck P. Psychophysiology of visceral pain in IBS and health. *J Psychosom Res*. 2008;64:589–597.

BÖLÜM X

KARDİYORENAL SENDROM

Cardiorenal Syndrome

Faruk AYDINYILMAZ

*(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği,
faruk_aydinyilmaz@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-1088-3559*

1. Giriş

Kalp ve böbrek birbirine hemodinamik olarak önemli derecede bağımlı iki organdır. Glomerüler filtrasyonun devamı için böbrekler kalp debisinin yaklaşık %20-25'ini kullanmaktadırlar.¹ Böbrekler hem elektrolit dengesinin sağlanması, nörohormonal işlevler ve kan basıncının kontrolü gibi görevlerde rol almaktadır. İki organ arasındaki bağlantı özellikle renin-angiotensin-aldosteron sistemi başta olmak üzere sempatik sinir sistemi natriüretik peptitler ve endotelin üzerinden gerçekleşmektedir. Bu bağlantıların anlaşılması patolojilerin de etyolojileri hakkında fikir vermektedir.

Gelişen ve gelişmekte olan ülkelerdeki artan obezite, diyabetes mellitus ve hipertansiyon böbrek yetmezliği gelişimini artıran faktörlerde önsırada yer almaktadır. Özellikle 25 yıl üzeri diyabet hastalığına sahip kişilerde böbrek yetmezliği gelişme riski yaklaşık %48'dir.² Populasyonun yaşlanması, koroner arter hastalığı risklerinin artması ve yaşla birlikte renal fonksiyonlarda azalmanın olması hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek yetmezliği, ateroskleroza hızlandırması, myokard fonksiyonlarını etkilemesi, kapak işlevlerinin kötüleştirilmesi ve ani ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır.³

Bu bağlantılar 1836 gibi erken bir tarihte Robert Bright tarafından ileri böbrek yetmezliği gelişen hastalardaki bozulmuş kardiyovasküler yapısal değişiklikleri gözlemleyerek tanımlanmıştır.⁴ Bu tarihten itibaren iki organ

arasındaki hemodinami ve patofizyoloji açığa çıkmaya başlamıştır. Bu sebepler nedeniyle son yıllarda kardiyorenal sendrom (KRS) terimi ön plana çıkmıştır. 2004 yılında başlayan araştırmalar sonucunda 2007 yılında ‘National Heart, Lung and Blood Institute’ raporunu yayınlamış ve bu raporun üzerine yapılan çalışmalarla birlikte şimdiki güncel bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. Bu tanımlama genel olarak bir organdaki akut veya kronik değişikliklerin diğer organda akut veya kronik etki oluşturması anlamında kullanılmıştır ve buna göre sınıflandırma yapılmıştır. Kesin epidemiyolojik veriler elde etmek zor olsa da kalp yetmezliği olan hastaların takiplerde ortalama %25’inde kardiyorenal sendromun bir alt tipinin geliştiğini görmek mümkündür.⁵ 30000’den fazla hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında da kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık 10 yıl içerisinde %19’unda kronik tipte kardiyorenal sendromun geliştiği tespit edilmiştir.⁶ Ancak sıklıkla eşlik eden risk faktörlerinin ortaklığı nedeniyle etyolojinin kardiyorenal mi renokardiyak mı olduğu arasında nedensellik ilişkisi kurmak her zaman mümkün olmayabilir.

2. Sınıflandırma

KRS sınıflandırması öncelikle bozulan organa göre ve olayın akut veya kronik olmasına göre yapılmaktadır ve 5 tipte incelenmektedir.(Tablo-1)

Fenotip	İsmlendirme	Tanımlama	Klinik örnekler
Tip-1 KRS	Akut kardiyorenal sendrom	KY'nin ABY'ne neden olması	Kardiyojenik şok, akut pulmoner ödem
Tip-2 KRS	Kronik kardiyorenal sendrom	Kronik KY'nin KBY'ye neden olması	Kronik kalp hastalıkları
Tip-3 KRS	Akut renokardiyak sendrom	ABY'nin akut KY'ye neden olması	Metabolik asidoz ilişkili miyokard depresyonu
Tip-4 KRS	Kronik kardiyorenal sendrom	KBY'nin kronik KY'ye neden olması	KBY-ilişkili kardiyomyopati
Tip-5 KRS	Sekonder KRS	Sistemik hastalıkların organları eş zamanlı etkilemesi	Sepsis, amiloidoz, Fabry

ABY : Akut böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KRS Kardiyorenal sendrom KY: Kalp yetmezliği

2.1 Tip 1 Kardiyorenal Sendrom

KRS tip-1 akut kalp fonksiyonlarının kötüşelmesine bağlı olarak gelişen böbrek yetmezliği durumunu tarif etmek için kullanılmaktadır. Bu tip akut kardiyak kötüleşme genellikle akut dekompanse kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, kardiyak cerrahi sonrası, kapak hastalığına bağlı veya pulmoner emboli gibi akut sağ veya sol ventrikül yüklenme bulguları neticesinde gelişebilmektedir. KRS tip-1 tüm gruplar içerisinde yaklaşık %25 oranında görülmektedir. Bu hasta grubunun yaklaşık %60’ında öncesinde varolan bir böbrek hastalığı da mevcuttur. Hastalarda gelişen böbrek yetmezliği kliniği mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.⁷

Akut kalp yetmezliği kliniği hızlı başlangıçlı semptomları olan ve sıklıkla yoğun bakım hospitalizasyonu gerektiren klinik acil bir durumdur. Yeni başlangıçlı olabileceği gibi hastaların %70'i kronik kalp yetmezliğinin akut alevlenmesi şeklinde olmaktadır. Klinik tablo hipertansif kriz, pulmoner ödem veya kardiyojenik şok ile gelişebilir. Tüm formlarda böbrekler benzer şekilde tepki verir ve ekstrasellüler sıvı hacminde artış olmasına rağmen sodyum ve suyu tutar. ⁸ Ekstrasellüler sıvıda artış olmasına rağmen efektif intravasküler sıvı azalmıştır ve bu değişikliği kompanse etmek için çeşitli nörohormonal mekanizmalar aktif olur. Aktif olan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) su ve tuz tutulumunu artırarak intravasküler sıvı hacmini artırmaya çalışır. Artan anjiyotensin 2 endotelin-1 üretimini tetikleyerek güçlü şekilde vazokonstriksiyona neden olur ve renal bozulmanın sebeplerinden biri olarak öne çıkmaktadır.⁹ Renal arterial akımda azalma sonucunda glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmayla sonuçlanmaktadır. RAAS'ın aktif olmasının yanında hastalarda artmış sistemik konjesyon santral venöz basınçta ve renal ven basıncında artışa sebep olur ve bu da böbrek perfüzyonunu etkilemektedir. Ayrıca santral venöz artış tübüler kollaps ile intersitisyel basınç artışına sebep olarak GFR de düşüşe katkıda bulunmaktadır. RAAS aktivasyonu kronik inflamasyona ve reaktif oksijen radikalleri ile nitrik oksit üretiminde dengesizliğe sebep olmaktadır.¹⁰

Belirtilen mekanizmalar sonucunda serum kreatininde artışlar ortaya çıkmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)'ların başlandıktan sonra serum kreatininde bir miktar artış olması beklenmektedir. Ancak bu ilaçların 48 saat kesilmesi serum kreatinlerinin azalmasını sağlarken natriüretik peptitlerin artması mekanizmaların kompleksliğini göstermektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda serum kreatinindeki tüm artışlar kötü prognozu göstermeyebilir. Hastalarda klinik seyir yalnızca kreatinin ile değerlendirilmemelidir. ¹¹ böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmenin gerçek mi yalancı mı olduğunu belirlemek tedavi stratejisi açısından önemlidir. Akut böbrek hasarı tipik olarak renal parankimde hasar olmaksızın azalmış GFR (pre-renal azotemi) veya tübüler, glomeruler veya intersitisyumu içeren intrinsik hasarlar sonucu olmaktadır. Ayrıca pre-renal azotemi ve intrinsik hasar beraber de görülebilmektedir.¹² Serum kreatinindeki artma ve GFR'deki azalma bu iki durum için ayırt edici değildir. Renal ve pre-renal etyolojilerin tespiti için tübüler disfonksiyon belirteçleri (nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) umut verici bilgiler sağlamaktadır.¹³

Kötüleşen renal fonksiyonlar düşük ejeksiyonlu fraksiyonlu kalp yetmezliğinde olduğu kadar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları için de mortalite için bağımsız bir prediktördür. RAAS inhibitörleri düşük ejeksiyon fraksiyonlu hasta grubunda sınıf 1 endikasyon ile önerilmesine rağmen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda benzer faydalar henüz tespit edilememiştir. Bu grupta MRA'ların faydası ise gösterilmiştir.¹⁴

KRS tip-1 tanı ve takibi için transtorasik ultrasonografinin rolü önemlidir. Ekokardiyografide sol ventrikül duvar hareketleri, sol ventrikül hipertrofisi, kapak darlıkları ve yetmezlikleri, kapak ve boşluklarda kitle, trombus, vejetyasyon durumu, perikardiyal effüzyon, inferior vena cava değerlendirilmesi ve aortik sendromlar gibi patolojiler tespit edilebilir. Böbrek ultrasonunun da kortikomeduller oranın değerlendirilmesi ve renkli doppler ile intraparankimal kan akışı değerlendirilebilir.¹⁵

KRS tip-1 hastaların takibinde böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini sadece GFR'de azalmak ile değil eşlik eden klinik durum (yatış süresinin uzaması, ultrafiltrasyon ihtiyacı, inotrop ihtiyacı) ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Gelecekte kötüleşen böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliği ve ayrıca oluşan kardiyorenal fibrozis nedeniyle dolaşımda fibrozis biyobelirteçleri hastalığın derecesinin daha net tespiti için faydalı olacaktır.

