

Organ nakli hayata bağlar!

Deneyimli akademik kadrosu ve
ileri uygulama teknikleri ile
Medipol Üniversitesi Hastanesi
Karaciğer ve Böbrek Nakli Merkezi
hizmetinizde.



Kuruluşumuz,
Akademik Tıp Merkezi
Hastanesi olarak
JCI tarafından
akredite edilmiştir.



444 70 44
www.medipolgoz.com



MEDİPOL
MEGA
ÖZEL
MEDİPOL MEGA
HASTANELER
KOMPLEKSİ





YAZ 2019
SAYI: 51
ISSN: 1307-2358

TÜRKİYE EĞİTİM, SAĞLIK VE
ARAŞTIRMA VAKFI
(TESA) ADINA SAHİBİ
Dr. Fahrettin Koca

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Naci Karacaoğlu

EDİTÖR
Prof. Dr. Recep Öztürk

EDİTÖRLER KURULU
Prof. Dr. Mustafa Altındış
Prof. Dr. Yüksel Altuntaş
Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu
Dr. Öğr. Üyesi İlker Köse
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Dr. Bülent Özeltay
Prof. Dr. Hanefi Özbek
Prof. Dr. Gürkan Öztürk
Prof. Dr. Mustafa Öztürk
Prof. Dr. Haydar Sur
Prof. Dr. Muzaffer Şeker
Prof. Dr. Akif Tan
Prof. Dr. Mustafa Taşdemir
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Tokaç
* Soy isimlere göre alfabetik sırayla

YAYIN KOORDİNATÖRÜ
Ömer Çakkal

GÖRSEL YÖNETMEN
A. Selim Tuncer

GRAFİK TASARIM
Sertan Vural

YAPIM
Medicom

YÖNETİM ADRESİ
Koşuyolu Mah. Alidede Sk. Demirli Sitesi
A Blok No: 7 / 3 Kadıköy-İstanbul
Tel: 0216 681 53 66

BASKI
Mavi Ofset
Ziya Gökalp Mah. Süleyman Demirel Bulvarı İş
Modern İş Merkezi B Blok Kat: 1 No: B 23
İkitelli / Başakşehir / İstanbul
Tel: 0212 549 25 30

YAYIN TÜRÜ
Ulusal Süreli Yayın
SD'ye gönderilen makaleler, alıntı tespit
programı ithenticate'te tarandıktan sonra kabul
edilmektedir. Yazıların içeriğinden yazarları
sorumludur. Tanıtım için yapılacak kısa alıntılar
dışında, yayımcının yazılı izni olmaksızın hiçbir
yolla çoğaltılamaz.

WEB
www.sdplatform.com

E-POSTA
bilgi@sdplatform.com

Çağın sağlık sorunu: Kronik hastalıklar

Dünya nüfusu giderek şişmanlamakta ve yaşlanmakta, bunun doğal sonucu olarak da kronik hastalıklar artmaktadır. Obezite, diyabet, kalp damar hastalıkları, kronik solunum yolu hastalıkları, kanser, anksiyete, depresyon, psikoz gibi kronik psikiyatrik hastalıklar, demans, Alzheimer hastalığı, kronik gastrointestinal sistem hastalıkları, kronik hematolojik hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar küresel ölümlerin %71'ini oluşturmaktadır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre her yıl 41 milyon kişi kronik hastalıklar nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle sadece sağlık kaygısı ile değil sosyoekonomik kaygılar nedeni ile de kronik hastalıkları önleme ve korunma önemli bir hedef olarak öngörülmektedir.

DSÖ 2016 verilerine göre ülkemizde toplam ölümlerin %34'ü kalp damar hastalıklarından, %23'ü kanserden, %7'si kronik solunum yolu hastalıklarından, %5'i diyabetten, %21'i diğer bulaşıcı olmayan hastalıklardan olmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölüm toplam ölümlerin %89'unu oluşturmaktadır. Obezite sıklığı giderek artan bir ivme ile hızlanmakta, hipertansiyonun kontrolü ve sigara kullanımı ise azalan bir seyir izlemektedir.

Yine DSÖ 2016 verilerine göre ülkemizde önemli sağlık göstergelerinden olan ortalama tuz tüketimi 10 gr/gün, fiziksel inaktivite oranı %31, 15 yaş üstü tütün kullanımı oranı %28, yüksek kan basıncı oranı %20, obezite oranı %32 (PURE çalışmasına göre obezite oranı %52 +kilolu oranı %35) diyabet oranı %14'dür.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar temel olarak tütün ve alkol kullanımı, hareketsizlik ve sağlıksız beslenme olmak üzere dört önemli temel risk faktörünün etkisi altındadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum yolu hastalıkları ve diyabet gibi hastalıklarda 2025 yılına kadar erken ölümleri %25 azaltmak için küresel eylem planları hazırlanmıştır. Bu eylem planlarında yukarıda bahis edilen dört temel risk faktörü hedeflenmiştir. Özellikle sağlıksız beslenme ve hareketsizliğin bir sonucu olan insülin direncinin yol açtığı hastalıklar sadece obezite ve diyabet değildir. Yüksek kan yağları, hipertansiyon, metabolik sendrom, ateroskleroz ve kanser de insülin direnci ile ilintilendirilmektedir. Hatta beyinde oluşan insülin direncinin demans ve Alzheimer'a yol açtığı gösterilmiştir.

Tüm bu nedenlerle sağlıklı beslenme, kaliteli fiziksel aktivite artışı, tütün ve alkolün azaltılması çoğu kronik hastalığın önlenmesine ve bu hastalıklardan ölümden azalmaya yol açacaktır. Kronik hastalıkların sağlık ve sosyoekonomik tahribatlarını azaltmak ve hepsinden önemlisi ölümlerin azaltılması için toplumda bu hastalıkların farkındalığının artırılarak önleme ve korunma yollarının benimsetilmesi ve erken tanıyla birlikte modern tedavi ve palyatif bakım olanaklarının artırılması gereklidir.

İçindekiler

6

KRONİK/BULAŞICI OLMAYAN HASTALIKLARDA
POLİTİKALAR VE HASTALIK YÖNETİMİ
PROF. DR. OSMAN E. HAYRAN



10

KRONİK HASTALIKLARIN KAVŞAK NOKTASI:
ENFLAMASYON
PROF. DR. GÜRKAN ÖZTÜRK

12

TİP 2 DİYABETTE PARADİGMA DEĞİŞİMİ
DR. HAVVA KESKİN
PROF. DR. MUSTAFA KANAT

16

BİTMEYEN 'BAŞ AĞRISI':
HİPERTANSİYON
PROF. DR. AYDIN ÜNAL

20

KÜRESEL SALGIN: OBEZİTE
PROF. DR. YÜKSEL ALTUNTAŞ

24

YAYGIN HALK SAĞLIĞI SORUNU:
ATEROSKLEROZ
DOÇ. DR. ÖNER ÖZDOĞAN

26

BÖBREK HASTALIKLARINI ÖNLENME-KORUMA VE
TEDAVİDE YENİ EĞİLİMLER
PROF. DR. CİHANGİR AKGÜN



30

YETERSİZ KALBE YETERLİ MÜDAHALE ARAYIŞI
PROF. DR. AHMET TEMİZHAN

32

TIBBIN 'KARIN AĞRISI': KRONİK BAĞIRSAK
HASTALIKLARI
PROF. DR. MUSTAFA GÜÇLÜ

36

KRONİK HASTALIKLARDA 'YENİ' YARDIMCI:
MİKROBİYOTA
PROF. DR. SÜLEYMAN YILDIRIM

40

YAĞLI KARACİĞERİN İLACI VAR MI?
PROF. DR. ABDULLAH SONSUZ



44

KRONİK HEPATİT B VE C: YENİ ÜMİTLER
PROF. DR. EBUBEKİR ŞENATEŞ

48

ASTİM VE KOAH: ÖNCELİK KORUNMA
PROF. DR. ERDOĞAN KUNTER

52

KRONİK CİLT HASTALIKLARININ DEĞİŞEN ÇEHRESİ
DR. ÖMER KUTLU - PROF. DR. NECMETTİN AKDENİZ

56

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA TÜNELİN UCUNDA
IŞIK GÖRÜNÜYOR MU?
DOÇ. DR. EMEL GÖNÜLLÜ



58

ÜROLOJİNİN KRONİK DERTLERİ
DOÇ. DR. BÜLENT ALTAY

60

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA BESLENME,
EGZERSİZ VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ
EBRU COŞKUN
PROF. DR. LÜTFÜ HANOĞLU

64

PSİKİYATRİDE KRONİK HASTALIKLAR
PROF. DR. K. OĞUZ KARAMUSTAFALIOĞLU

66

ALZHEİMER'LI HASTA YAKINI OLMAK
PROF. DR. FİGEN GÜNEY
PROF. DR. MUZAFFER ŞEKER

70

OTİZM VE OTİZMLİ BİREY YAKINI OLMAK
PROF. DR. MUZAFFER ŞEKER
ÜMİT SAVAŞ TAŞKESEN

74

ÇOCUKLARDA GENETİK HASTALIKLAR
VE YENİ EĞİLİMLER
DOÇ. DR. İBRAHİM AKALIN

78

ÇOCUKLARDA KRONİK HASTALIKLAR
VE YENİ EĞİLİMLER
PROF. DR. FAHRİ OVALI

82

KRONİK HASTALIKLARDA İLAÇ YÖNETİMİ
PROF. DR. HANEFİ ÖZBEK

84

KRONİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ VE
TEDAVİSİNDE AŞILAR
PROF. DR. MUSTAFA ALTINDIŞ
PROF. DR. RECEP ÖZTÜRK



88

PROF. DR. MEHMET AKİF AYDIN:
KADI SİCİLLERİ OSMANLI TOPLUMUNUN MR'I GİBİ

94

STATÜKO VE YERLİ İLAÇ ÜRETİMİ
DOÇ. DR. MUSTAFA GÜZEL

98

BİLİM İNSANI VE İNOVATİF DÜŞÜNCE ZARURETİ
PROF. DR. FUAT AKPINAR

100

FAJ TERAPİSİ: YENİDEN VE HEMEN!
PROF. DR. MUSTAFA ALTINDIŞ



102

'EVLAT SİGORTADIR' DÜSTURUNDAN SOSYAL
GÜVENLİK SİSTEMİNE
DR. MİNE HANOĞLU

104

KARİKATÜR
DR. ORHAN DOĞAN

Kronik/bulaşıcı olmayan hastalıklarda politikalar ve hastalık yönetimi

Prof. Dr. Osman E. Hayran



İzmir Maarif Koleji, Ankara Fen Lisesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdikten sonra aynı üniversitede halk sağlığı ihtisası yaptı. 1988 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'na geçti ve aynı yıl halk sağlığı doçenti, 1994 yılında da profesörü oldu. Bir süre Dünya Sağlık Örgütü'nce Ankara'da oluşturulan Sağlık Politikaları Proje Ofisinin Direktörlüğünü yaptıktan sonra 1995 yılında Marmara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesini kurmak üzere dekan olarak görevlendirildi. Bu görevi 2006 yılına kadar sürdüren ve 2008 yılında Yeditepe Üniversitesine geçen Hayran, Yeditepe'de Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı ve Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yaptı. Hayran, halen Medipol Üniversitesi Öğretim Üyesi olarak görevini sürdürmektedir.

Kronik hastalıklar ifadesi bir grup hastalık için günlük kullanımda alışlagelmiş bir kavram olmakla birlikte bazı bulaşıcı hastalıkların da kronikleşmesi nedeni-

le Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tercih edilen kavram "Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar" (BOH) kavramıdır. Sağlık sorunları ve hastalıklar doğal seyirleri dikkate alınarak akut ve kronik şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Başka bir sınıflamaya göre ise bulaşıcı olan ve olmayan hastalıklar şekildedirler. Bu sınıflama farklılıkları hastalıklarının nedenlerini açıklamak ve kontrol yöntemlerini belirlemek açısından önem taşımaktadır. Uluslararası Epidemiyoloji Derneğinin (IEA) tanımına göre kronik "bir sağlık sorununun haftalar, aylar ya da yıllar boyu varlığını sürdürmesi" anlamına gelmektedir. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezinin (NCHS) tanımına göre bu süre üç ayın üzerine çıkmış ise kronik adını almaktadır (1). ABD Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tanımına göre "bir yıldan daha uzun süren, sürekli tıbbi gözetim gerektiren ve/veya günlük aktiviteleri kısıtlayan sağlık sorunları" kronik hastalık olarak nitelendirilmektedir (2). Bu kuruluşların uluslararası alanda yetkin ve saygın kuruluşlar olmaları nedeniyle, yapılan tanımlar bilimsel anlamda kabul gören tanımlardır. Bu tanımların ışığında kronik hastalıkların özellikleri daha ayrıntılı olarak şu şekilde sıralanmaktadır (3):

- Uzun süreli fiziksel, psikolojik veya bilişsel bir patolojinin bulunması
- Sürenin aylar kadar uzun olması
- Aşağıdaki günlük hayatı etkileyen üç durumdan en az birisinin bulunması

- Günlük aktivitelere, sosyal olaylara katılımda fonksiyonel bir sınırlılık,
- İlaç tedavisine, cihaz desteğine, teknolojiye veya kişi yardımına bağımlılık,
- Psikososyal bakım veya desteğe, gözetim veya özel korunmaya ihtiyaç.

Bu özellikleri taşımaları nedeniyle kronik hastalık kategorisinde yer alan başlıca sağlık sorunlarının, kalp hastalıkları, tip-2 diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), kanserler, stroke, obezite, hipertansiyon, epilepsi, artrit, Alzheimer, psoriasis, lupus, diş çürükleri ve çoklu sağlık sorunları şeklinde sıralanabileceği görülmektedir. Ancak, gerek görülme sıklıkları gerekse ölüme neden olmaları açısından bazıları ön plana çıkmaktadır.

Kronik hastalıklar arasında DSÖ tarafından beş büyükler olarak adlandırılan iskemik kalp hastalıkları, tip-2 diyabet, KOAH, kanser ve stroke halk sağlığı açısından bulaşıcı olmayan hastalıklar kategorisinin en önemlileridir (4). Yazının bundan sonraki bölümünde değinilecek konular tamamen bu hastalıklarla ilgili olduğundan bu sorunlardan Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar (BOH) olarak söz edilecektir.

Sorunun Boyutları ve Toplum Sağlığı Açısından Önemi

Bulaşıcı olmayan hastalıklar gerek öldürücülükleri gerekse topluma getirdikleri yükler açısından öncelikli halk sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre bu grupta yer alan hastalıklardan kalp hastalıkları (17,9 milyon ölüm/yıl), kanserler (9 milyon ölüm/yıl), akciğer hastalıkları (3,9 milyon/yıl) diyabet (1,6 milyon ölüm/yıl) tüm dünyada her yıl gerçekleşen ölümlerin %70'inden sorumludur (5).

Tıpta ve sağlık hizmetleri sunumundaki gelişmeler sayesinde 20. yüzyılda bulaşıcı hastalıklarla mücadelede önemli başarılar elde edilmiş olması nedeniyle pek çok erken ölüm önlenememiş ve doğumda yaşam beklentisi tüm dünyada önemli şekilde yükselmiştir. Sadece 1990-2017 yılları arasında küresel olarak doğumda yaşam beklentisi 7,4 yıl artarak 65,6'dan 73'e yükselmiştir (6). Bugün dünyanın pek çok ülkesi demografik ve epidemiyolojik dönüşüm sürecinin üçüncü ve dördüncü aşamasına geçmiş durumdadır. Bu dönemlerin özelliği, yaşam beklentisinin artışına paralel olarak demografik açıdan toplumların yaşlanmaya başlaması ve morbidite ile mortalite açısından bulaşıcı olmayan/kronik hastalıkların ön plana çıkmasıdır. 21. yüzyılda daha uzun yaşama imkanına kavuşmuş olan insanların önündeki en önemli sağlık sorunlarının

kronik ve bulaşıcı olmayan hastalıklar olduğu görülmektedir.