2.2. Tip 2 Kardiyorenal Sendrom

KRS tip-2 kardiyak fonksiyonların kronik azalmasına bağlı olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu temsil etmektedir. Kronik kalp yetmezliği durumunda böbrek fonksiyonlarında evre 3 ve daha fazla bozulma hastaların %30-40'ında tespit edilebilmektedir.¹⁶ Bu iki kronik işlev bozukluğunun birlikte sık görülmesi nedeniyle hangisinin önce geliştiği konusunu tespit etmek her zaman net olmamaktadır.

KRS tip-2'nin patofizyolojisinde renal konjesyon ve renal disfonksiyona sebep olan temel problem artmış sağ atrium basınçlarıdır. ¹⁷ Son yıllarda eritropoetin eksikliğinin de tek başına böbrek yetmezliğinin açıklayabileceğinden daha fazla anemi konusunda rolü olduğu hakkında artan bir ilgi sözkonusu olmuştur.¹⁸ Eritropoez ile tedavi edilen kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve anemisi olan hastalarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, sol ventrikül hacminde azalma ve fonksiyonel kapasitede iyileşme ile gözlenmiştir. Ancak 2278 hastada yapılan Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF) çalışmasında hemoglobin 9-12 g/dL olan ve 13g/dl üzerini hedefleyecek şekilde

uygulanan darbepoetin tedavisi primer sonlanım noktalarında herhangi iyileşme sağlayamamıştır.¹⁹

RAAS'ın aktive olarak sebep olduğu kronik inflamasyon ve oksidatif stres endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Artan aldosteron düzeylerinin TGF- β düzeylerinin artışına neden olarak renal fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunur.²⁰

2.3. Tip 3 Kardiyorenal Sendrom

KRS tip-3 akut renokardiyak sendrom olarak da isimlendirilmektedir. Buradaki mekanizma akut böbrek yetmezliğinin kardiyak hasara neden olmasıdır. Böbrek yetmezliği direkt ve indirekt yollarda kardiyak etkilenme yapabilir. Aşırı volüm yüklemesi, metabolik asidoz ve hiperkalemi, hipokalsemi gibi elektrolit imbalansları sol ventrikül disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı olanlarda kardiyak kötüleşmeye sebep olabilir.²¹ KRS tip-3 'ün prevalansını belirlemek için yapılmış prospektif çok merkezli bir çalışmada 748 akut böbrek yetmezliği hastasının ölüm nedenleri olarak %48 oranında enfeksiyonlar, %22 oranında solunum sıkıntıları, %15 oranında kalp yetmezliği, %6.3 yaygın damar içi pıhtılaşma %4.5 gastrointestinal kanama ve %3 oranında da inme etyoloji olarak tespit edilmiştir.²²

Böbrek yetmezliği seyrinde gelişen oligüri sodyum ve sıvı tutulumuna sebep olur bunun sonucunda hacim artışı, pulmoner ödem ve myokard hasarı gelişebilir. Ayrıca başta hiperkalemi olmak üzere elektrolit imbalansları ölümcül aritmilere ve ani ölüm riskine katkıda bulunmaktadır. Metabolik asidoz ilişkili üremi de miyokardiyal depresyona neden olabilir ve pulmoner vazokonstrüksiyon ile sonuçlanabilir. Ayrıca asidozun negatif inotropik etkisi de mevcuttur.²³

Tanının konulması için ultrasonografik değerlendirme yararlıdır. Temel böbrek boyutu ve ekojenite akut ve kronik arasındaki ayırımı yardımcı olabilir. Renal korteksin hiperekojen olması ve düşük kortikomedullar ordan kronik böbrek yetmezliği lehine anlamlıdır.²⁴ ancak kortikal hiperekojenitenin akut tübüler nekroz ve akut glomerulonefritde de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ekokardiyografi de ventrikül fonksiyonları, atrial volümler ve plevral efüzyon değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Son yıllarda KRS tip-3 tanısında nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin, böbrek hasar molekülü-1, IL-18, IL-6, sistanın C gibi biomarkerlar kullanılsa da klinik pratikte miyokardiyal nekroz belirteçleri troponinler ve kalp yetmezliği belirteci olarak da BNP düzeyleri kullanılmaktadır.

2.4. Tip 4 Kardiyorenal Sendrom

KRS tip-4 kronik renokardiyak sendrom olarak da bilinmektedir. Kronik süreçteki böbrek yetmezliğinin kardiyak etkileri için kullanılmaktadır. Yapılan geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda GFR nin azalmasıyla kardiyovasküler sonlanımlar arasında güçlü bir şekilde ters ilişki vardır.²⁵ Bu ilişki evre 3b ve 4 ten sonra daha belirgin hale gelir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında oluşan hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizm kalsifikasyona neden olmaktadır. Bu süreç damar ve kapak kalsifikasyonuna neden olan osteoblastik dönüşüm ile olmaktadır. Hastalardaki kronik inflamasyon, lipit metabolizma değişiklikleri, hiperhomosisteinemi ve insülin direnci kardiyovasküler olayların daha da artması için risk teşkil etmektedir.²⁶ GFR azaldıkça troponin, natriüretid peptitler, C-reaktif protein ve serum amiloidlerinin düzeylerin de artış meydana gelir.²⁷

2.5. Tip 5 Kardiyorenal Sendrom

KRS tip-5 çeşitli klinik senaryolarda böbrek ve kalbin eş zamanlı tutulumunu temsil eder. Örneğin sepsis durumunda, inflamasyon ve mikrovasküler değişiklikler, hücre yapısal değişiklikleri böbrekleri ve kardiyovasküler sistemi içeren patofizyolojinin temelini oluşturur.²⁸ Tromboksan ve prostoglandinler gibi mediatörler koroner otoregulasyon ve endotel fonksiyonlarını değiştirerek organlarda eş zamanlı fonksiyon bozukluğu yapabilir.²⁹ Septisemide akut böbrek yetmezliği global renal akımın azalmasına bağlı olarak akut tübüler nekroza glomerül filtrasyonun azalmasına bağlı gelişir.³⁰ Bu kategoriye hepatorenal sendrom, Fabry hastalığı, amiloidoz ve diyabetes melitus da örnek gösterilebilir.

Herhangi bir organda hastalığa bağlı hasar doku fibrozisi ile sonuçlanan hücresel ve moleküler tepkiler dizisini tetikler. Bu yanıt başlangıçta adaptif özellikler gösterse de ilerlediğinde parankimal skarlaşma, hücresel disfonksiyon ve nihayetinde organ yetmezliğine neden olmaktadır. Hem kalpte hem de böbrekte fibrozis yaygın bir sonuçtur.³¹ Kalbin hasarlanmasından sonra miyokardiyal yeniden şekillenme meydana gelir. Miyofibroblastlar tarafından salgılanan hücre dışı matriks proteinleri kardiyak fibrozise neden olur, bu haliyle miyokardiyal yapı yapı ve işlevini korur ancak odacık genişlemesi, kardiyomyosit hipertrofisi, apoptozis ve sonuç olarak kalp yetmezliğine yol açar.³² Böbrekte ise oluşan tübülointersitisyel fibrozis tübüler epitel hücrelerinin miyofibroblastta dönüşümünü tetikleyerek poligonal şekil kaybına neden olur. Aldosteron fibrozise yol açan bu mekanizmalarda kilit role sahiptir. Fare

modellerinde mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi fibrotik ve inflamatuvar süreçlerin aktivasyonunu engeleyerek kronik böbrek hasarının ilerlemesini engelmıştır.³³

3. Tedavi

Kardiyorenal sendrom kliniği gelişmiş hastalarda böbrek yetmezliği bir çok ilacın farmakodinamiğini ve farmakokinetiğini değiştirdiği için yönetimi zor klinik senaryolara neden olur. Öncelikli bu durum göz önüne alınarak dozlama rejimlerinin ayarlanması ve intravenöz kontrast ve aminoglikozidler gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gerekmektedir.

RAAS inhibitörleri hipertansiyon, kalp yetmezliği ve proteinürinin eşlik ettiği böbrek yetmezliği hastalarında bir çok yönden faydalıdır. Kullanımları kanıta dayalı olmak üzere kardiyoloji ve nefroloji kılavuzlarında tavsiye edilmektedir.^{34,35} Kardiyorenal sendromlu hastalarda RAAS inhibitör tedavisini optimize etme konusunda isteksiz olan hekimler, risk algısı genellikle gerçek risklerle orantısız olmasına rağmen, öncelikle güvenlikle ilgilidir. Gözlemsel çalışmalar, RAAS inhibitörlerinin gereğinden az kullanıldığını, yetersiz dozda verildiğini ve yetersiz şekilde izlendiğini defalarca göstermiştir. Genel korkular böbrek fonksiyonlarını kötüleştirme ve hiperkalemiye neden olma ihtimalidir.³⁶ Kılavuzlar RAAS inhibitörlerinin titrasyonu esnasında hasta stabil ise düzenli aralıklarla yakından izlenmesini önermektedir. Bu dinamik yönetim RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) ve EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) çalışmalarında uygulanmıştır.³⁷⁻³⁹ Bu çalışmalarda hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda kötüleşme görülmüş olsa dahi MRA ile tedavilerde total mortalitede azalma gözlenmiştir ve hiçbir ölüm hiperkalemi ve renal kötüleşme ile ilişkilendirilmemiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda böbrek yetmezliği bir dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Kardiyorenal sendrom kliniğindeki hastalarda klinik çalışma yürütmek hasta seçimi, tedavi yöntemleri ve takip konusundan büyük bir zorluk ve soru işaretleriyle doludur. Kısıtlı bilgiler dahilinde klinikler arası işbirliğiyle tedavileri belirlemek faydalı olacaktır.

Sıvı retansiyonu ve dekonjesyon böbrek yetmezliği olsun veya olmasın akut kardiyak yetmezlik durumunda diüretikler köşetaşı tedaviler arasındadır. Kalp yetmezliği hastalarındaki bir çok farmakolojik tedavinin aksine diüretikler

hastalarda rahatlatma sağlasa da uzun dönem mortalite ve tekrar hastane yatışında yarar sağlamamıştır.⁴⁰ Ancak kılavuzlar akut dönemdeki büyük fayda nedeniyle halen sınıf 1 olarak kullanımını önermektedir.³⁴

Loop diüretikler Henle kulbunun çıkan kolunda $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ taşıyıcısını inhibe eder ve natriürece yol açar. İntravenöz kullanım için 2-3 saat, oral kullanım için ise 6 saat olma üzere etki süreleri kısadır. İntravenöz furosemid in biyoyararlanımı %100'dür.⁴¹ Torasemid daha uzun yarı ömre sahiptir bu nedenle daha az dozlama gerektirir. Bu özellikleri nedeniyle yapılan meta-analizlerde furosemid ile karşılaştırıldığında daha etkili bir tedavi olabilir.⁴² Loop diüretiklerin nörohormonal aktivasyon, renal ve sistemik hemodinami üzerinde böbrek hasarına yatkınlık oluşturabilecek çok sayıda etkisi vardır. KRS tip-1'in tekrar hospitalizasyon ve mortalite riski yüksek olduğu için bu hasta grubunda diüretik doz rejimi üzerine bazı çalışmalar tasarlanmıştır. DOSE-AHF (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) çalışmasında 308 kalp yetmezliği hastasında evde kullanılan dozun eşdeğer dozu furosemid ve yüksek doz rejimi karşılaştırılmıştır. Hastaların semptomları ve renal fonksiyonlarda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Ancak semptom durumunda yüksek doz lehine bir sonuç mevcuttur.⁴³ ($p=0.06$) DIUR-AHF (Loop Diuretic Therapy in Acutely Decompensated Heart Failure) çalışmasında 92 hasta bolus ve sürekli infüzyon dozları ile karşılaştırılmıştır. DOSE-AHF de olduğu gibi mortalitede bir fark saptanmamış ancak sürekli infüzyon grubunda hiponatremi ve inotrop ihtiyacı daha sık olmuştur. 6 aylık takiplerde de hastaneye yatış oranları daha yüksek olarak saptanmıştır.⁴⁴

KRS tip 1'deki çalışmalar loop diüretiklerin tek başına böbrek hasarına katkıda bulunmayabileceğini ve GFR deki azalmanın kardiyak hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmalardaki analizlere göre yüksek doz ve aralıklı furosemid tedavisi etkili ve güvenli görünmektedir. Diüretiklerin böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleştirip kötüleştirmediği evre 4 ve 5 de belirsizdir. Kan hacminin değerlendirmesinin kılavuzluğu olmadan tübüler hasar biyomarkerları bilinmeden bu hasta grubunda fayda veya zarar öngörmek mümkün olmayabilir. Teorik olarak loop diüretikleri RAAS aktivasyonu ile nörohumoral bozulmaya neden olarak gösterilse de DOSE-AHF çalışmasında yüksek doz ile düşük doz furosemid arasında RAAS aktivasyonu arasında fark saptanmamıştır. Akut dönemde ne renin ne de aldosteron kısa dönem sonuçlar ile ilişkili değildir.⁴⁵ Bu durum kan hacminin ekstrasellüler hacmin küçük bir kısmını temsil etme temel gerçeğini vurgulamaktadır. Hücre dışı sıvıdaki azalmalar intravasküler boşluğa plazma geri dolun derecesi

ile sınırlıdır ve bunun bozulması vazopressin ve anijiotensin 2 nin endojen üretimini tetikler. Bu nedenle dekonjestif tedavi verildiğinde plazma tekrardan dolununun bozulmaması ve adaptif nörohormonal cevabı tetiklememek için klinik durumun dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Diüretik direnci maksimal diüretik etkiye rağmen sodyum ve klorür atılımınının kısıtlandığı ve diüretik kullanımının iyi karakterize edilmiş bir olgusudur. Diüretik direnci böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği tekrar hastaneye yatışta artış ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁶ İlaç farmakokinetiği, farmakodinamiği ve tübüler yeniden şekillenme dahil olmak üzere çeşitli faktörler diüretik direncine katkıda bulunur. Serbest, bağlı olmayan loop diüretikleri Henle kulbunun çıkan koluna ulaşmalı ve $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ 'yi inhibe etmesi gerekir. Bu nedenle oral biyoyararlanım ilk direnç hattıdır. Bumetanid ve torsemid, furosemidden daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir.⁴⁷ Kalp yetmezliği ve gıda alımı, en yüksek konsantrasyona ve en yüksek ilaç seviyelerine ulaşma süresini uzatabilir. Loop diüretikleri %95 oranında proteine bağlı olduğundan, hipoalbuminemi dağılım hacmini artırır ve kolaylaştırılmış difüzyon için loop diüretiklerinin mevcudiyetini azaltır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve üremik toksinler ayrıca ilacı rekabetçi bir şekilde proksimal tübüler epitel hücreleri boyunca taşınmasını inhibe edebilir.⁴⁸ KRS ile ilgili spesifik faktörler de diüretik direncini artırır. Loop diüretiklerinin biyoyararlanımı yaklaşık olarak benzer olsa da kronik böbrek hastalığı diüretiğin tübüler lümene atılımını azaltır. Bu nedenle, etkili dozların günde birden çok kez uygulanması yukarıdaki kısıtlamaları aşabilir.⁴⁹ Frenleme fenomeni, birbirini takip eden her dozda azalan diüretik etkinliği ifade eder. Etki saatler içinde gözlenir, ancak mekanizma belirsizdir. Sodyum kaybının, proksimal ve distal sodyum taşıyıcılarının up-regülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.⁵⁰ Diüretik direncini kırmak için tiyazit diüretiklerinin kullanılması gerekçesi doğmuştur. Diüretik sinerji kavramının KRS'ye aktarılıp aktarılmayacağı ise belirsizdir.⁵¹

Beta blokerler akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği seyrinde kardiyovasküler mortaliteyi azaltan önemli bir ajandır. Ancak KRS tip-1 de klinik durum stabilleşene kadar akut kullanımı önerilmemektedir. Nebivolol ve bisoprolol renal atılımlı iken karvedilol ve metoprolol hepatik atılımlıdır.⁵²

Nitrogliserin, genellikle akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda bir nitrik oksit donördür. Hemodinamiğin düzeltilmesi için kullanılır. Düşük dozlarda venülleri genişletir, yüksek dozlarda art yükü azaltır, kalp debisini artırır. Kardiyak dolun basıncını ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltır. Özellikle KRS tip-1 de akut düzelleme sağlamaktadır.⁵³