İnsanlar için ölümsüzlük henüz söz konusu olmadığına göre uzun yaşamının bedeli olarak bu hastalıklara yakalanmanın kaçınılmaz olması anlaşılabilir bir sonuçtur. Ancak bu sorunlara bağlı ölümlerin önemli bir kısmının genç denilebilecek yaşlarda gerçekleşiyor olması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemeleri ve sağlık harcamalarında aşırı artışlara neden olmaları sağlık politikaları açısından öne çıkan özellikleridir. Öte yandan önceleri gelişmiş zengin ülkelerin sorunu gibi algılanan kronik hastalıkların aslında küresel bir sorun olduğu, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülke toplumları için de ciddi halk sağlığı sorunları arasında yer aldığı dikkati çekmektedir. DSÖ'ye göre her yıl 70 yaşına varmadan gerçekleşen yaklaşık 16 milyon bulaşıcı olmayan hastalık ölümünün %82'si alt ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde gerçekleşmektedir (7).

BOH sadece ölümlülük yönünden değil oluşturdukları hastalık yükü ve yaşam kalitesini bozmaları nedeniyle de toplumlar için önemli sorunlardır. Örneğin 2018 yılında yayımlanan küresel hastalık yükü çalışmasına göre 1990-2017 yılları arasında bulaşıcı hastalıklara bağlı hastalık yükü (DALY) miktarında %41,3 azalma olmuş iken BOH yükünde %40,1 artış olmuştur. 2017 yılında küresel düzeyde en çok hastalık yükü oluşturan beş hastalıktan üçü BOH'dur (iskemik kalp hastalığı, KOAH ve stroke). Aynı çalışmaya göre doğumda yaşam beklentisinin uzamasına karşın pek çok ülkede ve bölgede sağlıklı yaşam beklentisinin (HALE) değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir (6).

BOH ile ilgili bir başka önemli nokta da bu sorunların genellikle çoklu sağlık sorunları (mutimorbidite) şeklinde görülmeleridir. Yani aynı kişide birden çok kronik/bulaşıcı olmayan hastalık bir arada bulunabilmektedir. Örneğin çoklu sağlık sorunları İngiliz nüfusunun %25'inin, 65 yaş üzeri nüfusun ise üçte ikisinin sorunudur (8). İskoçya'da yapılan bir çalışma sonuçlarına göre 65-74 yaş grubunda çoklu sağlık sorunu görülme sıklığı %59 bulunmuştur. Bu oran yaşla birlikte artmakta, 75 yaş üzeri nüfusta %76'ya ulaşmaktadır (9). Avusturalya devletinin resmi istatistiklerine göre ise 45 yaş üzeri nüfusun %40'ında çoklu sağlık sorunu bulunmakta, aynı oran 65-74 yaşlar arasında %50'ye, 85 üzeri yaşlarda ise %70'e çıkmaktadır (10).

Başka bir deyişle geriatrik yaş grubundaki kişilerin yarısından fazlası çoklu sağlık sorunları ile yaşamak durumundadır. Bu durum, demografik dönüşümün son aşamasına gelmiş toplumlarda bireylerin yaşam kalitesini bozmanın yanı sıra sağlık harcamalarını ciddi biçimde arttıran bir özelliktir. Çoklu sağlık sorunu olan yaşlılarda sağlık hizmeti kullanım oranları çok yüksek olup diğerlerine göre hekime başvuru sayıları 4 kat, sağlık harcamaları ise 5,5 kat fazladır (11). Yaşlılardaki bulaşıcı olmayan hastalıklar özellikle de çoklu sağlık sorunları yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (12).

Yapılan kesitsel ve prospektif kohort araştırmalarında yaşlılardaki çoklu sağlık sorunlarının yaygınlığı ve iş göremezlik açısından taşıdığı önemin artmakta olduğu gösterilmiştir (13, 14). Çoklu sağlık sorunu olan hastaların diğerlerine kıyasla daha fazla fonksiyon kaybına uğradığı, yaşam kalitelerinin daha bozuk olduğu, daha çok sağlık hizmeti kullandığı ve daha erken öldükleri görülmektedir. Özet olarak BOH ve çoklu sağlık sorunlarının topluma getirdiği yük çok fazla olup toplumların yaşlanmasına paralel olarak artmaya devam edecektir.

Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Kontrol ve Yönetimine İlişkin Politikalar

Bu hastalıklarla mücadelede akut hastalıklarda izlenen yollardan farklı yol ve yöntemler gerektirmektedir. Hastalıklarla mücadele için öncelikle nedenlerin bilinmesi ve kaynağa yönelik önlemler alınması gerekmekte iken bu hastalıklara ilişkin nedensellik modellerimiz ne yazık ki yetersizdir. Bu nedenle hastalık oluşumunu açıklamak amacıyla risk faktörü yaklaşımını kullanmak gerekmektedir. Bu hastalıkların oluşumunda pek çok risk indikatörü olmakla birlikte başlıca dört önemli risk faktörünün rolü olduğu görülmektedir: tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, alkol kullanımı ve sağlıksız beslenme (2, 7). Hastalıkların önlenmesine ve kontrolüne yönelik tüm çabalar bu risk faktörlerinin kontrolü ve sağlıklı yaşam biçimlerinin geliştirilmesi amaçlı çalışmalardan oluşmaktadır.

Bu sorunlarla küresel çapta mücadele amacıyla 2011 yılında DSÖ tarafından Moskova Bildirgesi yayınlanmış ve bu bildirge aynı yıl Birleşmiş Milletler (BM) tarafından devlet başkanları bildirgesine (Siyaset Bildirgesi) dönüşmüştür. Bu

doğrultuda 2013 yılında DSÖ tarafından "Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve kontrolü Küresel Eylem Planı" yayımlanarak izlenecek yol haritası ve yapılacak işler belirlenmiştir. Bu plana göre 2025 yılına kadar Bulaşıcı Olmayan Hastalık erken ölümlerinin %25 oranında azaltılması hedeflenmiştir (15).

2014 yılında yayınlanan DSÖ Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Küresel Raporunda (15) sıralanan ve 2025 yılına kadar ulaşılması beklenen dokuz önemli küresel hedef şu şekildedir:

- Kalp hastalıkları, KOAH, kanser ve diyabetle ilgili ölümlerde %25 relatif azalma
- Tehlikeli düzeyde alkol kullanımında ülke çapında en az %10 relatif azalma
- Yetersiz fiziksel aktivite miktarında %10 relatif azalma
- Toplumun ortalama tuz/sodyum alımında %30 relatif azalma
- Tütün kullanımında %30 relatif azalma
- Yüksek kan basıncı prevalansında %25 relatif azalma
- Diyabet ve obezite hızlarındaki artışı tamamen durdurma
- Kalp krizlerini ve stroke'ları önlemek için risk altındaki toplumun en az %50'sine ilaç veya danışmanlık hizmeti sağlama
- Kamu ve özel kuruluşlar yoluyla BOH tedavisi için gerekli olan temel ilaçları ve basit teknolojik imkanları %80 oranında sağlama

Bu eylem planı ülkemiz tarafından da kabul edilerek uygulamaya konulmuştur. Yapılan başarılı çalışmalar nedeniyle de Sağlık Bakanlığımız 2018 yılında DSÖ tarafından ödülle layık bulunmuştur. Her ne kadar bu konuda pek çok ülkeden daha başarılı sayılsak da gene DSÖ izlem raporlarına göre bu hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için ulusal entegre eylem planımız bulunmadığı, risk faktörleri konusundaki toplum taramalarının da yetersiz olduğu dikkati çekmektedir (16).

Tüm dünyada ve ülkemizde mevcut sağlık hizmet sistemleri ağırlıklı olarak akut hastalıklar dikkate alınarak düzenlenmiş sistemlerdir. Demografik dönüşümün son aşamasına gelmiş olan ülkelerde bu sorunlara yönelik yeni örgütlenme modelleri ve sistem arayışları olsa da bugün için yeterli değildir. Bu yetersizliğin temelinde BOH ve sağlık sektörünün kendine özgü dinamiklerinden kaynaklanan çeşitli özellikler yer almaktadır.

Bu hastalıkların seyrinde ve yönetiminde

bireylerin davranışları ve öz sorumlulukları son derece önemli rol oynamaktadır. Başka bir deyişle, hastaların hastalıklarını algılama şekillerinden başlayarak kendilerine verilen tedavilere uyumu (ilaçları düzenli alma, kontrollere gitme gibi), önerilen yaşam biçimine uyumu (diyet, fiziksel aktivite, sigarayı-alkolü bırakma gibi) gibi özellikler bu hastalıkların seyrini, süresini ve yükünü etkileyen önemli değişkenlerdir (3). Hastaların hastalığı algılama biçimi önem taşımaktadır, çünkü, hastalığın belirlenmesi ve asemptomatik dönemde tanı konulması buna bağlıdır. Bu hastalıklar konusundaki farkındalığın düşük olduğu, koruyucu sağlık hizmetlerinin ihmal edildiği toplum kesimlerinde bu hastalıklara ne yazık ki hastalık ilerledikten hatta komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra tanı konulabilmektedir. Öte yandan bu hastalıkların bazen ömür boyu sürebilen kronik nitelikleri nedeniyle, önerilen tedavilere ve yaşam biçimi değişikliklerine uyum sorunları hastalıkların seyri açısından belirleyici olmaktadır.

BOH kontrol ve yönetimi açısından önemli olan bir başka değişken sağlık sektöründeki mesleklerin çeşitliliğinin ve uzmanlaşmanın giderek artıyor olmasıdır. Uzmanlaşma ve mesleklerde çeşitlenme daha iyi sağlık hizmeti için gerekli olmakla birlikte hastaya bütüncül yaklaşımın kaybedilmesi gibi bir sakınca taşımaktadır. Bu durum özellikle çoklu sağlık sorunları olan geriatrik yaş grubunda hastalık yönetimi açısından önemlidir. Birden çok sağlık sorunu, hastalığı olan ileri yaştaki hastaların farklı alanlardan almaları gereken uzmanlık hizmetinin yararlanabilmeleri için bu hizmetlerin çok iyi koordine edilmesi gerekmektedir. Bu koordinasyon hem hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar için, hem de evinde, günlük yaşam koşulları içerisinde izlenen, yönlendirilen hastalar için önemlidir. Nitekim hastane içerisindeki koordinasyon sorunlarını aşmak için son yıllarda bazı ülkelerde ortaya çıkan Hospitalist, yani hastane uzmanlığı mesleği, bu ihtiyacın bir sonucudur.

BOH'lara ilişkin hizmet sunumu tıbbi hizmetlerle sınırlı olmayıp psikolojik ve sosyal hizmetleri de içeren bir ekip hizmeti olmak durumundadır. O nedenle farklı alanlardan farklı mesleklerce sunulacak hizmetlerin çok iyi koordine edilmesi gerekmektedir. Bu hastalıkların doğal seyrinin uzun olması ve genellikle radikal bir tedavilerinin bulunmaması nedeniyle bakım ve danışmanlık hizmetleri ön plana

çıkılmaktadır. Bu hizmetler için uygun mekanlar ise hastaneler değil hastaların yaşadığı mekanlar, ortamlardır. Hastaların yaşadığı ortamlarda sunulacak bütüncül ve entegre sağlık hizmetinin etkili olabilmesi, hastanın koşullarını yakından tanıması beklenen ve sorumlu olması gereken ilk basamak sağlık personelinin yetkinliği ile yakından ilişkilidir.

Kronik hastalık yönetiminde kamunun rolünün iyi tanımlanmış olması da önemlidir. İşin karmaşıklığı dikkate alındığında bu hizmetlerin pazar koşullarına bırakılması hem hastalar hem de ülkenin kaynakları açısından son derece sakıncalı olması söz konusudur. Nitekim her türlü sağlık hizmetinin piyasa ekonomisi anlayışına bırakıldığı ABD'de bile bu hastalıklara maruz kalan geriatrik yaş grubu için kamusal sağlık güvencesi (Medicare) ve hizmet düzenlemeleri bulunmaktadır.

BOH yönetiminin toplum temelli olması ve birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre şekilde sunulmasının zorunluluğu konusunda konuyla ilgili tüm kesimler arasında görüş birliği bulunmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların yönetimi açısından anahtar kişilerin, kapı-tutucu rolünü üstlenecek olan birinci basamak sağlık örgütleri personeli olması gerektiği kabul gören bir yaklaşımdır. Bu personel iyi işleyen sevk zincirine sahip sistemlerde birinci basamak hekimi olabileceği gibi, sevk zincirinin olmadığı veya işlemediği sistemlerde hastane içerisinde görev yapacak hospitalist benzeri uzmanlar olabilir. BOH hizmetleri tamamen hastane ve uzman odaklı sunulduğu ve iyi yönetilmediği takdirde gereksiz ve aşırı hizmet kullanımı, hasta ve çalışan memnuniyetsizliği gibi sorunların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Her şey bir yana hastane acillerine başvuruda aşırı artışların olması söz konusudur ki ülkemizde son yıllarda ortaya çıkan önemli sorunlardan birisi de budur. Evde bakım hizmetlerinden başlayarak iyi işleyen, koordine edilmiş ve etkili bir sevk zincirine dayanan entegre bir hizmet sisteminin bulaşıcı olmayan/kronik hastalık yönetimi için en uygun çözüm olduğu anlaşılmaktadır.

Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Yönetimi İçin Geliştirilen Önemli Yöntemler

Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi, denetimi ve yönetimi amacıyla geliştirilen yöntemlerle ilgili olarak pek çok farklı kavramın kullanıldığı görülmektedir. Hastalık

yönetimi, entegre bakım, koordineli bakım, vaka yönetimi, sürekli bakım, evde bakım, hasta odaklı bakım, kronik hastalık bakımı bunlar arasında ilk akla gelenlerdir. Farklı kavramlar bulunmakla birlikte bunların arasındaki sınırlar çoğu kez belirsizdir ve birbirinin yerine kullanılabilecek kavramlardır. Bunlar arasından özellikle "hastalık yönetimi" ve "entegre bakım" kavramları daha sık kullanılmakta ve farklı yaklaşımları ifade etmektedir (17, 18).

"Hastalık yönetimi," diyabeti olan hastalar gibi özel, tekil bir sorunu olan hastalara yaklaşımı ifade etmekte iken "entegre bakım" çoklu sağlık sorunları olan kırılabilirliği artmış yaşlı hastaların karmaşık ihtiyaçlarına yönelik yaklaşımı tanımlamaktadır.

Hastalık Yönetimi

İlk kez 1980'li yıllarda ABD'de ortaya çıkan bu kavram başlangıçta hastaların tedavilerine uyumunu sağlama ve davranış değiştirme amaçlı eğitim programları yürütme amacıyla kullanılmış, daha sonra içeriği genişleyerek hastaların yaşam kalitelerini arttırma, tedavi maliyetlerini azaltma gibi bileşenler de dikkate alınmaya başlanmıştır (19). Hastalık yönetimi iki binli yıllarda Avrupa ülkeleri ile Avusturalya'da da benimsenerek yaygınlaşmıştır. Halen bu kavramın anlamı "hastaların tedavi sonuçlarını düzeltme ve maliyetleri azaltma amaçlı programlar" ile "öz bakımın önem taşıdığı sağlık sorunu olan toplum kesimlerine yönelik koordineli müdahaleler ve iletişim mekanizmalarından oluşan bir sağlık hizmet sistemi" şeklindedir (20). Hastalık yönetimi, DSÖ tarafından kalp hastalıkları, tip-2 diyabet, KOAH, kanser ve stroke için önerilen bir yaklaşımdır. ABD'de yaygın olan hastalık yönetimi programları genellikle telefon yoluyla ve bu konuda eğitilmiş bir hemşire tarafından verilen eğitim ve yönlendirmelerle yürütülmektedir. Programlarda hastanın öz bakımı için aktif rol üstlenmesi önemlidir. Çoklu sağlık sorunları olan hastalar için bu programlar yeterli olmamakta, birkaç programın bir arada yürütülmesi gerekmektedir.