Nesiritid insan B-tip natriüretik peptid analogudur. Önyük, ardyük ve pulmoner vasküelr direnç üzerine olumlu etkileri vardır. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanımı etkin diürece ve semptomatik rahatlamaya katkıda bulunur.⁵⁴

Vazopressin antagonisti tolvaptanın klinik çalışmalarda faydası gösterilememiştir.⁵⁵

Adenozin, afferent arteriyolün daralmasından ve GFR'nin azalmasından sorumludur. KW-3902 olarak adlandırılan bir adenozin A1-reseptör antagonistinin, KRS hastalarında böbrek fonksiyonlarını iyileştirebildiği bulunmuştur.⁵⁶

Ultrafiltrasyonun bir çok çalışmada böbrek fonksiyonlarını iyileştirebileceği belirlenmiştir.⁵⁵ UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure) çalışmasının sonucunda dispne skorunda herhangi bir değişiklik olmasa da 90 günlük tekrarlayan hospitalizasyon açısından ultrafiltrasyon diüretiğe üstün bulunmuştur. Hipotansiyon ve serum kreatinin düzeylerinde de herhangi fark saptanmamıştır. Gelecek çalışmaların diüretik direnci olan hastalarda ve yüksek riskli tekrarlayan hastane yatışı olan hasta grubunda ultrafiltrasyonun başarısı üzerine olmalıdır.⁵⁷

İnotropların rolü ise halen belirsizdir.⁵⁵

Statinler son yıllarda kardiyovasküler primer ve sekonder korumada etkinliği en çok araştırılan, kullanımını sınıf 1 düzeyinde önerilen, klinik sonuçları azaltan en önemli moleküllerden biridir. Tüm GFR sınıflarında kullanılabilceği gibi özellikle GFR <60mk/dk olan hastalar yüksek riskli gruba girmesi nedeniyle kullanımı önerilmektedir.⁵⁸

4. Sonuç

Hastalığın yükü, olumsuz klinik sonuçlar, yüksek mortalite riski ve karmaşık patofizyoloji KRS tanı ve takip için klinik pratikte klinisyenleri zorlayan bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. 2008 yılından itibaren KRS ye olan ilginin artması neticesinde konu ile ilgili bilgilerin artmasına rağmen tedavi seçenekleri halen istenen seviyede değildir. Yapılan klinik çalışmalarda renal fonksiyonları kötüleşen hastalarında dahil edilmesi, bu hastalardaki klinik sonuçlarının belirlenmesi, olumlu sonuçlanan tedavilerin rutin pratiğe dahil olması bu sendrom ile mücadelede katkıları olacaktır. Potansiyel fibrozis biyomarkerlarının da pratikte kullanılabilir hale gelmesi hastalığın derecesi hakkında fikir verecektir.

Referanslar

1. Seymour WB, Pritchard WH, Longley L, Hayman J. Cardiac output, blood and interstitial fluid volumes, total circulating serum protein, and kidney function during cardiac failure and after improvement. *The Journal of clinical investigation*. 1942;21(2):229-240.
2. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(3):646-661.
3. McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2002;3(2):71-76.
4. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Report*. 1836;10:338-340.
5. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in western countries: Epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney diseases*. 2016;2(4):151-163.
6. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(10):1624-1633.
7. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *International journal of nephrology*. 2010;2011
8. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(12):1031-1042.
9. Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4(9):490-501.
10. Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(8):874-880.
11. Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, et al. Utility of the cardiovascular physical examination and impact of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: TOPCAT. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(7):e006125.
12. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-944.

13. Verbrugge FH, Dupont M, Shao Z, et al. Novel urinary biomarkers in detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(9):621-628.

14. Bajaj NS, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on cause-specific mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2018;20(4):815.

15. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, et al. Ultrasonography: Ariadne's thread in the diagnosis of the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal medicine*. 2012;2(1):11-17.

16. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):681-689.

17. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(13):1268-1274.

18. Jie KE, Verhaar MC, Cramer M-JM, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;291(5):F932-F944.

19. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210-1219.

20. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *European journal of clinical investigation*. 2006;36:78-88.

21. Kingma JG, Vincent C, Rouleau JR, Kingma I. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(5):1316-1324.

22. Liano F, Junco E, Madero R, Pascual J, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney International-Supplements*. 1998;66:16-24.

23. Scheuer J, Stezoski SW. The effects of uremic compounds on cardiac function and metabolism. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1973;5(3):287-300.

24. Licurse A, Kim MC, Dziura J, et al. Renal ultrasonography in the evaluation of acute kidney injury: developing a risk stratification framework. *Archives of internal medicine*. 2010;170(21):1900-1907.

25. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
26. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first. *Cardiorenal medicine*. 2017;7(4):255-266.
27. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart failure clinics*. 2014;10(2):251-280.
28. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Current opinion in critical care*. 2009;15(6):481-487.
29. Reines H, Cook J, Halushka P, Wise W, Rambo W. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *The Lancet*. 1982;320(8291):174-175.
30. Kikeri D, Pennell JP, Hwang K, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1986;250(6):F1098-F1106.
31. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(12):1138-1149.
32. Joshua G. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res*. 2016;118:1021-1040.
33. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury–Mediated Chronic Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Hypertension*. 2017;69(5):870-878.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803.
35. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
36. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the

ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2013;15(10):1173-1184.

37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-717.

38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. 2003;

39. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11-21.

40. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;(2)

41. Gilotra NA, Princewill O, Marino B, et al. Efficacy of intravenous furosemide versus a novel, pH-neutral furosemide formulation administered subcutaneously in outpatients with worsening heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(1):65-70.

42. Shah S, Pitt B, Brater DC, et al. Sodium and fluid excretion with torsemide in healthy subjects is limited by the short duration of diuretic action. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(10):e006135.

43. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):797-805.

44. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Critical care*. 2014;18(3):1-10.

45. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(2):97-107.

46. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *European heart journal*. 2014;35(19):1284-1293.

47. Rudy DW, Gehr TW, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994;56(1):39-47.

48. Iyengar S, Abraham WT. Diuretic resistance in heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2006;3(1):41-45.
49. Gehr TW, Rudy DW, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994;56(1):31-38.
50. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Response of the kidney to furosemide: I. Effects of salt intake and renal compensation. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983;102(3):450-458.
51. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2017;19(8):1014-1022.
52. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *International urology and nephrology*. 2006;38(2):295-310.
53. Corstiaan A, Lagrand WK, Valk SD, Spronk PE, Simoons ML. Management of cardiogenic shock: focus on tissue perfusion. *Current Problems in Cardiology*. 2009;34(8):330-349.
54. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Am Heart Assoc*; 2004. p. 1514-1517.
55. Viswanathan G, Gilbert S. The cardiorenal syndrome: making the connection. *International Journal of Nephrology*. 2011;2011
56. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1551-1560.
57. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(6):675-683.
58. Sukhija R, Bursac Z, Kakar P, et al. Effect of statins on the development of renal dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2008;101(7):975-979.

BÖLÜM XI

KRONİK ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ

Diagnosis And Treatment of Chronic Urticaria

Mehmet Erdem ÇAKMAK

(Uzm. Dr.), İstanbul Başakşehir Çam ve

Sakura Şehir Hastanesi, Erişkin

İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

ORCID: 0000-0001-7899-3004

1. Tanım

Ürtiker derinin üst kısımlarını tutan, kızarıklıklar, kabarıklıklar ve kaşıntının eşlik ettiği eritematöz plaklarla karakterize lezyonlardır. Ürtiker plağı tüm vücutta ortaya çıkabilir, 24 saatten kısa sürede ve iz bırakmadan iyileşir. (1) Ürtikerin subkütan dokuyu tutması ise anjioödem (AÖ) olarak adlandırılır. AÖ sıklıkla cilt altı bağ dokusunu zayıf olduğu göz kapağı, el, ayak ve dudak gibi bölgelerde gözlenir. Ürtikerde kaşıntı ön planda olup AÖ’de ağrı ve yanma hissi ön plandadır. AÖ’de lezyonların düzelme süresi ürtikere göre daha yavaş olup lezyonların düzelme süresi 72 saati bulabilmektedir. Ürtikerli hastaların yaklaşık %50’sinde ürtiker ve AÖ birlikte görülürken, %40’ında izole ürtiker ve %10’unda izole AÖ gözlenir. (2-4)

2. Pato izyoloji

Ürtiker patofizyolojisinde anahtar hücreler mast hücreleri ve bazofillerdir. (2) Mast hücreleri ve bazofiller immünojenik yada non-immünojenik yollardan aktifleşebilirler. (5) İmmünojenik mekanizma olarak mast hücrelerinin yada bazofillerin yüzeyindeki IgE reseptörüne antijenin bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller degranüle olarak vazoaaktif mediyatörlerini salarlar. Ortaya çıkan bu immün mekanizma tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. (5) Diğer bir immünojenik mekanizma ise antijen ve antikor kompleksi kompleman sistemini

aktive ederek (C3a, C4a ve C5a) mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur ve bu immünojenik mekanizma tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur. (4) Ayrıca bazı ilaçlar (opiyatlar, radyokontrast maddeler ve bazı anesteziik ilaçlar) nonimmünojenik mekanizma ile direk mast hücre aktivasyonuna neden olarak ürtiker gelişimine yol açabilirler. (5) Mast hücreleri ve bazofillerin uyarılması sonucunda vazoaktif mediatörler salınarak vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, plazmanın damar dışına ekstrasvazyonu ve duyuusal sinilerin uyarılması gerçekleşir. (5) Bu vazoaktif mediatörler arasında en çok bilineni ve patogeneizde temel rol oynadığı düşünüleni histamin olup, substans P, platelet aktive edici faktör, prostoglandinler ve lökotrienler patofizyolojide rol oynayan diğer mediatörlerdir. (2,5)

Histopatolojik incelemede, ürtiker plaklarında perivasküler eozinofil, nötrofil, bazofil, T lenfosit ve makrofajlardan oluşan miks tip inflamasyon gözlenilir. (2-4) Gözlenen bu miks tip inflamasyon allerjik yanıtın geç fazında gözlenen histopatolojik bulgular ile benzerlik gösterir. (2) Ürtikeryal vaskülitin karakteristik histopatolojik bulgusu olan damar duvarlarında fibrinoid nekroz, ürtiker plaklarında gözlenmez. (2-4)

İzole AÖ gelişimine farklı fizyopatolojik mekanizmalar neden olabilir. (6) Herediter AÖ'de ve anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü ilaç kullanımına bağlı gelişen AÖ'de, ürtikerin eşlik etmediği izole AÖ görülebilir. Burada patofizyolojide bradikinin rol oynar. Herediter AÖ'de c1 inhibitörü eksikliğine bağlı plazma kinin kallikrein sistemi aktive olur ve bradikinin birikimi artar. ACE inhibitörü ilaç kullanımı sonucunda enzim blokajı sonucu bradikinin artışı olur. Artan bradikinin vasküler endotel üzerindeki reseptörlerini uyararak vazodilatasyon, vasküler permeabilite artımı ve ödeme neden olur. (6)

3. Sınıflama

Geçmiş yıllarda ürtikerde birçok farklı sınıflama yapılmıştır fakat hastaların izleminde ve klinik çalışmaların yorumlanmasında çeşitli sorunlarla karşılaşmıştır. (7) Günümüzde yaygın kabul gören sınıflamada, altı haftadan kısa süren tablolar akut ürtiker (AÜ), altı haftadan uzun süren tablolar da kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılmıştır. (1) KÜ, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. KUÜ'in de alt grupları tanımlanmıştır. (1)

4. Epidemiyoloji

Ürtikerin epidemiyolojisi konusunda sınırlı sayıda veri vardır ve yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Günümüzde

ise her beş kişiden biri hayatlarının herhangi bir dönemlerinde ürtiker geçirebilmektedir. (3) AÜ, çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. (1) Toplumda KÜ sıklığı ise %0.5-5 arasında değişmekte olup yıllık KÜ insidansı %1.4 olarak belirtilmiştir. (4) KÜ genç erişkin kadınlarda daha sık olup görülme sıklığı erkeklere göre ortalama 2-4 kat daha fazladır. (4) KÜ'li olguların 2/3'ünü KSÜ, 1/3'ünü KUÜ oluşturur. (7)

5. Etiyoloji

Ürtiker etiyojisinde birçok faktör rol oynayabilmektedir. (2) AÜ'de KÜ'e göre etyolojik nedenin tesbit edilme olasılığı daha yüksektir. (4)

5.1. Akut ürtiker

AÜ etiyojisinde gıdalar, enfeksiyonlar ve ilaç allerjileri en sık saptanan nedenler arasında olup AÜ'de sıklıkla neden saptanamayabilir. (4) Paraziter, bakteriyel yada viral enfeksiyonlara bağlı akut ürtiker gelişebilir. (4) Çocukluk çağı AÜ etiyojilerinin %30-79'unda etkenin viral enfeksiyonlar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (8,9) İlaç kullanımı, gıda alımı, lateks maruziyeti ve arı sokması gibi diğer nedenlerden dolayı da AÜ gelişebilir. (4) AÜ gelişen çocukların yaklaşık %10'unda IgE aracılı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sorumlu tutulmaktadır. (10) AÜ'den en sık sorumlu tutulan gıdalar süt, yumurta, kuruyemişler, balık, buğday, soya ve kabuklu deniz ürünleridir. (10) Gıdalar içindeki katkı maddelerinin psödoallerjik (non-immün) mekanizmalarla AÜ'e neden olabileceğini destekleyen çalışmalar vardır. (2-4,7) Tüm ilaçlar immün (IgE aracılı yada kompleman sistemi aktivasyonu ile) yada non-immün mekanizmalar ile ürtikere neden olabilirler. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar penisilin türevi beta laktam grubu antibiyotikler ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlardır. (1,4,5)

5.2. Kronik ürtiker

KÜ'de etiyoloji akut ürtikere göre sıklıkla farklıdır. (1-4) KSÜ'li hastaların %50 sinden azında etiyojik bir faktör saptanır. (11) Soğuk, sıcak, dermografizm ve basınç gibi fiziksel uyaranlar ise sıklıkla KUÜ nedenidir. (4)

KÜ etiyojisinde enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. (2-4) Enfeksiyonların KÜ'yi alevlendirici bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. (12) Kronik hepatit, Epstein-Barr Virus (EBV), Herpes virus enfeksiyonları, diş, üriner sistem, paranazal sinüs, H.pylori ve paraziter enfeksiyonlar da KÜ etiyojisinde rol

oynadığı ileri sürülmektedir. (2-4) Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu (IgE aracılı) meydana gelen besin allerjisi KÜ’de nadirdir ve genelde AÜ etiyojisinde sorumlu tutulmaktadır. Gıda katkı maddelerine karşı meydana gelen psödoallerjik reaksiyonlar KÜ etiyojisinde daha olasıdır. (2-4) İlaçlar (özellikle non-steroidal anti enflamatuvar ilaçlar) KÜ’de tetikleyici faktördür. (4,13)

KÜ’in, otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Haşimato troiditi bu hastalıklardan en sık gözlenenidir. (1-4,7,11) KÜ’li hastaların %14’inde anti troid peroksidaz ve anti- troglobülin antikor pozitifliği saptanmıştır. (14) Otoimmün bir hastalık olan Çölyak hastalığı da KÜ ile ilişkilendirilmiştir. (15) KÜ ayrıca Sistemik lupus eritematozis, Romatoid artrit ve Sjörgen sendromu gibi kollojen doku hastalıklarının bir bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. (16) Ayrıca KÜ ve malignitelerin birlikteliğini rapor eden yayınlar da bulunmaktadır. (17) Stres de KÜ’de tetikleyici bir faktör olarak akılda tutulmalıdır. (1,2)

6. Tanı

Ürtiker tanısında amaç ürtiker tipini belirlemek, altta yatan nedenleri ortaya koymak, diğer hastalıklarla ayırıcı tanısını yapmak ve hastalığın aktivitesini ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek olmalıdır. (1,2) Ürtiker tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Anamnez alınırken muhtemel etiyojik faktörlerin detaylı sorgulaması yapılmalıdır. Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene bulguları baz alınarak ileri tetkikler yapılmalıdır. (1-4)

AÜ’li hastalar mutlaka tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olacak etmenler (ilaç alımı, gıda alımı, arı sokması ve lateks maruziyeti) açısından sorgulanmalıdır. (2-4,7) Ülkemizde özellikle çocuklarda yumurta ve inek sütü, erişkinlerde ise kabuklu deniz ürünleri, balık ve kuruyemişler akılda tutulmalı, ürtikerin anaflaksinin bir parçası olabileceği unutulmamalıdır. (4,13) KÜ etiyojisi ise daha karmaşık olup tanıda etiyojiye yönelik bir çok test olup pratikte tanıya yönelik gereğinden fazla tetkikler yapılmasına neden olabilmektedir. (1,2) Tanıya yönelik geniş kapsamlı laboratuvar tetkiklerinin yapılmasının tanıya katkısının olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (18) KÜ tanısında güncel klavuzlar basamaklı tanı algoritmalarını önermektedir. (1,2) KÜ tanısında ilk basamak olarak ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile birlikte diğer sistemik hastalıkları dışlamak için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ölçümü önerilmektedir. (1,2) Detaylı tetkiklerin uzun süredir klinik semptomları devam eden, ağır ve persistan semptomlara sahip

olan hastalara hastanın anamnezine göre yapılması önerilmektedir. (1,2) Ürtiker tanısında kullanılması önerilen tetkikler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ürtiker tanısında kullanılması önerilen tetkikler