Entegre Bakım

Entegre bakım, çoklu sağlık sorunlarına sahip olan ve kırılabilirliği artmış yaşlıların karmaşık sorunlarına yönelik bir hizmet anlayışıdır. Entegre bakımın en önemli özelliği hastaların ihtiyacı olan tıbbi ve sosyal hizmetlerin bir arada sunulmasıdır.

Ancak, yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde hastalık yönetimi kavramının da sosyal hizmet bileşenini içerebildiği ve bu iki yaklaşımı birbirinde tam olarak ayırt ederek hangisinin daha başarılı olduğunu söylemenin mümkün olmadığı görülmektedir. Hastalık yönetiminin tek bir sağlık sorununa odaklanmış olması en önemli farklılıktır. Entegre bakım hizmetleri, evde bakım hizmetlerinden başlayarak hizmet basamakları arasında koordinasyon sağlanması şeklinde dikey bir entegrasyon şeklinde örgütlenebileceği gibi, sosyal çalışmacıları da kapsayacak biçimde çeşitli hizmet sunucular ve uzmanlıklar arasında koordinasyon sağlanması şeklinde yatay bir entegrasyon şeklinde de düzenlenebilmektedir.

Farklı yaklaşımların artı ve eksilerini değerlendirirken iki açıdan bakmak gerekmektedir: Klinik ve ekonomik göstergeler açısından. Yapılan çalışmalarda bazı hastalıklarda işin ekonomik yönünün, bazılarında ise klinik sonuçların ön planda tutulduğu gözlenmektedir.

Konuyla ilgili literatürden anlaşıldığı kadarıyla maliyetleri kontrol etmek yerine hastalık yönetim süreçlerini iyileştirmek daha kolaydır. Bu noktada politika yapıcıların öncelikli amacının kaliteli hizmet sunumu mu yoksa maliyet kontrolü mü olduğu önemlidir. Ancak, bu ikisinin birbirini dışlamadığı da akılda tutulmalıdır (21).

Bulaşıcı olmayan hastalıkların kontrolü ve yönetimi için sağlık sisteminde hastanelerin ve birinci basamağın rol dağılımı ile koordinasyon mekanizmalarının iyi tanımlanması zorunludur. Birinci basamağın rolünün iyi planlanmadığı durumlarda tüm BOH vakaları hastanelere yığılmakta ve zaten fazla olan hastane iş yükünü özellikle de acillerin yükünü aşırı şekilde artırmaktadır. Artan hastane başvuruları, hastane yatışlarında artışlar ile sonuçlanmakta, bu da komplikasyonlarda ve sağlık harcamalarında artış anlamına gelmektedir. Hastane odaklı bir hizmet sunumu, birinci basamağı işlevsiz bırakarak hastaların tamamen hastane hizmetlerine bağımlı hale gelmesine neden olmaktadır. Hastanelerdeki iş yükünün artması yönetim sorunları ve verimsizlik gibi sonuçlara da yol açabilmektedir.

Birinci basamağın ve sevk zincirinin benimsenmediği sistemlerde hastanelerdeki yığılmanın önüne geçmek için bazı hizmetlerin hastane dışından alınması bir çözüm olarak kullanılabilir. Birleş-

tirme/ayırıştırma (concentration/dissociation) olarak bilinen bu tür uygulamalar aslında başka sektörler için geliştirilmiş yöntemler olup sağlık sektöründe de örneklerine rastlanan uygulamalardır. Hastaların ihtiyacı olan konaklama, tıbbi teknoloji, kontrol muayeneleri-izleme, rehabilitasyon, mediko-sosyal hizmetler, acil hizmetler konusunda mobil hizmet ekipleri, evde bakım-ev hastane hizmetleri, tele-tıp hizmetleri, otel hastane veya hastane otelleri, gibi çeşitli derecelerde birleştirme/ayırıştırma uygulamaları düzenlemek mümkündür. Bu tür düzenlemeler için kamu hastaneleri ile birinci basamak kuruluşları, özel sağlık kuruluşları arasında iş birliğini ve iletişimi sağlayacak, aracı rolünü üstlenecek networkler, platformlar kurulabilmektedir. Bu sayede sunulan hizmetlerin sürekliliği, tutarlılığı ve verimliliği sağlanmış olmaktadır.

Sonuç olarak, ölüm nedeni ve hastalık yükü oluşturma açısından tüm dünyada ilk sıralarda yer alan Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar konusunda mevcut sağlık hizmetleri sunum ve finansman modelleri yeterli olmayıp yeni örgütlenme modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların kontrol ve yönetimi için sosyal hizmetleri, evde bakım hizmetlerini de kapsayan güçlü bir birinci basamak sağlık örgütlenmesine, basamaklar arasında iyi işleyen sevk ve koordinasyon mekanizmalarına, iyi bir enformasyon alt yapısı ile iyi planlanmış bir enformasyon paylaşımına, evrensel kapsayıcılığı olan bir sağlık güvence sistemine ve mutlaka kamusal denetim sorumluluğuna gerek olduğu anlaşılmaktadır. Mevcut sistemler içerisinde birinci basamak önemli bir role sahip olmakla birlikte bu basamakta yer alması gereken pratisyen hekimlerin, aile hekimlerinin bu işi istisnalar dışında zorunlu olmadıkça yapmak istemedikleri ve ilk fırsatta uzmanlaşmaya çalıştıkları bilinmektedir. Bu nedenle birinci basamakta hizmet sunacak insan gücünün ve rolünün yeniden tanımlanması, şekillendirilmesi gerekmektedir. BOH yönetim sistemlerinde hizmetlerin kaliteli, kolay erişilir ve iyi koordine edilmiş olmalarının yanı sıra tarafların çıkar çatışmalarının engellenmesi en önemli konudur. Hastaların ihtiyaç duydukları hizmetleri sürekli, tutarlı ve en uygun bedel karşılığında alması; hizmet sunucuların en kaliteli hizmeti hatasız ve doğru biçimde sunarken bedelini makul miktarlarda alıyor olması; sigorta kuruluşlarının riskleri en doğru şekilde hesaplayıp, en uygun hizmet sunucuları seçerek aracılık etmesi konularında bir

denge oluşturulması gerekmektedir. Tüm bunların başarılması ve gerçekçi hastalık yönetim politikalarının yürütülebilmesi için her düzeyde gelişmiş yönetim becerilerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1) IEA. *A Dictionary of Epidemiology*. Altıncı baskı, International Epidemiological Association, Miquel Porta (ed.); Sander Greenland, Miguel Hernán, Isabel dos Santos Silva, John M. Last ve Andrea Burdun.
- 2) <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm> (Erişim Tarihi: 23.04.2019)
- 3) Huard P. *The Management of Chronic Diseases Organizational Innovation and Efficiency* Wiley, 2018: s.3.
- 4) WHO (World Health Organization). *Alwan A. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- 5) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (Erişim Tarihi: 25.04.2019)
- 6) GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. *Global, Regional, and National Disability-adjusted Life Years (DALYs) for 359 Diseases and Injuries and Healthy Life Expectancy (HALE) for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *The Lancet* 2018;392:1859–922.
- 7) <https://www.who.int/hcds/introduction/en/> (Erişim Tarihi: 23.04.2019)
- 8) Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. *Epidemiology of Multimorbidity and Implications for Health Care, Research, and Medical Education: A Cross-sectional Study*. *Lancet* 2012; 380: 37–43.
- 9) McLean G, Gunn J, Wyke S, Guthrie B, Watt GC, vd. *The Influence of Socioeconomic Deprivation on Multimorbidity at Different Ages: A Cross-sectional Study*. *Br J Gen Pract* 2014; 64: 440–447.
- 10) Australian Institute of Health and Welfare. *Chronic Diseases*. 2015. <http://www.aihw.gov.au/chronic-diseases/>. (Erişim Tarihi: 15.05.2019).
- 11) Bahler C, Huber CA, Brungger B, Reich O. *Multimorbidity, Health Care Utilization and Costs in an Elderly Community-dwelling Population: A Claims Data Based Observational Study*. *BMC Health Serv Res* 2015;15: 23.
- 12) Aydede SK, Rasali D, Osei W, Hunt T. *Multimorbidity and Health-Related Quality of Life among Older Adults*. *J Gerontol Geriatr Res* 2017; 6: 388.
- 13) Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle JV. *New Horizons in Multimorbidity in Older Adults*. *Age and Ageing* 2017; 46: 882–888.
- 14) St John PD, Suzanne L, Tyas SL, Menec V, Tate R, Griffith L. *Multimorbidity Predicts Functional Decline in Community-dwelling Older Adults: Prospective Cohort Study*. *Canadian Family Physician* 2019; 65: e56–e63.
- 15) WHO (World Health Organization). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. WHO, 2014 Geneva.
- 16) WHO (World Health Organization). *Noncommunicable Diseases Progress Monitor, 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 17) Nolte E, McKee M. *Integration and Chronic Care: A Review*. In: Nolte E, McKee M, eds. *Caring for People with Chronic Conditions: A Health System Perspective*. Maidenhead, Open University Press 2008: 64–91.
- 18) Nolte E, Knai C, Saltman RB (eds). *Assessing Chronic Disease Management in European Health Systems: Concepts and Approaches*. European Observatory on Health Systems and Policies, World Health Organization 2014:9-12.
- 19) Bodenheimer T. *Disease Management: promises and Pitfalls*. *New England Journal of Medicine* 1999; 340(15): 1202–1205.
- 20) http://www.carecontinuum.org/dm_definition.asp (Erişim Tarihi: 06.04.2019)
- 21) Ovretveit J. *Does Improving Quality Save Money? A Review of Evidence of Which Improvements to Quality Reduce Costs to Health Service Providers*. Londra, Health Foundation, 2009.

Kronik hastalıkların kavşak noktası: enflamasyon

Prof. Dr. Gürkan Öztürk



1968 yılında Karabük'te doğdu. İlk ve ortaöğrenimini burada tamamladı. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Üniversite yıllarında çeşitli dergilerde popüler bilim yazarlığı yaptı. 1995-1999 yılları arasında King's College'da fizyoloji doktorası yaptı. 1999-2010 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve REMER Müdürü olarak görevini sürdürmektedir.

Enflamasyon, diğer adıyla yangı, vücudun zararlı etkenlere karşı verdiği cevapların bütünüdür. Beş ana bulgusu olan ağrı, sıcaklık, kızarma, şişme ve fonksiyon kaybı çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Klasik olarak patojenlerin ve yaralanmaların başlattığı bu reaksiyonun aslında pek çok kronik hastalığın gelişiminde değişik seviyelerde etki ettiği yaklaşık on beş yıldır bilinmektedir. Bugün için literatürde kardiyovasküler hastalıklardan psikiyatrik bozukluklara kadar çok geniş bir yelpazede enflamasyonun rol oynadığına dair kanıtlar yer almaktadır. Enflamatuvar süreçlerin daha iyi anlaşılmasıyla bu kavramın kapsamı genişlemekte ve sürekli olarak yeni oyuncuların varlığı ortaya konmaktadır. Özellikle beslenme ve yaşam tarzı etmenlerinin bu oyuncular üzerinden süregelen bir enflamatuvar hal oluşturmasıyla kronik hastalıkları anlayışımız bu yönde her geçen gün evrilmektedir.

Enflamasyona geleneksel anlayışın dışında bakış 2004 yılında bazı kanser genlerinin enflamasyonda da rol oynadığının anlaşılmasıyla gündeme gelmiştir. Bunu başka kanserlerde gösterilen diğer benzerlikler izlemiştir. Örneğin mikrobiyal enfeksiyonlarda immün sistemi harekete geçiren TLR4 gen aktivasyonunun aynı zamanda kolon kanseri için de bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. TLR4'ün bağırsaklarda bulunan bakterilere de reaksiyon vermesi, "beslenme tarzı -

bağırsak - (bozuk) mikrobiyota - kronik enflamasyon - kolon kanseri" gibi önemli bir ilişkiler zincirini ortaya çıkarmıştır. Ardından aslında tümör oluşumunun her safhasında enflamasyonun oluşturduğu reaktif oksijen türevlerinin DNA hasarına yol açtığı, sürekli hasarlanan ve tamir edilen dokunun kanser dönüşümü için uygun bir ortam oluşturduğu ve örneğin sigaraya bağlı kanserlerde eşlik eden kronik enflamasyonun çok belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca enflamasyonla ilgili salgıların tümör hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiği bulunmuştur. Bugün kronik obstrüktif akciğer hastalığının akciğer, kolitin kolon, gastritin mide, pankreatitin pankreas ve prostatitin prostat kanseriyle kuvvetli ilişkileri olduğu bilinmektedir.

Kanser dışındaki kronik hastalıklarda da enflamatuvar süreçlerin etkin olduğu görülmektedir. Örneğin yardımcı T hücreleri aracılığıyla olan enflamasyonun pankreas beta adacık hücre bozukluğu ve kronik pankreatite neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan mikrobiyota bozukluğuna bağlı kronik enflamasyonun dolaylı bir mekanizma ile tip II diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve hatta Parkinson hastalığının oluşumunda etkili olduğu savunulmaktadır. Öte yandan sinir sisteminin diğer dejeneratif hastalıklarının da patolojik protein birikimiyle eş zamanlı enflamatuvar süreçlerle ilerlediği düşünülmektedir. Alzheimer ve motor nöron hastalıkları (ALS) bu bağlamda

en öne çıkan iki kronik nörodejeneratif süreçtir. Daha iddialı bir hipotez, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların gelişim sürecinde de enflamasyonun önemli bir yeri olabileceğini savunmaktadır.

Kronik hastalıkların bir kısmında, özellikle korener arter hastalığı ve kalp damar hastalıkları gibi bir grup hastalıkta metabolik sebepler öne çıkmaktadır. Bu bağlamda çok önemli bir risk faktörü plazma kolesterol ve diğer yağ seviyelerinin yüksek olmasıdır. Bu "lipid" hipotezi son çeyrek asırda yağ seviyelerinin düşürülerek kronik hastalık risklerinin azaltılması yaklaşımını hakim kılmıştır. Ancak yüksek yağ seviyelerinin moleküler seviyede mekanistik olarak kronik hastalıklara nasıl götürdüğü net olarak anlaşılamamışken benzer plazma lipid profiline sahip toplumlar arasında gözlenen hastalık insidans farklılıkları da izahsız kalmıştır. Öte yandan son yıllarda konuya enflamatuvar bir açıklama getirme eğilimi artmıştır. Buna göre immün sistem yüksek lipid seviyesiyle aktive olmakta ve ortadan kaldırmak üzere bu fazlalık materyali endotel altı bölgeye taşımaktadır. Böylece buralarda başlayan kronik enflamatuvar süreçler bir yandan ateroskleroz gibi doku bozukluklarına nedene olurken bir taraftan da lipidlerin daha kolay okside olarak zararlı formlara dönüşmelerini hızlandırmaktadır.

Kronik enflamasyonun yıkıcı etkilerine aracılık eden pek çok hücre salı bulunmaktadır. Bunların içinde interlökin-6,



tümör nekroz faktörü, c-reaktif protein, tip I interferonlar, yapışma molekülleri, kemokinler ve platelet aktive edici faktör (PAF) önde gelenler arasındadır. PAF, fosfolipid yapısında bir moleküldür ve bu özelliği ile reseptörüne bağlanarak sinyalleme yapabilmesi oldukça sıra dışı bir mekanizma olarak kabul edilebilir. Fizyolojik şartlar altında kan dolaşımının ve basıncının düzenlenmesi, pıhtılaşma reaksiyonları, glikojen yıkımı, beyin fonksiyonları, üreme, fetüs implantasyonu, akciğer maturasyonu ve ekzokrin salgı bezleri üzerinde etkileri vardır. Kontrolsüz kronik enflamatuvar süreçlerde PAF'ın çok sayıda pozitif geri besleme kısır döngüsü ile enflamatuvar reaksiyonları büyüttüğü gösterilmiştir. Bu noktada beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzının PAF'ı ve diğer enflamatuvar oyuncuları doğrudan ve dolaylı etkilediği görülmektedir. Örneğin akdeniz diyeti PAF seviyelerini düşürmektedir.