Ürtiker alt tipleri	Temel tanı testleri	İleri tanı testleri*
Akut ürtiker (AÜ)	gerek yoktur	gerek yoktur
Kronik spontan ürtiker (KSÜ)	tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ölçümü	Enfeksiyonlar (H. pilori vs.), tiroid otoantikörleri, deri prick testleri, psödoallerjensiz diyet, otolog serum deri testi, deri biyopsisi, triptaz ölçümü
Kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ)		
-Sıcak ürtikeri	sıcak suyla provokasyon	önerilmez
-Soğuk ürtikeri	buz küpü ile provokasyon	tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ölçümü, kriyoproteinler, protein elektroforezi
-Solar ürtiker	ultraviyole veya ışık ile provokasyon testi	diğer deri hastalıkları dışlanmalı
-Geç basınç ürtikeri	basınç testi	önerilmez
-Semptomatik dermatografizm	derinin bir cisimle çizilmesi	tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ölçümü
-Kolinergic ürtiker	egzersiz yada sıcak suyla provokasyon	önerilmez
-Akuajenik ürtiker	vücut sıcaklığında ıslak suyla (ıslak giysi olabilir) provokasyon	önerilmez
-Temas ürtikeri	deri prick testi	önerilmez
-Vibratuvar anjioödem	titreşim aleti ile provokasyon	önerilmez

*İleri tanı testleri ağır, persistan ve uzun süreli hastalık varlığında hastanın anamnezi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

7. Ayırıcı tanı

Sistemik hastalıklara bağlı ürtiker görülebileceği için ürtiker ayırıcı tanısında ürtikerin sistemik hastalıkların bir parçası olabileceği akılda

tutulmalıdır. (2-4) Ürtiker ayırıcı tanısında öncelikle yapılması gereken ürtikerin ürtikeryal vaskülitten ayrılmasıdır. (1-4) Lezyonlar basmakla solmuyorsa, peteşi ve purpura eşlik ediyorsa, lezyonların iyileşme süresi 24 saatten fazla sürüyorsa ve lezyonlar iyileşirken iz bırakıyorsa ve lezyonlarda kaşıntı yerine ağrı daha ön planda ise tanıda ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir ve ayırıcı tanı açısından cilt biyopsisi yapılmalıdır. (4,19) Ürtikeryal vaskülitte biyopside fibrinoid nekroz, kompleman ve immünoglobülin depolanması görülür. (19-21) Vaskülit şüphesi yoksa ürtiker tanısı için rutin cilt biyopsisi önerilmez. (1-4)

Ürtikerin eşlik etmediği izole AÖ varlığında, özellikle tekrarlayan karın ağrısı atakları, laringeal ödem öyküsü ve ailede anjioödem öyküsü olan hastalarda, herediter AÖ olabileceği akılda tutulmalıdır. (2-4) Bu olgularda atak sırasında %99 olasılıkla kompleman C4 düzeyi düşüktür ve tarama testi olarak düzeyi ölçülebilir. Tanıyı doğrulamak için C1 inhibitörü düzeyi ve fonksiyonu ölçülebilir. (22) İzole AÖ olgularında ACE inhibitörü kullanımına bağlı AÖ'de akılda tutulmalıdır. (3)

Ürtiker ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken diğer hastalıklar da otoinflamatuar hastalıklardır. İlk iki dekatta başlayan, ateş, artralji, kas aprıları ve halsizlik gibi sistemik semptomların eşlik ettiği ve akut faz reaktanlarının çok yüksek saptandığı olgularda otoenflamatuar hastalıklar akılda tutulmalıdır. (2,4,23)

Ürtiker, anafilaksin klinik bulgularından biri olabilir ve anafilaksi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle gıda alımı, ilaç alımı, arı sokması ve lateks maruziyeti gibi durumlar sorgulanmalı ve eşlik eden diğer sistem semptom ve bulguları sorgulanmalıdır. Bulgular dikkatlice anafilaksi açısından değerlendirilmelidir. (1-4)

8. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Ürtikerde hastalık şiddetini değerlendirmek için sıklıkla Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılır. (13) Bu skora ürtiker plakları ve kaşıntının şiddeti değerlendirilerek yapılır. Hasta son 24 saate ürtiker plaklarının sayısını ve kaşıntının şiddetini günlük olarak puanlar. Hastanın kontrolde ürtiker şiddetini değerlendirmek için son 7 gündeki ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilir. (13)

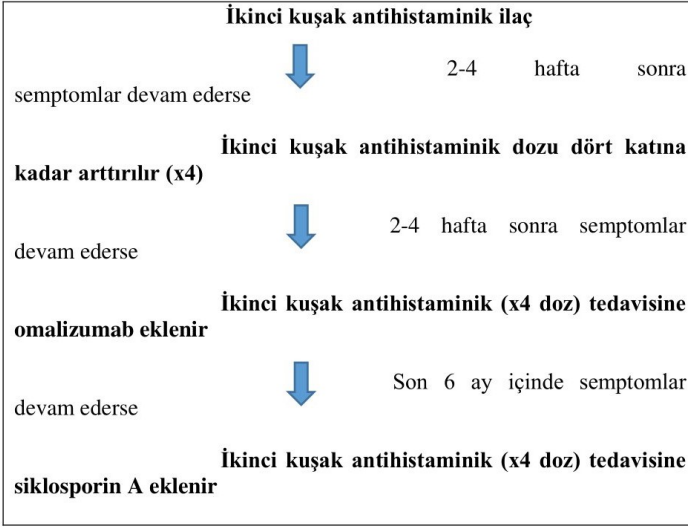
9. Tedavi

Ürtiker tedavisinde temel amaç tetikleyicilerin önlenmesi, altta yatan hastalıkların tedavisi ve semptomatik tedavidir. Ürtiker etiyojisi araştırılırken,

semptomatik tedaviye tetkiklerin sonucunu beklemeden başlanmalıdır. (1-4,13) Ürtikerin nedenini belirlemek ve eliminasyonunun sağlamak tedavide en önemli adımdır. (2-4) Klinik anamnez ile uyumlu ve laboratuvar tetkikleriyle saptanmış allerjenlerden kaçınmak ve KUÜ’de uyarandan kaçınmak en önemli tedavi seçeneğidir.

Ürtikerin medikal tedavisinde hastaların semptomsuz kalması amaçlanmaktadır. (1-4,13) KÜ tedavisinde güncel klavuzlar basamaklı tedavi önermektedir. (1,2) Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI)’nin önerdiği KÜ tedavi algoritması şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği’nin önerdiği kronik ürtiker tedavi algoritması



H-1 antihistaminler ürtiker tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır ve hem AÜ’de hem de KÜ’de etkilidir. (1-4) H-1 antihistaminler histamin reseptörlerine bağlanarak histamin reseptörlerini bloke ederler ve böylece ürtiker patogenezinde temel mediatör olan histamin salınımı baskılanır. (1,2) Antihistaminlerin ürtiker tedavisinde günlük düzenli kullanmaları önerilmektedir ve sedatif ve antikolinerjik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ürtiker tedavisinde birinci kuşak antihistaminikler yerine ikinci kuşak antihistaminiklerin kullanılması edilmesi önerilmektedir. (1-4) Loratadin, desloratadin, feksofenadin, setrizin, levosetrizin, rupatadin, bilastin ve ebastin KÜ tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antihistaminiklerdir. (2-4,13) İkinci kuşak antihistaminikler standart olarak günde tek doz kullanılınca ürtikerde tedavi yanıtı alınamayabilir ve bu

durumda antihistaminik dozu dört katına kadar artırılmalıdır. (1-4) Standart antihistaminik dozu günlük dört katına kadar arttırdıktan 2-4 hafta sonra tedavi yanıtı alınmazsa standart tedaviye dirençli KÜ olarak tanımlanır. (1-4) Bu durumda EAACI rehberleri bu hastalarda üçüncü basamak olarak omalizumab tedavisi verilmesini önermektedir. (1,2)

Omalizumab, monoklonal bir anti-IgE antikor olup etki mekanizması dolaşımdaki serbest IgE'yi bağlamaktır. Böylece IgE antikorlarının mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki reseptörlerine bağlanması engellenerek ürtiker patogeneğinde etkin rol oynayan vazoaktif mediatörlerin salınımı azalır. (24) Omalizumab tedavinin yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile tüm KÜ formlarında etkinliği ortaya konulmuştur. (25-28) Dört haftada bir 150-300 mg dozunda hastaların %80'inden fazlasında etkili tedavi yanıtı oluşturmaktadır. KÜRatif bir tedavi olmamakla birlikte tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde nüks oranı siktir. (1-4) Omalizumab tedavisi 300 mg 6 ay süre ile verilmesine rağmen tedavi yanıtı yoksa doz 450 mg yada 600 mg'a yükseltilir. Üç ay süre ile 600 mg omalizumab tedavisine yanıt alınmazsa olgular omalizumab tedavisine dirençli olarak kabul edilmiştir. (1-4) Bu durumda EAACI rehberleri tedaviye siklosporin A eklenmesini önermektedir. (1-2)

Siklosporin A, standart tedaviye dirençli KÜ tedavisinde kullanılan immünsüpresif bir ilaçtır. Kalsinörin inhibisyonu yaparak T hücre aktivasyonunu baskılar. (2-4) Siklosporin A, mast hücrelerinin ve bazofillerin degranülasyonunu da baskıladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, standart tedaviye dirençli KÜ tedavisinde etkinliği gösterilmiştir ve tedaviye yanıt oranları %64-95 arasında bildirilmiştir. (29-33) Erişkinlerde ortalama doz 200 mg/gün (3-3,5 mg/kg/gün) olup kademeli doz azaltımı yapılarak 3-6 ay süre ile uygulanır. Bazı hastalarda tedavi kesildikten sonra nüks olabilir. Nüks durumunda 1,5-2 mg/kg/gün dozunda iki yıla kadar idame tedavi olarak devam edilebilir. (13) Tedavi sırasında yan etkiler bakımından yakın takip yapılarak izlenmelidir. Dört haftada bir kan basıncı, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri kontrolü yapılmalıdır. (13) EAACI rehberi, yüksek doz antihistamin ve omalizumab tedavisine dirençli KÜ olgularında dördüncü basamak tedavi olarak verilmesini önermektedir. (1,2)

Güncel rehberler, KÜ tedavisinde uzun süreli sistemik steroid kullanılmasını yüksek yan etki riski nedeniyle önermemektedirler. Rehberler, KÜ akut ve şiddetli alevlenmelerinde hızlı semptom kontrolü sağlamak için 10 günü geçmeyecek şekilde sistemik steroid kullanımını önermektedir. (1,2,13) Literatürde; metotreskat, sulfasalazin, interferon, fototerapi, plazmaferez,

tümör nekrozis faktör (TNF)- α antagonisti, intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavilerinin tedaviye dirençli KÜ'li olgularda etkin olduğunu gösteren yayınlar vardır. (34-37)

10. İzlem ve Prognoz

AÜ'li olgular genellikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ile remisyona girerler fakat hangi olgunun kronikleşeceği öngörülememektedir. (13) KÜ'de tedavi yanıtı tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra yapılmalıdır ve her tedavi değerlendirmesi sonunda tedavi yanıtı alınamaması durumunda tedavi basamağı artırılmalıdır. Hastalığın klinik kontrolü sağlandıktan sonra tedaviye en az 3-6 ay süre ile devam edilmesi güncel rehberler tarafından önerilmektedir. (1,2,13) Tanı sırasında ürtiker şiddetinin ölçülmesi tedavinin düzenlenmesinde ve izlenmesinde faydalıdır. (2-4) Ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) ve daha pratik bir test olan ürtiker kontrol testi (ÜKT) ürtikerli hastalarda klinik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılır. (13)

KÜ'in ne zaman remisyona gireceğini söylemek güçtür. Erişkin hastaların çoğunda hastalık bir yıldan fazla sürede, %11'inde ise 5 yıldan uzun süre devam eder. (13) Eşlik eden AÖ varlığı, otoantikorların pozitif olması, hastalık kliniğinin şiddetli olması ve KUÜ varlığı durumunda hastalığın daha uzun seyirli olacağı ileri sürülmektedir. (13)

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77(3): 734-766.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
3. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-565.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-1277.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.

6. Maurer M, Bader M, Bas M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011;66(11):1397-1406.

7. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5(11):125-147.

8. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:85-87.

9. Bilbao A, García JM, Pocheville I, et al. Round Table: Urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol* 1999;27:73-85.

10. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-335.

11. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.

12. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-396.

13. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.

14. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(1):16-20.

15. Meneghetti R, Gerarduzzi T, Barbi E, Ventura A. Chronic urticaria and coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):293.

16. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:420-423.

17. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):103-108.

18. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-416.

19. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68:816-819.

20. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:141-7.

21. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150:41-50.

22. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-616.

23. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-1474.

24. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-342.

25. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-935.

26. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-109.

27. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.

28. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-209 e5.

29. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-804.

30. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150(4):509-518.

31. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-372.

32. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705-709.

33. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586-599.

34. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(3):752-754.

35. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237-242.

36. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013.

37. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrow band ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Ven Lütfen yazınızı kopyalayıp bu boş dosyaya yapıştınız.*

BÖLÜM XII

COVID-19'DA D VİTAMİNİN ROLÜ

The Role of Vitamin D in Covid-19

Yurdağül BAHRAN MUŞTU

(Uzm. Dr.), Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

yurdağulbahran@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1452-0125

Giriş

Koronavirus hastalığı, SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı tüm dünyaya yayılan önemli bir halk sağlığı problemidir. Tedavisi ile ilgili diğer viral enfeksiyonlar konusundaki tecrübelerden yola çıkarak birtakım ilaçlar önerilmekte ve etkileri araştırılmaktadır. Tedavisi ile ilgili araştırmalar sürerken, bir yandan immün sistemi kuvvetlendirmeye yönelik planlama ve takviyeler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Takviyelerin Covid-19'a bağlı ortaya çıkan komplikasyonları azaltmak adına faydalı olabileceği bildirilmektedir.(1)

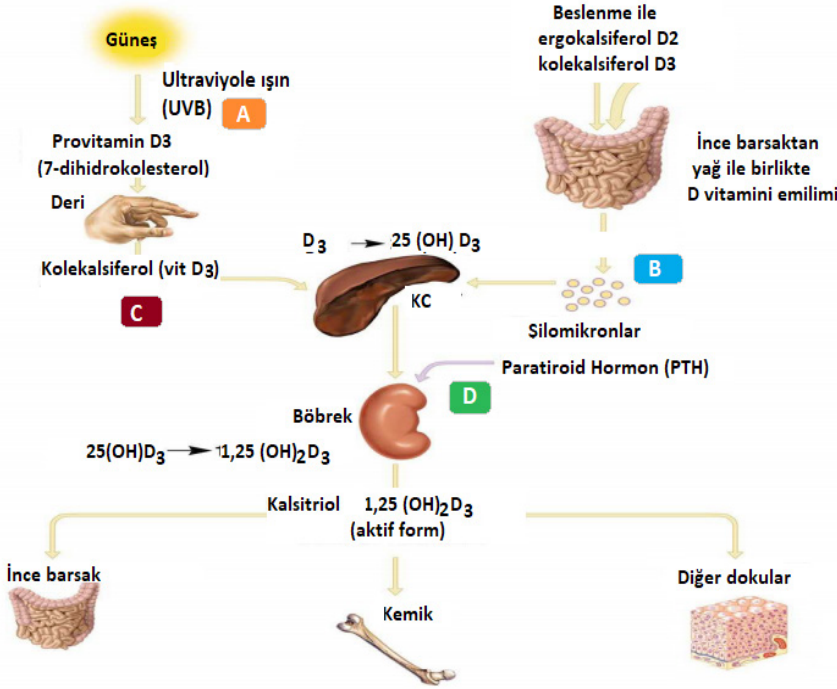
Birçok araştırmada Covid-19 da dahil olmak üzere viral hastalıklarla mücadelede immün sistemin başarılı bir şekilde işlev gösterebilmesinde vitamin takviyelerinin öneminden bahsedilmektedir. D vitamini de bu konuda öne çıkan destekleyici tedavilerdendir.

D vitamini sentezi ve metabolizması

İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin, D vitamini'dir. D vitamininin iki formu mevcuttur: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Sentezde ilk adım ,deride bulunan provitamin D'nin güneş ve ultraviyole ışınlarının etkisi ile kolekalsiferole dönüşümüdür. Emilimi tamamlanan ergokalsiferol ve kolekalsiferol özel bir globulin proteini vasıtasıyla karaciğere taşınır .(2) Ton balığı, sardalya, somon balığı gibi yağlı balıklar yumurta sarısı, süt, D vitamini bakımından zengin besinlerdir. Fakat günlük D vitamini

ihtiyacını hiçbir besin tam olarak karşılayamaz.(3)D vitamininin %90-95 lik kısmı güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir. Bu bakımdan D vitamininin en temel kaynağı güneştir.

Ciltte sentezlenen veya diyetle alınan form inaktiftir. Dolaşımdaki D vitamini bir protein aracılığı ile karaciğere getirilir ve burada 25-alfa-hidroksilaz enzimi sayesinde 25-hidroksi vitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülür. Sonrasında 1 alfa hidroksilaz enzimiyle böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüşür. 1,25 dihidroksi vitamin D, aktif D vitamindir.