Kronik enflamasyonun sadece kronik hastalıkların ortaya çıkmasında değil, aynı zamanda yaşlanmanın da altında yatan etken olduğunu savunan araştırmalar bulunmaktadır. Buna göre yaşlanmayla birlikte başta NF-kappaB olmak üzere pro enflamatuvar moleküller daha kolay aktive olur hale gelmekte

ve aynı zamanda immün sistemin enflamatuvar salgı faaliyeti artış yönünde bir bozulma göstermektedir; diğer tüm doku ve organlarda gözlenen yaşlılığa bağlı bozukluklar bu şekilde ortaya çıkmaktadır.

Çeşitli baharat ve doğal bileşiklerin kronik hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerinin anti enflamatuvar etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında yaşam tarzı ve beslenme tercihlerinin enflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerin anlaşılmasının kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkin yaklaşımlar getirebileceği görülmektedir.

Kaynaklar

- Bessac, A., Cani, P.D., Meunier, E., Dietrich, G. & Knauf, C. (2018) Inflammation and Gut-Brain Axis During Type 2 Diabetes: Focus on the Crosstalk Between Intestinal Immune Cells and Enteric Nervous System. *Front Neurosci*, 12, 725.
- Bisht, K., Sharma, K. & Tremblay, M.E. (2018) Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress*, 9, 9-21.
- Chung, H.Y., Kim, D.H., Lee, E.K., Chung, K.W., Chung, S., Lee, B., Seo, A.Y., Chung, J.H., Jung, Y.S., Im, E., Lee, J., Kim, N.D., Choi, Y.J., Im, D.S. & Yu, B.P. (2019) Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the

Senoinflammation Concept. *Aging Dis*, 10, 367-382.

Fukata, M., Chen, A., Vamadevan, A.S., Cohen, J., Breglio, K., Krishnareddy, S., Hsu, D., Xu, R., Harpaz, N., Dannenberg, A.J., Subbaramaiah, K., Cooper, H.S., Itzkowitz, S.H. & Abreu, M.T. (2007) Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology*, 133, 1869-1881.

Hunter, P. (2012) The inflammation theory of disease. The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO reports*, 13, 968-970.

Kunnumakkara, A.B., Sailo, B.L., Banik, K., Harsha, C., Prasad, S., Gupta, S.C., Bharti, A.C. & Aggarwal, B.B. (2018) Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *Journal of translational medicine*, 16, 14.

Liu, J., Yang, G., Thompson-Lanza, J.A., Glassman, A., Hayes, K., Patterson, A., Marquez, R.T., Auersperg, N., Yu, Y., Hahn, W.C., Mills, G.B. & Bast, R.C., Jr. (2004) A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res*, 64, 1655-1663.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436-444.

Nettis, M.A., Pariante, C.M. & Mondelli, V. (2019) Early-Life Adversity, Systemic Inflammation and Comorbid Physical and Psychiatric Illnesses of Adult Life. *Curr Top Behav Neurosci*.

Takahashi, H., Ogata, H., Nishigaki, R., Broide, D.H. & Karin, M. (2010) Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. *Cancer cell*, 17, 89-97.

Tsoupras, A., Lordan, R. & Zabetakis, I. (2018) Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients*, 10.

Tip 2 diyabette paradigma değişimi

Dr. Havva Keskin



İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 1999 yılında mezun oldu. 2007 yılında Ankara Üniversitesi Hastanesinde iç hastalıkları uzmanlığını tamamladı. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Kanseri Epidemiyolojisi ve Genetiği, Metabolik Epidemiyoloji Bölümünde 2015-2017 yılları arasında konuk araştırmacı ve yardımcı asistan olarak çalıştı. Halen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde çalışmalarına devam etmektedir.

Prof. Dr. Mustafa Kanat



1996 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2003-2010 arasında İzzet Baysal Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalıştı. 2010-2012 yıllarında Amerika'nın önde gelen diyabet merkezlerinden Texas Üniversitesi San Antonio Sağlık Bilimleri Merkezinde diyabet ve metabolizma fellowship programını tamamladı. 2012- 2015 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalıştı. 2015 yılından beri İstanbul Medeniyet Üniversitesinde İç Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışan Dr. Kanat, çalışmalarına Diyabet Araştırmaları Merkezi'nde (DIMER) devam etmektedir.

Tip 2 diyabet (T2DM) genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabete eşlik eden hipergliseminin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak ortaya çıkan mikrovasküler (retinopati, nefropati veya nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ya da serebro vasküler hastalık) komplikasyonlar ciddi derecede morbidite ve mortalite kaynağıdır. Diyabetik bireylerin yaşamları boyunca %30-45'inde bir ya da daha fazla mikrovasküler komplikasyon gelişmektedir.

Kardiyovasküler olaylar ise diyabetiklerin dörtte üçünün ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonlar daha prediyabet olarak isimlendirilen diyabete geçiş sürecinde (Prediyabet=açlık kan şekeri 100-125 mg/dl ve/veya 75 g. glikoz yüklemesi sonucu 2. saat 140-199 mg/dl ve/veya HbA1c=%5.7-%6.4) başlamaktadır. Öyle ki henüz prediyabet döneminde mikrovasküler komplikasyonlar yaklaşık %5-10 oranında gelişmekte iken makrovasküler olaylardan ölüm riski de prediyabetiklerde 2 kat fazladır (1, 2). Bunlara ilave olarak diyabet sağlık bütçesine ciddi bir yük getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) diyabetin bir yıllık maliyeti 245 milyar

dolar gibi devasa bir rakama tekabül etmektedir. Bu rakam ABD'nin yıllık sağlık harcamasının neredeyse beşte birinden fazladır (3). Türkiye'de ise yıllık sağlık harcaması yaklaşık olarak 50 milyar TL olarak gerçekleşmektedir ve bunun %23'ü diyabet ve ilişkili komplikasyonlara harcanmaktadır.

Son iki dekatta tüm dünyada epidemik boyutlarda artan T2DM prevalansı Türkiye'de de ciddi derecede artış göstermiştir. Epidemiyolojik veriler Türkiye'deki diyabet prevalansının son 12 yıl içerisinde 2 katına çıkarak yaklaşık olarak %14'lere yükseldiğini göstermektedir. Prediyabet prevalansı ise %30'ları aşmıştır (Tablo 1). Yani ülkemizde neredeyse iki kişiden biri ya diyabetik ya da prediyabetiktir (4,5).

Tablo 1: Türkiye'de 20 Yaş ve Üzerinde T2DM, IFG, IGT, CGI ve Total Prediyabet Prevalansı

	Erkek	Kadın	Toplam
Diyabet (%)	12.4	14.6	13.7
IFG(%)	15	14.7	14.5
IGT (%)	5.8	9.2	7.9
CGI (%)	5.6	9.6	8
Toplam Prediyabet	26.4	33.5	30.4

IFG: Bozulmuş açlık kan şekeri, **IGT:** Bozulmuş glikoz toleransı, **CGI:** Kombine glikoz intoleransı.

Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri

Glikoz homeostazının normal şekilde devam etmesi için birincisi pankreatik beta hücrelerin yeterli insülin sekresyon kapasitelerine sahip olmaları (normal beta hücre fonksiyonu), ikincisi periferik dokuların da bu insüline yanıt verecek hassasiyette (normal periferik insülin duyarlılığı) olmaları gerekir (6). İnsülin direncini arttıran veya beta hücre disfonksiyonuna yol açan genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi diyabete yol açmaktadır (7). Sedarer yaşam şekli ve obezite genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabete eğilim yaratan ana çevresel faktörlerdir. Bu obezite ve sedanter yaşam şekli zamanla beraberinde insülin direncini getirmektedir. İnsülin direnci ise diyabete gidişte görülen ilk metabolik bozukluktur (8). İnsülin direncindeki artışı kompanse etmek üzere beta hücresi insülin sekresyonunu artırarak bir süreliğine normoglisemiye sürdürür. Genetik yatkınlığı olan bireylerde beta hücresi zaman içerisinde bu kompensatuvar hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalır ve glikoz homeostazı buna bağlı olarak bozulmaya başlar. Başlangıçta glikoz tolerans testinde bozulma (IGT) olarak karşımıza çıkan bu tablo zamanla diyabete ilerler (9, 10). Bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde diyabetin iki majör defektinden biri olan insülin direnci diyabetik bireylerdekine benzer şekilde maksimum düzeylere

erişmiş durumdadır. Bu bireylerde beta hücre disfonksiyonu da %50'yi aşmıştır. Beta hücre disfonksiyonundaki bozulma %80'lere eriştiğinde ise aşikâr diyabet gelişmektedir (8, 9). Epidemiyolojik veriler IGT'li bireylerin yarısının diyabete ilerlediğini göstermektedir. Normal glikoz toleranslı (NGT) bireylerle mukayese edildiğinde IGT'den diyabete ilerleme riski yıllık bazda 4-5 kat daha fazladır (11). Tüm bunlar göz önüne alındığında, IGT gibi diyabet gelişimi açısından yüksek riskli durumlarda diyabete gidişini yavaşlatmanın ve/veya durdurmanın yolu insülin direncini hafifletmek ve/veya beta hücre fonksiyonunu korumaktan geçmektedir. İnsülin direncini azaltan ve/veya beta hücre fonksiyonunu düzeltten tedavilerin IGT'li bireylerde T2DM gelişimini azaltması ve/veya geciktirmesi öngörülebilir.

IGT'li Bireylerde Mikrovasküler Komplikasyon Riski

T2DM'lerde mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati, nöropati) riski HbA1c düzeyindeki artışla ilişkili olarak artmaktadır (12). Yapılan çalışmalar mikrovasküler komplikasyonların henüz bozulmuş glikoz toleransı döneminde (IGT'de) gelişmeye başladığını göstermektedir. Amerikan Diyabet Prevansiyon çalışmasında (US DPP) IGT'li bireylerin %7,9'unda daha çalışmaya alınma aşamasında bile diyabetik retinopati tespit edilmiştir (13). Diyabetik retinopati prevalansı T2DM'e progrese olan bireylerde hâlâ IGT olarak kalan bireylere göre anlamlı derecede artmıştır (12,6 vs 7,9) (13). Diğer klinik çalışmalarda da IGT'li bireylerdeki diyabetik retinopati prevalansı %2,5 ile %11 arasında bildirilmektedir (14 - 20). Ayrıca, diyabetik nefropati ve nöropatinin de retinopati gibi henüz IGT aşamasında gelişmeye başladığını gösterilmiştir (21 - 30). Çalışmalar IGT aşamasındaki bireylerin %8 ile 10'unun mikroalbuminüri veya makroalbuminüri ile seyrettiğini göstermektedir (21, 23, 24). DREAM çalışmasında IGT'li bireylerdeki mikroalbuminüri oranı %15 civarında bulunmuştur (24). Benzer şekilde bu bireylerdeki otonomik diyabetik nöropati oranı da %10-15 arasındadır (25 - 31). Bu sonuçlar şunları göstermektedir: i) Hiperglisemi IGT düzeylerinde bile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlara (retinopati, mikroalbuminüri ve nöropati) yol açmaktadır. ii) IGT'li bireylerdeki mikrovasküler komplikasyonların prevalansı zamanla artmaktadır. iii) IGT'den T2DM'e progresyon bu komplikasyonları daha da arttırmaktadır.

Diyabet Prevansiyon (Önleme) Çalışmaları

Tüm dünyada epidemik boyutlarda artan diyabet prevalansı, diyabet tedavisinin çıkardığı yüksek maliyet ve diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlama oranlarının gelişmiş ülkelerde bile %50'yi aşamaması nedeniyle diyabet alanındaki en sıcak tartışmalar diyabetin önlenip-önlenemeyeceği ve bu konuda neler yapılabileceği üzerine odaklanmıştır.

Kilo kaybı ve fiziksel aktivitede artış tüm vücut insülin direncinde azalmayla sonuçlanmaktadır (32,33). Çok sayıdaki çalışma kilo kaybı ve egzersizi içeren yaşam şekli değişikliğinin IGT'li bireylerde insülin duyarlılığında iyileşme sağlayıp T2DM gelişme riskini azalttığını göstermiştir (34-36). Bu konuda en önemli çalışmalardan biri olan US DPP çalışmasında orta derece kilo kaybı (%7) ile birlikte günlük fiziksel aktivite artışı (günlük 30 dk/haftada 5 gün) tüm vücut insülin duyarlılığında artma ve IGT'den diyabete progresyonda %58 oranında azalmayla sonuçlanmıştır (37). Bu çalışma aynı zamanda metformin ile sağlanan insülin duyarlılığında artışın IGT'li bireylerde T2DM gelişimini azalttığını göstermiştir. Günlük 1700 mg metformin tedavisi 3 yıl sonunda IGT'den T2DM gelişimini %31 oranında azaltmıştır (37).

Glitazon grubu ilaçlar da güçlü insülin duyarılaştırıcı ilaçlardır (38 - 40). Metabolik çalışmalar, pioglitazon ve diğer tiazolidinedionların PPAR gama reseptör aracılığı ile kas/karaciğer/adiposit insülin duyarlılığında düzelme sağladığını göstermiştir (38 - 40). Tiazolidinedionlarla sağlanan insülin duyarlılığındaki artış hem T2DM'lerde hem de IGT'li bireylerde progresif beta hücre disfonksiyonunu azaltmaktadır. Tiazolidinedion grubu

ilaçlarla yapılan geniş katımlı prospektif randomize klinik çalışmalarda IGT'den T2DM'a progresyonda dramatik bir azalma gözlenmiştir (41 - 49). Rosiglitazonun kullanıldığı DREAM çalışmasında predi-yabetiklerde (IGT) T2DM gelişimi %62 oranında azalmıştır (50). Pioglitazonun kullanıldığı ACT NOW çalışmasında IGT'li bireylerde T2DM gelişimi %72 oranında azalmayla sonuçlanmıştır (47). Düşük doz kombinasyon tedavisi içeren (1000 mg metformin + 4 mg rosiglitazon) CANOE çalışmasında IGT'li bireylerde T2DM gelişimi %66 oranında azalmıştır (51).

Tüm bu çalışmalardan net olarak çıkan mesajlar şu şekilde özetlenebilir:

- İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu üzerine etkili yaşam şekli değişikliği (kilo kaybı ve fiziksel aktivitede artış) diyabetin önlenmesinde son derece etkilidir ama yaşam şeklinin ömür boyu sürdürülebilirliği oldukça zordur.
- Farmakolojik tedaviler içerisinde metforminin diyabet prevansiyonu üzerine etkisi son derece sınırlıdır (%31) ve bu etkinin yarısı ilacın kan şekerini düşürücü etkiden kaynaklanan maskelemeye bağlıdır ve ilaç kesildikten sonra sonlanmaktadır (52).
- Diyabet gelişiminde en önemli saç ayakları olan insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu üzerine en etkili ilaçlar olarak glitazonların (pioglitazon, rosiglitazon) diyabet prevansiyonunda son derece başarılı olduğunu yapılan randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar net olarak ortaya koymaktadır (41 - 51).

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Ufuklar

T2DM patofizyolojisinin özellikle son 2 dekatta çok daha iyi anlaşılması ile diyabetin sanıldığından daha kompleks

Tablo 2: Prediyabetiklerde Farmakoterapi ile Yapılan Diyabet Prevansiyon Çalışmaları ve Başarı Oranları (Relatif Risk Azaltma Oranları)

Çalışma	Olgu sayısı	İlaç	Süre (yıl)	DM gelişme riski (%/yıl)	Relatif Risk azalması (%)
IDPP	269	Metformin	2.5	18.3	26
DPP	2151	Metformin	2.8	11.0	31
DPP	1172	Troglitazone	0.9	11.0	75
TRIPOD	236	Troglitazone	2.5	12.1	55
DREAM	5269	Rosiglitazone	3.0	6.5	60
ACT NOW	600	Pioglitazone	3.0	7.6	72
CANOE	207	Rosi+Metfo.	3.0	10	66
STOP-NIDDM	1368	Acarbose	3.2	8.1	25
JAPANESE	1780	Voglibose	2.8	6.2	40
XENDOS	3305	Orlistat	4.0	2.2	37

bir hastalık olduğu gerçeğiyle karşılaştık. Yapılan çalışmalar insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna eşlik eden diğer fizyopatolojik faktörlerinde diyabet gelişiminde santral rol oynadığını ortaya koymaktadır. İncretin defekti/direnci (GIP; glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid, GLP-1; glukagon benzeri peptid-1), glukagon düzeylerindeki yükselme, böbreklerden glikoz reabsorbsiyonunda artış T2DM gelişiminde glikoz intoleransına katkıda bulunan başlıca unsurlardır. Tüm bu major patofizyolojik süreçler (insülin direnci-yağ/kas/karaciğer/santral sinir sistemi, inkretin defekti, glukagon yüksekliği, beta hücre disfonksiyonu ve renal tübüler absorbsiyonda artış) “Uğursuz Sekizli” olarak da çevirebileceğimiz “Ominous Octet” olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1). Modern T2DM tedavisi ve gelişiminde bozulan bu patofizyolojik süreçlerin yani Ominous Octet’in kontrol altına alınması, durdurulması ve mümkünse geriletmesi esasına dayanmaktadır (6, 53, 54).

Modern Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Paradigmalar

1. β Hücre disfonksiyonuna yol açan ana unsur insülin direnci olup tedavinin esası insülin direncinin kontrol altına alınmasını içerir. Bu nedenle diyabet tedavisinde insülin direncine etkili ilaçların (metformin/pioglitazon) kontrendikasyon olmadığı müddetçe kullanılması son derece önemlidir.

2. Diyabet tedavisinde temel amaç basitçe HbA1c’yi düşürmekten ibaret değildir. Bozulan tüm patofizyolojik süreçleri (ominous octet) kontrol eden ilaçların birlikte kombinasyon halinde kullanılması esastır. Ominous Octet üzerine en etkili ilaç GLP-1 reseptör agonist tedavidir. Bozulan sekiz fizyopatolojik sürecin en az 5 tanesi üzerine etkilidir (5/8). Bu süreçler üzerine diğer çok güçlü etkisi olan bir ajan da pioglitazondur (4/8). T2DM tedavisinde çok yaygın kullanılan sülfonilüre, metformin, DPP-4 inhibitörleri, glinidler gibi oral antidiyabetik ilaçların patofizyoloji üzerine etkileri çok sınırlıdır ve bu nedenle bu grup ilaçların sürdürülebilir HbA1c düşürücü etkileri yoktur.

3. Henüz tanı anında bile %80'lere ulaşan β hücre disfonksiyonu zaman içerisinde ilerler ve kritik eşğin altına inildiğinde (C-peptid<1ng/ml) diyabet hastası insüline bağımlı hale gelir. Bundan dolayı diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların mutlaka β hücre fonksiyonu üzerine koruyucu etkisi olmalıdır. Yapılan çalışmalar sadece 2 grup ilacın beta hücre

fonksiyonu üzerine etkili olduğunu ortaya koymaktadır (GLP-1 reseptör agonistler ve pioglitazon).

4. Hipoglisemi diyabet tedavisinde ana kısıtlayıcı yan etkilerden biridir. Mümkün olduğunca hipoglisemi yapıcı ajanlardan kaçınılmalıdır. Hipoglisemi yapma potansiyeli düşük ilaçlar içerisinde metformin, pioglitazon, GLP-1 reseptör agonist tedavi, DPP-4 inhibitörleri sayılabilir.

5. Diyabet hastalarının %75’i makrovasküler komplikasyonlardan (kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar) ölmektedir. Bundan dolayı tedavide kullanılacak ilaçların kardiyovasküler açıdan da olumlu etkilerinin olması arzulanmaktadır. Bu konu belki de T2DM tedavisinde en kritik konulardan bir tanesidir. Bu nedenledir ki Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2019 Diyabet Tedavi Kılavuzunda bu konuyu diyabet tedavisinin ana belirleyicisi olarak konumlandırmıştır. Randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar en az 3 grup ilacın kardiyovasküler açıdan olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. ProACTIVE, CHICAGO ve PERISCOPE çalışmaları pioglitazonun diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları azalttığını ortaya koymuştur (55 - 57) Pioglitazonun non-diyabetiklerde (IRIS) bile serebrovasküler olaylar üzerine etkisi anlamlı derecede olumlu bulunmuştur (58). Özellikle kalp yetmezliği olan diyabetiklerde SGLT2 inhibitörlerinin de kardiyovasküler açıdan çok ciddi olumlu etkileri EMPA-REG, CANVAS, DECLARE çalışmaları ile gösterilmiştir (59-61). Kardiyovasküler açıdan olumlu etkileri gösterilmiş bir diğer ilaç grubu ise GLP-1 reseptör agonist ilaçlardır. LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, EXCEL gibi randomize prospektif çalışmalar bu grup ilaçların muhtemelen sınıf etkisine bağlı olarak diyabetik bireylerde kardiyovasküler olayları azalttığını göstermiştir (59 - 62). Tüm bu klinik çalışmalardan sonra diyabet hastalarında özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalık söz konusu ise öncelikle bu grup ilaçların tedaviye eklenmeleri son derece önem arz etmektedir.

6. Diyabet hastalarının çoğunluğu fazla kilolu ya da obezdir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo üzerine etkisi olumlu ya da en azından nötral olmalıdır. Özellikle GLP-1 reseptör agonist tedavi ve SGLT2 inhibitörleri kilo verdirici ilaçlar olup obez diyabetiklerde ön planda tercih edilmelidirler.

7. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar son derece güvenli ve ekonomik olmalıdır.

Özet olarak vurgulamak gerekirse T2DM

tedavisinde yeni paradigma olarak fizyopatolojik tedavi yaklaşımları esastır. İnsülin direncine etkili antidiyabetik tedaviye (pioglitazon + metformin) GLP-1 reseptör agonist tedavi ve/veya SGLT2 inhibitörlerinin eklenmesi en rasyonel tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

- 1) Kanat M., Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Treatment of Prediabetes. World J Diabetes. 2015; 6(12): 1207-1222.
- 2) Abdul-Ghani M.A., Kanat M., DeFronzo R.A., Treatment of Prediabetes. Bergman M(eds). Global Health Perspectives in Prediabetes and Diabetes Prevention. NJ,World Scientific Publishing Co. 2014; 75-107.
- 3) American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013; 36(4): 1033-1046.
- 4) Satman I., Yılmaz T., Sengul A., Salman S., Salman F., Uygur S., vd., Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9): 1551-1556.
- 5) Satman I., Omer B., Tutuncu Y., Kalaca S., Gedik S., Dincçag N., vd., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology. 2013; 28(2): 169-180.
- 6) DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes. 2009; 58: 773-795.
- 7) DeFronzo R.A., Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes. 1997; 5: 177-269.
- 8) Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Pathophysiology of prediabetes. CurrDiab Rep. 2009; 9: 193-9.
- 9) Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C., Richardson D., and DeFronzo R.A., Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). Diabetes. 2006; 55: 1430-5.
- 10) Kanat M., Winnier D., Norton L., vd., The relationship between beta cell function and glycated hemoglobin: Result from the veterans administration genetic epidemiology study. Diabetes Care. 2011; 34(4):1006-1010.
- 11) Gerstein H.C., Santaguida P., Raina P., Morrison K.M., Balion C., Hunt D., Yazdi H., Booker L., Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 78 :305-12.
- 12) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837- 853.
- 13) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet Med. 2007; 24: 137-44.
- 14) Wong T.Y., Klein R., Amirul Islam F.M., Cotch M.F., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Sharrett A.R., Three-year incidence and cumulative prevalence of retinopathy: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Ophthalmol. 2007; 143: 970-6.
- 15) Tapp R.J., Tikellis G., Wong T.Y., Harper C.A., Zimmet P.Z., Shaw J.E., Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: Results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetes Care. 2008; 31: 1349-54.
- 16) Pang C., Jia L., Jiang S., Liu W., Hou X., Zuo

- Y., Gu H., Bao Y., Wu Q., Xiang K., Gao X., Jia W., Determination of Diabetic Retinopathy Prevalence and Associated Risk Factors in Chinese Diabetic and Prediabetic Subjects: Shanghai Diabetic Complications Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28: 276-83.
- 17) Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Kayama T., Yamashita H., Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes ObesMetab.* 2008; 10: 514-515.
- 18) Tyrberg M., Melander A., Lövestam-Adrian M., Lindblad U., Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose: the NANSY-Eye baseline report. *Diabetes ObesMetab.* 2008; 10: 646-651.
- 19) van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D., Polak B.C., Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: The hoom study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1320-5.
- 20) Munch I.C., Larsen M., Kessel L., Borch-Johnsen K., Lund-Andersen H., Glumer C., Cumulative glycaemia and microangiopathy in subjects with impaired glucose regulation in the Inter99 study. *Diabetes Res ClinPract.* 2011; 91: 226-32.
- 21) Bryson C.L., Ross H.J., Boyko E.J., Young B.A., Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 720-6.
- 22) Nelson R.G., Kunzelman C.L., Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H., Knowler W.C., Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia.* 1989; 32: 870-6.
- 23) Player M.S., Diaz V.A., Mainous A.G., Gregorie S.H., Knoll M.E., Everett C.J., Ethnic differences in the relationship of prediabetes with the presence of target-organ disease. *Diabetes Metab.* 2011; 37: 403-9.
- 24) Dagenais G.R., Gerstein H.C., Holman R., Budaj A., Escalante A., Hedner T., Keltai M., Lonn E., McFarlane S., McQueen M., Teo K., Sheridan P., Bosch J., Pogue J., Yusuf S., Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the DREAM trial. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1007-14.
- 2) Papanas N., Vinik A.I., Ziegler D., Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 682-90.
- 26) Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A., KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008; 31: 464-469.
- 27) deNeeling J.N., Beks P.J., Bertelsmann F.W., Heine R.J., Bouter L.M., Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoom study. *Diabet Med.* 1996; 13: 960-966.
- 28) Perciaccante A., Fiorentini A., Paris A., Serra P., Tubani L., Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2006; 6: 19.
- 29) Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J., Bertelsmann F.W., Kostense P.J., Stehouwer C.D., Heine R.J., Nijpels G., Heethaar R.M., Bouter L.M., Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoom Study. *Diabetologia.* 2000; 43: 561-570.
- 30) Wu J.S., Yang Y.C., Lin T.S., Huang Y.H., Chen J.J., Lu F.H., Wu C.H., Chang C.J., Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3885-3889.
- 31) Nelson R.G., Kunzelman C.L., Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H., Knowler W.C., Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia.* 1989; 32:870-6.
- 32) Reaven G.M., Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
- 33) Haffner S.M., Stern M.P., Mitchell B.D., Hazuda H.P., Patterson J.K., Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes.*1990; 39: 283-288.
- 34) Kriska A.M., LaPorte R.E., Pettitt D.J., Charles M.A., Nelson R.G., Kuller L.H., Bennett P.H., Knowler W.C., The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetologia.*1993; 36: 863-869.
- 35) Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M., Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.*1986; 35: 990-998.
- 36) Lim E.L., Hollingsworth K.G., Aribisala B.S., Chen M.J., Mathers J.C., Taylor R., Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* 2011; 54: 2506-2514.
- 37) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002; 25(12): 2165-71.
- 38) Yki-Jarvinen H., Thiazolidinediones, *New Engl J Med.* 2004; 351: 1106-1118.
- 39) Spiegelman B.M., PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor, *Diabetes.*1998; 47: 507-514.
- 40) Inzucchi S.E., Maggs D., Spollet G.R., Page S.L., Rife F.S., Walton V., Shulman G.I., Efficacy and metabolic effects of metformin and rosiglitazone in type II diabetes mellitus, *N Engl J Med.* 1998; 338: 867-872.
- 41) Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A., Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients, *Am J Physiol.* 2007; 292: E871-E883.
- 42) Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G., ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy, *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-2443.
- 43) Cavaghan M.K., Ehrmann D.A., Byrne M.M., Polonsky K.S., Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance, *J Clin Invest.* 1997; 100: 530-537.
- 44) Berkowitz K., Peters R., Kjos S.L., Goico J., Marroquin A., Dunn M.E., Xiang A., Azen S., Buchanan T.A., Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes.* 1996; 45: 1572-1579.
- 45) Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C., Kawakubo M., Buchanan T.A., Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes.* 2006; 55: 517-522.
- 46) Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R., Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial, *Lancet.* 2006; 368: 1096-1105.
- 47) DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Hodis H.N., Kitabchi A.E., Mack W.J., Mudaliar S., Ratner R.E., Williams K., Stentz F.B., Musi N., Reaven P.D., Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med.* 2011; 364: 1104-1115.
- 48) Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., Barrett-Connor E., Ehrmann D.A., Walker E.A., Fowler S.E., Nathan D.M., Kahn S.E., Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program, *Diabetes.* 2005; 54: 1150-6.
- 49) Zinman B., Harris S.B., Neuman J., Gerstein H.C., Retnakaran R.R., Raboud J., Qi Y., Hanley A.J., Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomised controlled study, *Lancet.*2010; 376: 103-11.
- 50) Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R., Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial, *Lancet.* 2006; 368: 1096-1105.
- 51) Zinman B., Harris S.B., Neuman J., Gerstein H.C., Retnakaran R.R., Raboud J., Qi Y., Hanley A.J., Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study, *Lancet.*2010; 376: 103-11.
- 52) Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Effects of Withdrawal From Metformin on the Development of Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2003; 26(4): 977-980.
- 53) Senyigit A., Kanat M. Physiopathological Treatment Approach and Place of Pioglitazone in the Treatment of T2DM, *Anadolu klin.* 2017; 22(3): 220-224.
- 54) DeFronzo R et al. Pathophysiological Accpproach to Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes, *Diabetes Care.* 2013; 36(Supl 2): 127-185.
- 55) Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., v.d., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial, *The Lancet.* 2005; 366(9493): 1279-1289.
- 56) Mazzone, T., Meyer, P. M., Feinstein, S. B., Davidson, M. H., Kondos, G. T., D'Agostino, R. B., v.d., Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes, *JAMA.* 2006; 296(21): 2572.
- 57) Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Wolski, K., Nesto, R., Kupfer, S., Perez, A., v.d., PERISCOPE Investigators, for the Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes, *JAMA.* 2008; 99(13): 1561.
- 58) Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., v.d., Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack, *New Engl J Med.* 2016; 374(14): 1321-1331.
- 59) Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., v.d., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-2128.
- 60) Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., v.d., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med.* 2017; 377(7): 644-657.
- 61) Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., v.d., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347-357.
- 62) Buse J.B., the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med.* 2016; 375(18): 1797-1799.
- 63) Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., v.d., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *New Engl J Med.* 2016; 375(19): 1834-1844.
- 64) Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S., D'Agostino, R. B., Granger, C. B., Jones, N. P., v.d., Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial, *The Lancet.* 2018; 392(10157): 1519-1529.
- 65) Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J., Thompson, V. P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., v.d., Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *New Engl J Med.* 2017; 377(13): 1228-1239.

Bitmeyen 'baş ağrısı': hipertansiyon

Prof. Dr. Aydın Ünal



1975 yılında Bolu Mengen'de doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1999 yılında mezun oldu. İç hastalıkları ve nefroloji uzmanlık eğitimini Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı. 2012 yılında doçent, 2017'de profesör oldu. 2018 yılından beri İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında görev yapmaktadır.