Şekil 1: D vitamini metabolizması (4)

D vitamini ve immün sistem

D vitamini yalnızca kalsiyum fosfor metabolizması üzerine etkili bir vitamin değil ayrıca bir prohormondur ve birçok fonksiyona sahiptir. Vitamin D reseptörünün (VDR) vücutta birçok dokuda bulunması (T lenfositler, beyin, gonadlar, meme, kas gibi) D vitamininin etki spektrumu konusunda yeni fikirler gündeme getirmiştir. Bunu Vitamin D reseptörüne aktif formunun(1,25 (OH)₂ D₃) bağlanması ve ardından biyolojik etkilere aracılık eden genlerin

transkripsiyonlarının regülasyonu ile yapar (3).Pek çok hastalıkta(malignite, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi) vitamin D'nin rol oynadığı gösterilmiştir.(5)

D vitamini ile immün sistem arasındaki ilişki son zamanlarda dikkat çeken noktalardandır. D vitamininin DNA üzerindeki 2000'den fazla gen bölgesi üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkisi, araştırmacıları D vitamini & Covid 19 ilişkisini araştırmaya yöneltmiştir.(6)Yakın zamanlı çalışmalar D vitamininin bağışıklık ve immünmodülasyondaki kritik rolüne odaklanmıştır. Vitamin D,Th1 fonksiyonunu inhibe etmek suretiyle INF- γ (interferon-gamma) ,IL-6(interlökin-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar ayrıca Th2 hücrelerinde antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyerek adaptif bağışıklığı düzenler.Bu sayede Covid-19 hastalarındaki sitokin fırtınasını engelleyebileceği bildirilmektedir.(7)Son on yılda yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile sistemik enfeksiyon dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar arasında potansiyel bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.(8-10)

D vitamininin kemik homeostazisi dışında birçok biyolojik etkisi bulunmaktadır. (İmmünmodülasyon, proliferasyon inhibisyonu,hücre farklılaşması gibi).Bu etkisini ;1,25(OH) $_2$ D'nin VDR ye bağlanması ve ardından gen transkripsiyonunu regüle ederek gösterir.(3)

D vitamin eksikliği bağışıklık fonksiyonlarını etkiler. D vitamini, kısmen viral replikasyona müdahale edebilen antiviral peptidlerin (11,12) indüklenmesi yoluyla hücresel doğal bağışıklığı artıran bir immünmodülasyon rolü oynar.(13)

Vitamin D'nin viral enfeksiyon riskini azalttığı konusundaki görüşler son dönemlerde giderek yaygınlaşmaktadır.(14)

İsviçre'de yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve kan vitamin D düzeylerinin Covid-19 ile enfekte hastalarda, Covid-19 negatif hastalara oranla daha az olduğu bildirilmiştir.(15)

Belçika'da, Covid-19 pozitif vaka ve negatif kontrollerden oluşan retrospektif bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla Covid-19 hastalarında daha düşük D vitamini düzeyleri olduğu bildirilmiştir.(16)

Kuzey enleminin (düşük vitamin D düzeyleri ile ilişkili),güney enlemlerine kıyasla daha yüksek bir ölüm oranının yanı sıra Covid-19 için hastaneye yatış açısından daha yüksek bir orana sahip olduğu bulunmuştur.(17)

Vitamin D replasmanının akut solunum yolu enfeksiyonu riskine karşı koruma etkisini araştıran çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Yirmi beş randomize kontrollü klinik çalışmanın meta-analizinde, vitamin D replasmanının akut solunum yolu enfeksiyon riskini azalttığı

belirlenmiştir. Günlük veya haftalık D vitamini takviyesi alanlarda koruyucu etkinin belirgin olduğu, bolus doz kullananlarda koruma açısından anlamlı bir etkinin olmadığı raporlanmıştır.(18)

In vitro yapılmış bir çalışmada, D vitamininin ya antimikrobiyal peptidlerin salınmasını uyararak ya da solunum virüslerinin replikasyonuna doğrudan müdahale ile solunum homeostazisinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir.(19)

D vitaminin, tümör nekrozis faktör alfa oluşumunu azalttığı, gama interferon ve IL-2'yi direkt olarak inhibe ettiği de saptanmıştır.(20,21)

25(OH)D'nin serum konsantrasyonları ile proinflamatuvar sitokinler ,IL-6,CRP ,artmış pnömoni ,ARDS,kalp yetmezliği riski arasında ters orantı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(22-25)

27 çalışmanın derlendiği bir meta analizde Covid-19 hastalarında vitamin D eksikliği ile hastalığın şiddeti, hastanede yatış ve ölüm oranları arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir.(26)

Epidemiyolojik çalışmalar, Covid-19 ile enfekte olan yaşlı hastaların mortalite oranlarının daha fazla olduğunu göstermektedir.(27) Yaşlılık, bağışıklıkta ve ayrıca endojen D vitamini üretiminde bir düşüşe neden olur. Bundan hareketle; D vitamininin Covid-19 enfeksiyonuna ve şiddetine karşı koruyucu rolü olabileceğini söylemek mümkündür.

Birçok çalışma D vitamininin immünmodülatör özelliklerini ve immün homeostazisin sürdürülmesindeki rolünü desteklese de;D vitamininin solunum yolu mikroorganizmalarına karşı koruyucu bağışıklık yanıtlarındaki ve çeşitli akut solunum yolu enfeksiyonlarını önlemedeki rolünü daha net aydınlatılabilmek adına daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Diaz JF, Lopez Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol –treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;203:105751.

2. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. Indian J Med Res 2008;127(3):256-62

3. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28

4. D vitamini metabolizması. PNG(Internet). Erişim:<https://www.tiplopedi.com/Dosya:D-vitamini-metabolizmas%C4%B1.PNG#filehistory>
5. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2002:157-74.
6. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720-55.
7. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract*. 2021.
8. W. Dankers, E.M. Colin, J.P. van Hamburg, E. Lubberts . Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*, 7 (2017), p. 697
9. M. Infante, C. Ricordi, J. Sanchez, M.J. Clare-Salzler, N. Padilla, V. Fuenmayor, et Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes *Nutrients*, 11 (2019), p. 2185
10. R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet, D. Bikle, J.H. White, B. Dawson-Hughes, et al. Skeletal and extra skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions *Endocrine Rev*, 40 (2019), pp. 1109-1151
11. A.F. Gombart, N. Borregaard, H.P. Koeffler. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxy vitamin D3. *FASEB J*, 19 (2005), pp. 1067-1077
12. T.T. Wang, B. Dabbas, D. Laperriere, A.J. Bitton, H. Soualhine, L.E. Tavera-Mendoza, et al. Direct and indirect induction by 1,25 di hydroxy vitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin β 2 innate immune pathway defective in Crohn disease *J Biol Chem*, 285 (2010), pp. 2227-2231
13. C.L. Greiller, A.R. Martineau Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D *Nutrients*, 7 (2015), pp. 4240-4270
14. Grant WB, Lahore H, Mc Donnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
15. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato C, De Nicolo A, Lucchini R, et al. 25-hydroxy vitamin D concentration sare lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12:1-19.
16. D. De Smet, K. De Smet, P. Herroelen, S. Gryspeerdt, G.A. Martens. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence

of two pandemics [preprint]. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* (2020), 10.1101/2020.05.01.20079376

17. Rossetti M, Martucci G, Starchl C, Amrein K. Micronutrients in Sepsis and COVID-19: a narrative review on what we have learned and what we want to know in future trials. *Medicina*. 2021;57(5):419. doi: 10.3390/medicina57050419.

18. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participants data meta-analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* 2019;23.

19. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* 2017;27:e1909.

20. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393(7): 1157-60.

21. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm* 2008 ;5(1):10.

22. Y.-F. Zhou, B.-A. Luo, L.-L. Qin. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*, 98 (2019)

23. K. Poudel Tandukar, K.C. Poudel, M. Jimba, J. Kobayashi, C.A. Johnson, P.H. Palmer Serum 25-hydroxy vitamin D levels and C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 29 (2013), pp. 528-534

24. R.C. Dancer, D. Parekh, S. Lax, V. D'Souza, S. Zheng, C.R. Bassford, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, 70 (2015), pp. 617-624

25. M. Manion, K.H. Hullsiek, E.M. Wilson, F. Rhame, E. Kojic, D. Gibson, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. *PLoS ONE*, 12 (2017), p. e0175517

26. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-9.

27. Arnold RH. COVID-19—Does this disease kill due to imbalance of the renin angiotensin system (ras) caused by genetic and gender differences in the response to viral ACE 2 Attacks? *Heart Lung Circ* 2020; 29(7): 964-72.