Ülkemizde ve tüm dünyada ölümlerin en önde gelen nedeni kalp damar hastalıklarıdır. Hipertansiyon bu hastalıklara zemin hazırlayan en önemli risk etkenlerinden birisidir. Aynı zamanda ülkemizde ve dünyada sağlık bütçesi giderlerinin önemli bir kısmını teşkil eden kronik böbrek hastalığı için de altta yatan en önemli hastalıklardan birisidir. Bu yüzden hipertansiyonun önlenmesi ve mevcut hastalığın uygun bir şekilde tedavisi oldukça önemlidir. Ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, farkındalığı ve kontrolü ile ilgili yapılan çalışmaların başında 2003 yılında yapılan PatenT çalışması gelmektedir (1). Bu çalışmada Türkiye genelindeki hipertansiyon sıklığı %31,8 olarak saptanmıştır. Kadınlardaki sıklık erkeklerden daha yüksektir (sırasıyla %36,1 ve %27,5). Hipertansiyon saptanan katılımcıların yaklaşık %40'ının hastalıklarının farkında olduğu ve sadece %31,1'inin antihipertansif ilaç kullandığı görülmüştür. Hipertansiyonu olan tüm grupta kan basıncı kontrol oranının sadece %8,1 olduğu gözlemlenmiştir (1).

2003'den sonra Sağlık Bakanlığı sağlık hizmeti sisteminin birinci ve ikinci basamaklarında iyileştirme yapmak amacıyla, Sağlıkta Dönüşüm Programını yürürlüğe koymuştur. Ülke çapında aile hekimliği programı ve genel sağlık sigortası politikaları başlatılmıştır. Ülkemizdeki tüm bölgelerde sağlık merkezlerine erişim olanağı artmıştır (2, 3). Daha sonra PatenT çalışmasının amaçlarına benzer amaçlarla 2012'de PatenT 2 çalışması yapılmış ve hipertansiyon sıklığının ilk

çalışmaya benzer oranda (%30,3) yüksek kalmaya devam ettiği gözlemlenmiştir. Öte yandan hipertansiyonun farkındalığı ve kontrol oranlarında olumlu yönde gelişmeler olduğu görülmüştür. Hipertansiyon saptanan katılımcıların %57'sinin hastalıklarının farkında olduğu anlaşılmıştır. Hipertansiyon için tedavi alan hasta oranının %31,1'lerden %47,4'lere çıktığı görülmüştür. Kan basıncının kontrol altına alındığı olgu yüzdesi de %8,1'den %28,7'lere yükselmiştir. Hipertansiyon için tıbbi tedavi alanlarda bu kontrol oranları %20,7'lerden %53,9'lara çıkmıştır (4).

Benzer tarihlerde Sağlık Bakanlığı tarafından 18.477 katılımcının dahil edildiği Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması yapılmıştır (5). Bu araştırmanın hipertansiyon ile ilgili kısmı ayrı makale olarak da rapor edilmiştir (6). Bu çalışmada hipertansiyon sıklığının %24,8 gibi yüksek bir oran olduğu görülmüştür. Hipertansiyonun farkındalığı, tedavi alan ve kan basıncının kontrol altına alındığı hasta oranları sırasıyla %65, %59 ve %30 oranındadır. Bu çalışmaya göre Diabetes Mellitus ve şişmanlık (obezite) gibi hastalıklar, yaşın ilerlemesi, düşük eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı gibi etmenlerin hipertansiyonun kontrolünü olumsuz yönde etkilemektedir (6).

Primer (Esansiyel) Hipertansiyon ile İlişkili Risk Faktörleri

Primer hipertansiyonun kesin neden veya nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber, bir dizi etmen hipertansiyon gelişimi ile yakından ilişkilidir (7). Yaşlan-

ma, özellikle sistolik kan basıncı artışı ve hipertansiyon sıklığında artış ile yakından ilişkilidir. Irki etmenler hipertansiyon gelişimi ve seyri ile ilişkilidir; siyah ırkta hipertansiyon daha sık görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir. Kilo artışı, şişmanlık, aile öyküsü, fazla tuz tüketimi (günlük üç gramdan fazla) ve alkol tüketimi ile fiziksel inaktivite de hipertansiyon için önemli risk faktörlerindendir (7).

Önleme ve Korunma

Sigara Kullanımının Önlenmesi:

Sigara kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın en hızlı yayılan ve en uzun süren salgını şeklinde tanımlanmaktadır (8). Sigara kullanımı hipertansiyon da dahil olmak üzere birçok hastalığın tek başına en önemli ve önlenebilir nedenidir. Tüm dünyada sigara kullanım sıklığı erkeklerde %36, kadınlarda %7 ve genel olarak %21 oranındadır (9). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2016 verilerine göre Türkiye'de sigara kullanım oranı 15 yaş üzeri nüfus için %26,5'tir. Hatta 15-29 yaş grubundaki erkeklerin yaklaşık yarısı ve kızların da çeyreği sigara içmektedir (10). Tek başına sigara kullanımının önüne geçilmesinin bile hem hipertansiyon hem de diğer sağlık sorunlarının azaltılması açısından ne denli önemli bir konu olduğu sadece sıklık çalışmalarından bile anlaşılmaktadır.

Tuz Tüketiminin Azaltılması:

Fazla tuz tüketimi ve hipertansiyon arasındaki ilişki 1900'lü yılların başından beri araştırılmaktadır ama tuz alımı ile kan basıncı arasında bir bağlantı olduğu antik çağlardan beri düşünülmektedir.



Son otuz kırk yıldır elde edilen kanıtlar ise diyetle alınan tuz miktarının azaltılmasının kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürdüğünü ve hipertansiyon tedavisinin önemli bir bileşeni olduğunu göstermektedir (11-13). Ülkemizde ne yazık ki tuz tüketimi oldukça fazladır ve bununla toplumumuzdaki hipertansiyon sıklığı ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Toplum temelli epidemiyolojik bir çalışmada, ülkemizde tuz tüketiminin yaklaşık 18 gram olduğu tespit edilmiştir. Tuz tüketiminin şişman (obez) ve yaşlı bireylerde daha fazla olduğu ve tuz alımı ile de kan basıncı arasında pozitif ve lineer bir ilişkinin olduğu görülmüştür (12).

İki Güney Amerika kabilesinde yapılan bir çalışma hipertansiyonun ortaya çıkışında diyetin önemine ışık tutmuş ve kan basıncındaki zamanla meydana gelen artışın, yaşlanmanın doğrudan ve kaçınılmaz bir sonucudur şeklindeki yaygın inancı yıkmıştır. Amazon yağmur ormanlarında yaşayan ve modern dünyaya kapalı bir toplum olan Yanomami yerlilerinde, hiçbir bireyin hipertansiyon

ve şişmanlığa sahip olmadığı rapor edilmiştir. Bu yerlilerde tuz tüketiminin sifıra yakın (sadece yaklaşık 53 mg) olduğu ve alkollü içecek kavramının olmadığı rapor edilmiştir. Tuz tüketiminin fazla olduğu toplumlarda kan basıncı yaş ile birlikte yükselirken, bu kapalı toplumda yaş ilerledikçe kan basıncında böylesi bir artışın olmadığı gözlemlenmiştir (14). Yanomami yerlileri gibi Brezilya ve Venezuela sınırında yaşayan bir diğer kabile Yekwana yerlileridir. Bu kabilenin yaşadığı bölgenin ortasına 1969'da küçük bir havaalanı inşa edilmiş, bu kabile üyelerinin dış dünyayla ticareti başlamış, Batı tarzı tuz-fast-food ağırlıklı beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine (sigara ve alkol) çok fazla maruz kalmışlardır (15). Yanomami yerlilerinin aksine Yekwana yerlilerinde, yaş ilerledikçe kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselme eğiliminin ortaya çıktığı görülmüştür. Elli yaşındaki bireylerin sistolik kan basınçlarının, Yanomami kabilesindeki yaşlılarıyla kıyaslandığında, ortalama 15 mmHg daha yüksek olduğu görülmüştür (15).

Sigara kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın en hızlı yayılan ve en uzun süren salgını şeklinde tanımlamaktadır. Sigara kullanımı hipertansiyon da dahil olmak üzere birçok hastalığın tek başına en önemli ve önlenebilir nedenidir. Tüm dünyada sigara kullanım sıklığı erkeklerde %36, kadınlarda %7 ve genel olarak %21 oranındadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2016 verilerine göre Türkiye'de sigara kullanım oranı 15 yaş üzeri nüfus için %26,5'tir.



Gelecekte daha donanımlı ve giyilebilir teknolojileri kullanarak geliştirilecek cihazlarla, yapay zekanın kan basıncının kontrolü için uygun ilaç tedavisine karar vermede biyolojik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili unsurları karar alma sürecine dahil ederek önemli bir araç olması olası gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın yazarlarına göre kan basıncında yaş ile ilişkili artış erken çocuklarda başlar. Bu da erken çocukluk döneminin, hayatın daha sonraki dönemlerindeki kan basıncındaki artışını önlemek amacıyla, yaşam tarzı değişiklikleri için bir fırsat penceresi olabileceğini düşündürmektedir. Kan basıncındaki yükselmenin, yaşlanmanın bizzat kendisinden ziyade Batılı yaşam tarzı ve beslenmenin önlenabilir bir sonucu olabilir şeklinde bir görüşü ortaya koymuşlardır (16).

Şişmanlığın (Obezitenin) Önlenmesi: Şişmanlık (obezite) hem hipertansiyon hem de hipertansiyon ile yakından ilişkili olan ve hipertansiyona yakınlığı artıran diyabet gelişme riskini artırmaktadır (17, 18). Şişmanlık ilişkili hipertansiyonda, sempatik sinir sisteminin ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu ve sodyum retansiyonu söz konusudur (17). Aşırı kilo alımı sadece hipertansiyon değil, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalık için de önemli riskler taşımaktadır (18).

Vücut kitle indeksinin ≥ 30 kg/m² olması şişmanlık ve ≥ 25 kg/m² aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım temel alındığında 2016'da dünyada 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'unun aşırı kilolu olduğu ve %13'nün de şişman olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından rapor edilmiştir. Daha da ilginç ve ürkütücüsü 1975'den beri dünyada şişmanlık sıklığı yaklaşık üç kat artmıştır (19). Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışmasında şişmanlık sıklığı erkeklerde %15, kadınlarda %29 olarak saptanmıştır. Bu sıklık 35 yaştan itibaren belirgin şekilde artmaktadır. Erkek ve kadınlarda 35 yaş üstü grupta nüfusun yarısından fazlası fazla kilolu ya da şişmandır (5). Diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile şişmanlık salgının önüne geçilmesi, sadece hipertansiyonun değil, diğer birçok hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Fiziksel aktivitenin artırılması: Fiziksel inaktivite hipertansiyon gelişiminde önemli ve değiştirilebilir risk unsurlarından birisidir. Standart antihipertansif tedaviye ilave olarak, hipertansiyon ve kalp ve damar hastalıkları üzerine egzersizin yararları net bir şekilde ortaya konmuştur. Egzersiz hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında 5-7 mmHg kadar bir azalma sağlayabilir (20). Fiziksel aktivite ile kan basıncındaki azalma periferik vasküler direncin azalması nedeniyle (21). Ayrıca oksidatif stres, inflamasyon, endotel fonksiyonları, arteriyel duvarın genişleyebilme yeteneği (kompliyansı), vücut kitlesi, renin-angiotensin sistem aktivitesi, parasempatik aktivite, böbrek fonksiyonları ve insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkilerde olası mekanizmalar arasındadır (20, 22).

Gelecekte Umut Vaat Eden Tedavi ve Yaklaşımlar

Aşılar primer olarak enfeksiyöz hastalıklara karşı önleyici bir yöntem olarak sıklıkla kullanılan bir yaklaşımdır. Hipertansiyon tedavisinde son yıllarda ilgi çekici ve umut vaat eden bir yöntem terapötik aşılama değildir. Renin-angiotensin sistemini hedef alan hipertansiyon aşıları hayvan modellerinde denenmiştir. Angiotensin I aşısı hayvan modellerinde kan basıncını düşürmüştür (23). Benzer olarak angiotensin II aşısının anti-angiotensin II antikorları üreterek etkin olduğu rapor edilmiştir (24). Böylece tedavilerin insanlardaki çalışmaları sürmektedir.

Daha öncede belirtildiği üzere hem ülkemizde hem de dünyada hipertansiyonu olan hastaların sadece yaklaşık üçte birinde kan basıncı yeterli bir şekilde kontrol edilmektedir (6, 25). Hipertansiyon günümüzde var olan ilaçlarla yeterli bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Öte yandan tedavinin başarısı sıklıkla hastaların tedaviye uyum göstermemesi ile düşmektedir. Mevcut antihipertansif ajanlar hastalığı tedavi etmede etkin olmasına rağmen, hastaların neredeyse yarısı ilaçlarını önerildiği şekilde almamaktadır (26). İlave olarak, demansı olan yaşlı hastalar veya fiziksel olarak düşükün hastalar kendi başlarına tedavilerini yapamazlar. Bundan dolayı angiotensin II aşısı hasta uyumunu artırmak ve uzun süreli antihipertansif etki sağlamak için potansiyel olarak oldukça kullanışlı olabilirler (27). Bununla birlikte böylece bir tedavinin dezavantajları hipotansiyon

riskinin olması ve aşının etkisinin hızlıca ortadan kaldırılamamasıdır. Yinede bu yeni tedavi modalitesi gelecek için umut verici görünmektedir.

Karotid sinüs ve aort kavsinde bulunan arteriyel baroreseptörlerin uyarılması, vasküler gerilmeyi artırarak kalp, böbrekler ve damarlardaki sempatik aktiviteyi azaltır, kalpteki parasempatik tonusu artırır ve arka hipofizden vazopressin salınımını azaltır. Bunlar da kalp hızında, kalp atım hacminde, vasküler dirençte ve kan basıncında azalmaya neden olur (28). Baroreseptör aktivasyon tedavi sistemi, klavikülanın yakınında hastanın boynuna implante edilen ve karotid sinüslere kablolar vasıtasıyla bağlanan bir cihazdan oluşur. Cihazdan verilen sinyallerin sıklığı dışarıdan ayarlanır ve barorefleks modülasyonu sağlanır (28, 29). Böylesi bir cihazın hipertansiyon ve ciddi kalp yetmezliğinde kullanımı ile ilgili daha fazla verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik pratikte kişisel bazda hastalığın yönetiminde kullanılmasından hâlâ oldukça uzak olmasına rağmen hipertansiyonun risk faktörlerini öngörmek ve hipertansiyonun tedavisi için yapay zekanın kullanılabilirliği ile ilgili bilgiler gün geçtikte artmaktadır. Gelecekte daha donanımlı ve giyilebilir teknolojileri kullanarak geliştirilecek cihazlarla, yapay zekanın kan basıncının kontrolü için uygun ilaç tedavisine karar vermede biyolojik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili unsurları karar alma sürecine dahil ederek önemli bir araç olması olası gibi görünmektedir (30).

Kaynaklar

- 1) Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, vd. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23:1817-23.
- 2) Ministry of Health. Health Transformation Program, Ankara, Turkey 2003; <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-2906/saglikta-donusumprogrami.html> (Erişim Tarihi: 15.05.2019).
- 3) Atun R, Aydın S, Chakraborty S, vd. Universal Health Coverage in Turkey: Enhancement of Equity. *Lancet* 2013; 382:65-99.
- 4) Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, vd.; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens.* 2016; 34: 1208-17.
- 5) Ünal B, Ergör G, Horasan GD., Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2013.
- 6) Dastan I, Erem A, Cetinkaya V. Awareness, Treatment, Control of Hypertension, and Associated Factors: Results from a Turkish National Study. *Clin*

Exp Hypertens. 2018; 40: 90-98.

- 7) Basile J, Bloch MJ. Overview of Hypertension in Adults.
- 8) WHO. The Union Monograph on TB and Tobacco Control: Joining Efforts to Control Two Related Global Epidemics. Cenevre: World Health Organization; The Union: 2007. WHO/HTM/TB, 2007. s. 3-20. http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf (Erişim Tarihi: 20.12.2015).
- 9) World Health Organization. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (Erişim Tarihi: 15.05.2019).
- 10) Gür BS, Dalmış İ, Kırmızıdağ N, Çelik Z, Boz N. Türkiye'nin Gençlik Profili, Ankara: Seta Yayınları 2012; 10-30.
- 11) Dahl LK. Possible Role of Salt Intake in the Development of Essential Hypertension. 1960. *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 967-72.
- 12) Erdem Y, Arici M, Altun B, vd. The Relationship between Hypertension and Salt Intake in Turkish Population: SALTURK Study. *Blood Press.* 2010; 19: 313-8.
- 13) Liu Z. Dietary Sodium and the Incidence of Hypertension in the Chinese Population: A Review of Nationwide Surveys. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 929-33.
- 14) Mancilha-Carvalho Jde J, Souza e Silva NA. The Yanomami Indians in the INTERSALT Study. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80: 289-300.
- 15) Haridy R. Isolated Amazon Tribes Reveal Clue to Source of High Blood Pressure in the West. 2018.
- 16) Mueller NT, Noya-Alarcon O, Contreras M, Appel LJ, Dominguez-Bello MG. Association of Age with Blood Pressure across the Lifespan in Isolated Yanomami and Yekwana villages. *JAMA Cardiol.* 2018 Kasım 14.
- 17) Re RN. Obesity-related hypertension. *Ochsner J.* 2009 Güz; 9: 133-6.
- 18) Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and Hypertension. *Exp Ther Med.* 2016;12:2395-2399.
- 19) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Erişim Tarihi: 15.05.2019).

overweight (Erişim Tarihi: 15.05.2019).

- 20) Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17: 77.
- 21) Hamer M. The Anti-hypertensive Effects of Exercise: Integrating Acute and Chronic Mechanisms. *Sports Med. Auckl. NZ.* 2006; 36: 109-16.
- 22) Diaz KM, Shimbo D. Physical Activity and the Prevention of Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15: 659-68.
- 23) Gardiner SM, Auton TR, Downham MR, vd. Active Immunization with Angiotensin I Peptide Analogue Vaccines Selectively Reduces the Pressor Effects of Exogenous Angiotensin I in Conscious Rats. *Br J Pharmacol.* 2000; 129: 1178-82.
- 24) Ambuhl PM, Tissot AC, Fulurija A, vd. A Vaccine for Hypertension Based on Virus-like Particles: Preclinical Efficacy and Phase I Safety and Immunogenicity. *J Hypertens.* 2007; 25: 63-72.
- 25) Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52: 818-27.
- 26) Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 304-14.
- 27) Nakagami H, Morishita R. Therapeutic Vaccines for Hypertension: A New Option for Clinical Practice. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 22.
- 28) Sherwood J, Ashton M, Ferriman H. Current and Future Options for the Management of Hypertension. *The Pharmaceutical Journal* 13 Ocak 2011. <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/current-and-future-options-for-the-management-of-hypertension/11059361.article?firstPass=false> (Erişim Tarihi: 15.05.2019)
- 29) Gronda E, Francis D, Zannad F, Hamm C, Brugada J, Vanoli E. Baroreflex Activation Therapy: A New Approach to the Management of Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017; 18: 641-649.
- 30) Krittawong C, Bombardieri AS, Baber U, Bangalore S, Messerli FH, Wilson Tang WH. Future Direction for Using Artificial Intelligence to Predict and Manage Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 75.



Küresel salgın: obezite

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Pertevniyal Lisesinin ardından 1985'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1996 yılında doçent oldu. 1999'da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç Hastalıkları Klinik Şefliğine atandı. 2003-2005 arasında aynı hastanede başhekimlik görevini yürüttü. Metabolik Sendrom Derneği kurucu üyesidir. Öncelikli ilgi alanı insülin direnci ve metabolik sendrom ve tip 2 diyabet tedavisidir. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Metabolizma ve İç Hastalıkları Kliniklerinde eğitim sorumlusu olarak görev yapmakta, aynı hastanede Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığını yürütmektedir. Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kurulu Üyesi de olan Dr. Altuntaş evli ve 3 çocuk babasıdır.

Günümüz insanı alınan tüm önlemlere ve yeni tedavi yöntemlerine rağmen giderek şişmanlamaktadır. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "küresel salgın" olarak nitelendirilmektedir. Bu nedenle de obezite ve mücadelesi dünya ve ülkemiz gündemini yoğun olarak meşgul etmektedir. Ülkemizde insanımızın üçte biri obez, üçte biri kiloludur. Obezitenin önlenmesi ve korunmada başarılı olunabilmesi için bebeklikten başlayarak çocukluk ve gençlik dönemleri de dahil olmak üzere hayatın her dönemini kapsayan önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bebeklik ve Çocukluk Döneminde Önleme ve Korunma

Yeterli sürede anne sütü ile beslenmenin erişkin yaşlarda obezite ve kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu gösterilmiştir. Erken bebeklik ve çocukluk döneminde antibiyotik kullanımının bağırsaktaki faydalı bakteri/zararlı bakteri oranını bozarak çocukluk ve adölesan dönemde obeziteye yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle gereksiz antibiyotik kullanımına dikkat edilmelidir (1). Çocukların rağbet ettiği fast food ürünler de obeziteye yol açmaktadır.

Nişasta Bazlı Şekerlerin Kısıtlanması

Obezitenin ve metabolik sendromun salgın hale gelmesinde etkisinin olduğu

düşünülen ve kamuoyunda gizli şeker olarak bilinen nişasta bazlı şekerler başta mısır olmak üzere buğday ve patates gibi ürünlerin şurubundan elde edilir ve früktoz şurubu olarak da adlandırılır. Ucuz olduğu için bisküvi, çikolata, tatlı, şekerleme, ketçap gibi hazır gıda endüstrisinde çok kullanılır. Früktoz şurubu bağırsak bakteri florasını da değiştirerek zararlı bakterilerin artmasına faydalı bakterilerin azalmasına yol açmaktadır. Bu durum ayrıca kilo artışına da sebep olur (2).

İnsülin Direncini Kırmaya Yönelik Beslenme

İnsüline karşı hücre düzeyinde yanıtın azalması olarak tarif edilen insülin direncinde artmış insülin düzeyi kilo almayı kolaylaştırmakta ve kilo vermeyi zorlaştırmaktadır. Rafine undan yapılan her türlü unlu mamuller, tatlı yiyecek ve içecekler insülini artırarak kilo aldırır. Rafine unlu mamuller yerine tam tahıllı ürünlerin tercih edilmesi yine glisemik indeksi düşük gıdalar, insülin direncini kırmakta ve kilo almayı önlemektedir.

Güvenli Gıda

Pestisit adı verilen sebze ve meyvelerdeki tarımsal ilaç kalıntıları yine hayvansal ürünlerdeki veteriner ilaç kalıntıları, ağır metaller, dioksinler, hormonlar, aromatik hidrokarbonlar gibi çevre kirliliği ajanları, besinlerin pişirilmesi sırasında oluşan toksik maddeler, besinlerde kimyasal reaksiyonlar ile oluşan nitrozaminler gibi

bileşikler, kaplar ve ambalajlardan besinlere bulaşan bisfenol A gibi kimyasallar, katkı maddeleri ve plastikleştiricilerde bulunan fitalatlar obeziteye yol açmaktadır (2).

Antienflamatuar Beslenme

İşlenmiş etlerin, kızartmaların, rafine karbonhidrat dediğimiz unlu mamullerin yemek sonrası enflamasyona yol açtığı buna karşın domates, yeşil yapraklı sebzeler, badem ceviz fındık gibi kuruyemişler, yağlı balık, zeytinyağından oluşan besinlerin yemek sonrasında oluşan inflamasyonu azalttığı veya daha az enflamasyona yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca sık beslenme ile bu enflamasyon daha da artmaktadır. Enflamasyona yol açan besinlerin obezite, tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıklarına yol açtığı antienflamatuar beslenmenin ise bu riski azalttığı rapor edilmiştir. Enflamasyona yol açan veya antienflamatuar besinler Diyetel İnflamatuar İndeks (DII) adı verilen bir indeks ile değerlendirilebilmekte ve sağlıklı beslenme ve obezite tedavisinde önerilmektedir (3).

Beslenme Programlarında Yeni Eğilimler

Düşük kalorili beslenme modelleri: Halk arasında hızlı kilo kaybı yapması bakımından çok rağbet bulan çok düşük kalorili ve düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler orta ve uzun vadede sağlığa zararlı olup kas yıkımına ve kalp damar hastalıklarına yol açabilmektedir. Bu

nedenle çok düşük kalorili beslenme önerilmemekte buna karşın kısa süreli olmak şartı ile dengeli düşük kalorili beslenme vakalara göre önerilebilmektedir.

Aralıklı açlık modelleri: Aralıklı açlık, gün içinde veya haftanın belirli bazı günlerinde besin ve içecek tüketiminin kısıtlandığı veya hiç tüketilmediği bir devre ile devamında besin ve içecek tüketiminin normal devam ettiği, bir devreden oluşan beslenme şeklidir. Kendi içerisinde alternatif gün aralıklı açlık veya orucu, düzenlenmiş aralıklı açlık ve zamana kısıtlı açlık olarak alt gruplara ayrılır. Bu beslenme programları uygun bireylerde kilo vermeye yardımcı olabilir (4).

Alternatif gün aralıklı açlık: Haftanın belirli bazı günlerinde yiyecek ve içeceklerin tüketilmediği, diğer günlerde ise tüketimin serbest olduğu bir modeldir.

Düzenlenmiş aralıklı açlık: Haftanın 5 günü kısıtlama olmaksızın normal beslenme düzenine devam edilir, haftanın kalan 2 gününde ise kısıtlama yapılarak günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %20-25'i tüketilir.

Zaman kısıtlı aralıklı açlık: Günün belirli saatlerinde enerji alımı tamamen kısıtlanırken geri kalan zamanda enerji alımı tamamen serbest bırakılır. Ramazan ayı orucu buna iyi bir örnektir.

Seyrek öğün ile beslenme: Beslenme rejimlerinde bir kural haline gelmiş olan (günde 4-6 kez) sık beslenme biçimlerinin bazı insanlar için uygun olamayacağı, sık beslenme sonucunda kanda yemek sonrası artan düşük dereceli enflamasyon nedeniyle kilo artışının olacağı ileri sürülmüştür. Bu nedenle bazı yazarlarca beslenme sıklığının seyreltilmesinin bu riski azaltacağı ve de kilo verdirici etkisinin olacağı düşünülmektedir (5).

Probiyotikler ve Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Tedavisi

Probiyotik besinler canlı mikroorganizma içeren, bu nedenle de insan sağlığı için faydalı olan besinlerdir. Bağırsakta mikrobiyota adı verilen bakteri topluluğundan faydalı bakterilerin azalıp zararlı bakterilerin arttığı mikrobiyal disbiyozis durumunun obezite, tip 2 diyabet, kalp damar hastalığı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Probiyotik kullanımının



bağırsak mikrobiyota fermentasyonunu iyileştirdiği, açlığı azalttığı, postprandiyal glukoz cevabını düzelttiği, kalori alımında azalma ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Başlıca probiyotik besinler ev yapımı yoğurt, peynir, kefir gibi fermente süt ürünleri, ekşi mayalı ekmek, sirke, şarap, turşu, boza, lahana turşusu olarak sayılabilir. Prebiyotik besinler de canlı bakteriler için uygun ortam sağlarlar. Doğal prebiyotikler, muz, enginar, pırasa, kuşkonmaz, kereviz, soğan, bezelye, şeftali, domates, yer elması, hindiba, yeşil sebzeler, arpa, çavdar, buğday, polifenol içeren besinlerdir. Yakın gelecekte sağlıklı antiobeziter barsak florasını içeren fekal mikrobiyota transplantasyonu tedavisinin obezite tedavisinde kullanılması ile ilgili çalışmalar umut verici olacaktır (6).

Epigenetik Diyetler

DNA gen diziliminde değişiklik olmadan sadece gen ifadesinde değişikliğe yol açılması durumuna epigenetik denir. Nutriepigenetik ise besinlerin DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar ile olan etkileşimlerini inceler. Nutriepigenetik beslenme ile obezitenin önlenmesinin mümkün olabileceği ileri sürülmektedir. Diyetle yüksek miktarda yağ ve şeker alımı, LEP geninde metilasyona yol açarak obezite eğilimine neden olmaktadır. Yüksek miktarda yağ alımı OPRM1, PENK ve DAT genlerinin metilasyonunu azaltarak obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Yüksek

Günümüz insanı giderek şişmanlamaktadır. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “küresel salgın” olarak nitelendirilmektedir. Bu nedenle de obezite ve mücadelesi dünya ve ülkemiz gündemini yoğun olarak meşgul etmektedir. Ülkemizde insanımızın üçte biri obez, üçte biri kiloludur. Obezitenin önlenmesi ve korunmada başarılı olunabilmesi için bebeklikten başlayarak çocukluk ve gençlik dönemleri de dahil olmak üzere hayatın her dönemini kapsayan önlemlerin alınması gerekmektedir.

miktarda yağ ve şeker alımı ise FASN metilasyonunu azaltarak obezite ve NAFLD oluşumuna neden olmaktadır.

Elma polifenoller ve resveratrol türevleri, lipid metabolizmasıyla ilgili genlerin metilasyonunu düzenleyerek, diyetle ilişkili obeziteyi önlemektedir. Bu şekilde düzenlenen epigenetik diyetlerin obezite ve ilişkili hastalıkların sıklığını azaltılabilmektedir. Yine Akdeniz tipi beslenme biçiminin sirkadyen genlerin metilasyonunu etkileyerek kilo kaybına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Önümüzdeki yıllarda obezitenin önlenmesi ve tedavisi konusunda epigenetik besinler gelecek vaat edecek gibi gözükmemektedir (7).

Nutrigenetik ve Nutrigenomik Çalışmalar Işığında Kişiyözel Beslenme

İnsan genomunun çözülmesi ile nutrigenomik, transkriptomik, epigenomik, foodomik, metabolomik, metagenomik adları ile çok çeşitli omik teknolojileri gündeme gelmiştir. Gıda ve beslenme alanında DNA modifikasyonu için epigenomik, messenger RNA (mRNA) veya transkriptler için transkriptomik, proteinler için proteomik, metabolitler için metabolomik, lipidler için lipidomik ve mikrobiyota için mikrobiyomik, metagenomik terimleri kullanılmaktadır. İnsanların beslenme, fizik aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerine genetik yapılarındaki farklar sebebiyle farklı şekilde yanıt verdikleri bilinmektedir. İnsan genom projesi ile genetik yapıdaki bu değişikliklerin ortaya konması hem obezitenin hem de kronik hastalıkların önlenmesinde kişiye özel beslenme önerilerini gündeme getirmiştir. Besin maddelerinin genom ile etkileşimini, besinlerin metabolik yolları ve gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini inceleyen nutrigenomik ayrıca bireylerin besin maddelerine verdikleri tepkiyi etkileyen bireysel genetik farklılıkların inceleyen nutrigenetik kişiye özel beslenme danışmanlığının oluşmasında katkı sağlayacaktır. Bu şekilde genetik bilgi kullanılarak bireye özgü beslenme planlanması ile bireyin belirli diyetlere cevap verip vermeyeceği öngörülebilir. Bireyselleştirilmiş beslenme, bireyin DNA sekansına bağlı olarak belirli yiyeceklerin veya besin miktarlarının hastalık riskini daha fazla veya daha az değiştirebileceği prensibine dayanmaktadır. FTO, PPAR γ , MC4R ve MTHFR17 gibi yağ kitlesi ve obezite ile ilişkili aday genlerde



SNP'lerin (single nükleotid polimorfizm) keşfi fizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında çok önemli katkılar sağlamıştır. Apolipoprotein C3 (APOC3) and apolipoprotein A1 (APOA1) polimorfizmi olanlarda Batılı diyet paterni tüketimi ile daha fazla metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir. TAS1R2 polimorfizmi bulunanlarda yüksek karbonhidrat tüketimi ile hipertrigliseridemi, TCF7L2 polimorfizmi varlığında yüksek doymuş yağ aside tüketilmesi ile obezite riskinin, TXN polimorfizmi varlığında vitamin E eksikliğinde obezite riskinin arttığı gösterilmiştir.

Bireyselleştirilmiş beslenme sağlık alanında devrim yaratabilecek potansiyeline sahip olmakla birlikte bugün için elimizdeki veriler kişiye özgü beslenme

planlanabilmesi için yeterli değildir ve etkinliği de kanıtlanmamıştır. Son dönemde ortaya çıkan teknikler, her bir genin ve ortaya çıkardığı moleküllerin ve bunlara bağlı olarak oluşan her bir etkileşimin çalışılması ve mekanizmasının anlaşılması yolunda önemli adımlardır. Fakat bu çalışmaların hızlanması gereklidir. Biyoinformatik alanındaki gelişmeler omik teknolojilerini doğrudan etkilemektedir ve istenilen düzeye gelenebilmesi için bu yöndeki teknolojilerin çok daha gelişmiş olması şarttır. Kişiselleştirilmiş beslenmenin yaygın olarak kullanılabilmesi ise çok daha uzak görünen bir hedeftir. Günümüz şartlarında maliyetin oldukça yüksek olması rutin pratikte kullanımı sınırlamaktadır (8,9).

Kahverengi Yağ Dokusunun Aktivasyonu ve Nakli

Kahverengi yağ dokusu ısı üretimini artıran metabolik olarak aktif bir yağ dokusudur. Bazı besinlerin beyaz yağ dokusunun metabolik olarak kahverengileşmesine yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu besinler resveratrol, curcumin, dut, omega-3, kapsaisin, yeşil çay, berberin, tymol, quercetin, mentol olarak sayılabilir. Hayvan çalışmalarında cannabinoid reseptörler ile termogenez arasında yakın ilişki gösterilmiştir. CB1 reseptörlerin ablasyonu veya CB2 reseptörlerinin uyarılması ile beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine yol açtığı, ağırlık artışının engellendiği gösterilmiştir. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kahverengi yağ dokusunun fonksiyonlarını artırdığı rapor edilmiştir. Son zamanlarda kahverengi yağ dokusu nakli ile ilgili çalışmalar göz doldurmaktadır (10).

Egzersiz

Sadece aerobik değil direnç egzersizlerinin eklendiği egzersiz programlarının kilo vermede daha etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. Yapılacak kaliteli ve yeterli egzersiz ile sadece kalori harcanması değil aynı zamanda barsak mikrobiyotası içinde faydalı bakterileri artırarak ve de kaslardan salgılanan ve metabolizma hızlandırıcı irisin hormonunu artırarak kilo kaybına yol açacağı gösterilmiştir.

İlaç Tedavileri

Son yıllarda inkretin adı verilen GLP-1 agonistleri obezite tedavisinde onay almış ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca Naltrexone-bupropion, phentermine-topiramate, lorcaserin ve MSH ile yapılan çalışmalarda da kilo verildiği gösterilmiştir. Fakat ilaç tedavileri son çare olmalı eğer düşünülüyorsa yaşam tarzı değişikliği ile beraber yakın takip ile uygulanmalıdır.

Multidisipliner Obezite Timi

Obezite tedavisinde yeni eğilim multidisipliner yaklaşım sergileyecek obezite timlerinin kurulmasıdır. Bu amaçla kurulan Obezite Mükemmeliyet Merkezlerinde endokrinolog, cerrahi uzmanı, diyetisyen, psikiyatr ve psikologdan oluşan bir ekiple bütüncül değerlendirme ve tedavi

planlaması yapılması sürdürülebilir kilo yönetimi açısından önemlidir.

Bariyatrik Cerrahi

Kilo verdirici mide ve bağırsak ameliyatları da günümüzde oldukça rağbet bulmakta ve giderek artmaktadır. Bu ameliyatlardan sonra beslenme programına dikkat edilmez ise kilo alma riski bulunmaktadır. Yapılan bir meta analizde tüp mide ameliyatından 7 yıl sonra tekrar kilo alma oranı %28 bulunmuştur. Hangi hastanın bariyatrik cerrahi ile zayıflatılması bir plan dahilinde endokrinologlar gözetiminde özel bir ekip ile yapılmalıdır (11).

Sonuç

Obezite mücadelesi ilaç tedavisinden ziyade hayat boyu davranış değişikliğini ve dengeli kalori kısıtlamalı beslenmeyi sağlayan bireysel yaklaşım ile başarılabılır. Obezite ile mücadelede sürdürülebilir kaliteli kilo kaybı amaçlanmalıdır. Bunu sağlamak için de obezite mükemmeliyet merkezlerinin kurulması ve hastaların bu merkezlere yönlendirilerek sürekli şekilde bir ekip ile izlenmesi en uygun yoldur.

Kaynaklar

1) Aghaali M, Hashemi-Nazari SS. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Endocrinol Metab 2019 May doi: 10.1515/jpem-2018-0437.

2) Yüksel Altuntaş. Sağlıklı beslenme ve güvenli

gıda ikilemi. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi 2019; 49; 90-91.

3) Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. British J Nutr 2015; 113, 665-671.

4) Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. Proc Nutr Soc 2019 26:1-12.

5) Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, Fraser GE. Meal frequency and timing are associated with changes in body mass index in adolescent health study 2. J Nutr 2017;147, 1722-1728.

6) Yüksel Altuntaş. Bağırsak Mikroplarının beslenme ile ilişkisi ve güncel hastalıklar. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi 2017; 44; 74-77.

7) Park JH, Kim SH, Lee MS, Kim MS. Epigenetic modification by dietary factors: Implications in metabolic syndrome. Mol Aspects Med 2017;54:58-70.

8) Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, De Caterina R, Ferguson LR, Goni L, Kang JX, Kohlmeier M, Marti A, Moreno LA, Pérusse L, Prasad C, Qi L, Reifens JA, Riezu-Boj JI, San-Cristobal R, Santos JL, Martínez JA. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017;10(1-2):43-6.

9) Nielsen DE, El-Sohemy A. A randomized trial of genetic information for personalized nutrition. Genes Nutr 2012;7:559-566.

10) Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. 2017;15:473-483.

11) Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. Surg Obes Relat Dis 2018 ;14(6):741-747.



Yaygın halk sağlığı sorunu: ateroskleroz

Doç. Dr. Öner Özdoğan



1976 yılında İzmir'de doğdu. Ankara Fen Lisesindeki eğitiminin ardından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Kardiyoloji uzmanlığını Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Dalında yaptı. 2009 yılında uzman olarak İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde göreve başladı. 2012 yılında kardiyoloji doçenti oldu. 2018 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi kadrosuna alındı. 2014 yılından itibaren İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu olarak çalışmaktadır. Ayrıca, 2018 yılından itibaren Türk Kardiyoloji Derneği Koruyucu Kardiyoloji ve Lipid Çalışma Grubu başkanlığı görevini sürdürmektedir.

Halk arasında damar sertliği olarak bilinen ateroskleroz, atardamar duvarının esnekliğini kaybetmesi ve sertleşmesi durumuna verilen isimdir.

Erken gençlik döneminde başlayıp, uzun yıllar boyunca devam eden sistemik ilerleyici bir süreçtir (1). Bu sürecin ana nedeninin lipid birikimi, oksidasyonu ve modifikasyonu ile tetiklenen tüm arter duvarlarında olan kronik enflamasyon olduğu bilinmektedir (2, 3). Kandaki kolesterol düzeylerinin artması atardamarların endotelinde geçirgenliğin artmasına, lipidlerin özellikle LDL-K partiküllerinin arteriyel duvara göç etmesine neden olur. Dolaşan monositler makrofajlara ve köpük hücrelerine dönüşürler. LDL partikülleri okside olurlar, oluşan yağlı çizgilenmeler patolojik kalınlaşmalara ve hassas plaklara dönüşür. Koroner arterlerin patolojik kalınlaşmalarla daralması anjina gibi göğüs ağrısı semptomlarına neden olmakla birlikte hassas plakların rüptüre olması veya erozyona uğraması akut koroner sendrom dediğimiz kalp krizi sendromlarına neden olmaktadır. Bu süreç ırk, cinsiyet ve yaşanan bölgeden bağımsız tüm dünyada görülebilmektedir. Öte yandan hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, obezite ve genetik yatkınlık gibi risk faktörleri bu süreci hızlandırmaktadır. İnsanlarda aterosklerozun seyri ve özellikleri esas olarak koroner arter lezyonları ile yapılmış çalışmalara bağlı olmakla birlikte karotis arter ve aort ile yapılan çalışmalarda da koroner arterlerdeki benzer lezyonlar ve hastalık seyri gözlenmektedir.

Kardiyovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin en sık nedenlerindendir. Ateroskleroz da kardiyovasküler hastalık gelişiminin en önemli nedenidir. Klinik çalışmalar ışığında statin tedavisinin plak boyutunu, içeriğini enflamasyon ve kolesterol metabolizması üzerinden iyileştirdiğini ve ateroskleroza bağlı klinik olayları azalttığını biliyoruz. Hatta statinlerin ilerlemiş aterosklerotik hastalıkta dahi dört ay içinde klinik riski iyileştirdiği gösterilmiştir (4). Yani, kaçınılmaz şekilde progresif olan bu hastalığın tedavi ile gerileyebileceği ve klinik kötü sonuçların azaldığı aşikârdır. Öte yandan lipid düşürücü tedavi yanında diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin de aterosklerotik süreç tedavisinde önemli olduğu hatırlanmalıdır. Ateroskleroz tedavisi için ön plandaki yaşam tarzı değişikliklerini şu şekilde özetleyebiliriz:

- Sigaranın bırakılması
- Sağlıklı diyet; karbonhidrat, doymuş yağ, trans yağ ve tuzdan fakir, meyve sebze ağırlıklı beslenme
- Düzenli egzersiz; haftada dört gün yaklaşık 30 dakika
- Kilo verilmesi; vücut kitle endeksinin 18,5-24,9 arasında tutulması
- Alkol tüketiminin azaltılması

Statinlerin yanında kolesterol emiliminin Ezetimibe tedavisi ile inhibe edilmesi de LDL-K düzeylerini düşürmektedir. Bazı klinik çalışmalar ışığında statinlere ek ikinci

seçenek ilaç tedavisi olarak Ezetimibe'in statinler ile tedavi hedeflerine ulaşılamayan ya da statin kullanamayan hastalarda kullanımı uygun görünmektedir (5). Yeni ilaç grubu PCSK9 inhibitörlerinin de bu iki grup ilaca rağmen LDL-K düzeyleri hala yüksek olan hastalarda LDL-K düzeylerini %50'ye varan oranlarda azaltarak aterosklerotik plak hacmini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (6). Triglicerid yükselişinin de özellikle diyabetik hastalarda ve HDL-K düşüklüğü olan hasta grubunda aterojenik dislipidemi dediğimiz tabloya yol açtığı bilinmektedir. Fibrat türevi ilaçlar ile bu hasta grubunda aterosklerotik sürecin bir sonucu olarak kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir. Omega 3 yağ asitlerinin de yüksek dozda (4g/gün) kardiyovasküler olayları azalttığı REDUCE IT çalışmasında ortaya konulmuştur. Fakat HDL-K düzeylerini yükseltmeye yönelik CETP inhibitörlerinin aterosklerotik sürece ve kardiyovasküler olay seyrine anlamlı etkilerinin görülmesi ve ciddi yan etki profilleri nedeniyle bu ilaç grubundan uzaklaşmıştır.

Ateroskleroz tedavisinde lipid düşürücü tedavi yanında aterosklerotik sürecin hızla ilerlemesini azaltan başka tedavi seçenekleri de mevcuttur:

- Kan basıncı düşürücü tedavi
- Anti platelet (aspirin, clopidogrel gibi) ajanlar dediğimiz, kan pıhtılaşmasını azaltmaya yönelik tedaviler
- Diyabetik hastalarda kan şekerini düzenlemeye yönelik tedaviler



Gelişen teknolojiler, primer ve sekonder koruma tedavilerine rağmen, akut koroner sendrom ve sonrası tekrarlayan olaylar hâlâ çok sık görülmektedir. Her ne kadar yeni lipid düşürücü ajanlar ve anti-enflamatuar tedaviler ümit verici sonuçlar gösterse de klinik anlamda ve halk sağlığı problemi olarak bakıldığında ateroskleroz önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir.

- Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler olay geçiren hastalarda (miyokart enfarktüsü gibi) perkütan yolla (PTCA/stent) ya da cerrahi (by-pass) olarak yapılan sorumlu aterosklerotik plağa yönelik damar açıcı girişimler

- Beta bloker tedavi, kalp hızını azaltmakta kan basıncını düşürmekte ve kardiyovasküler olayları azaltmaktadır.

- ACE inhibitörleri, kan basıncını düşürmekte ve ateroskleroz ilerlemesini azaltmaktadır.

Öte yandan şu an için ülkemizde henüz kullanımda olmayan ve faz üç çalışmaları devam eden Bempedoic asit, Evinacumab, Lp(a) inhibitörleri ve Inclisiran gibi ajanların anlamlı LDL-K düşürücü etkileri ve daha az yan etki göstermeleri göz önüne alınarak bu tedavilerin ümit veren tedaviler olduğunu söyleyebiliriz.

Yüksek duyarlıklı CRP ve interlökin-6 düzeylerini kan kolesterol düzeylerinden bağımsız artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Her ne kadar aterosklerozun ilerlemesini engellemek için tasarlanan tüm ilaç tedavileri kolesterolün plazma düzeylerini azaltmaya yönelik olsa da yeni klinik ve deneysel veriler ışığında enflamasyonun da önemli rol oynadığı görülmektedir (8). Hatta statin

tedavisinin enflamasyon üzerine etkileri de göz önüne alınarak, statin tedavisinin etkisinin enflamasyonu azaltarak da olduğu savunulmaktadır. Canakinumab, İnterlökin 1B ya etki eden monoklonal bir antikordur ve anti-enflamatuar bir tedavi yaklaşımı olarak Canakinumab ile tekrarlayan kardiyovasküler olayların kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak azaltılabildiği gösterilmiştir (9).

Gelişen teknolojiler, primer ve sekonder koruma tedavilerine rağmen, akut koroner sendrom ve sonrası tekrarlayan olaylar hâlâ çok sık görülmektedir. Her ne kadar yeni lipid düşürücü ajanlar ve anti-enflamatuar tedaviler ümit verici sonuçlar gösterse de klinik anlamda ve halk sağlığı problemi olarak bakıldığında ateroskleroz önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir.

Kaynaklar

- 1) Sary, H.C. The Sequence of Cell and Matrix Changes in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in the First Forty Years of Life. *Eur Heart J*. 1990; 11: 3–19
- 2) Rosenfeld, M.E. ve Schwartz, S.M. The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Strategies for Diagnosis and Management. in: R. Virmani, J. Narula, M.B. Leon, J.T. Willerson (Eds.)
- 3) Murine Models of Advanced Atherosclerosis. Blackwell Publishing, Malden, MA; 2007: 105–127
- 4) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, ve ark. Intensive Versus Moderate Lipid Lowering with

Statins After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495–1504

5) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, ve ark. Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97

6) Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, ve ark. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373.

7) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction N. *Engl J. Med* 2000; 342: 836-843

8) Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21; 352(16): 1685-95.

9) Ridker PM, Everett BM, Thuren T. *N Engl J. Med*. 2017 Sep 21; 377(12): 1119-1131

Böbrek hastalıklarını önlenme-koruma ve tedavide yeni eğilimler

Prof. Dr. Cihangir Akgün



1974 yılında Mardin'de doğdu. Diyarbakır'daki ilk ve orta eğitiminin ardından Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu (1998). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde çocuk sağlığı ve hastalıkları ve çocuk nefrolojisi uzmanlıklarını tamamladı. 2012'de doçent, 2018'de profesör oldu. Uzmanlık eğitimi esnasında çocuk hastanesi olan ve organ nakli konusunda serileri bulunan Toronto Üniversitesi Sick Kids Hospital'da gözlemci olarak bulundu. Mesleki çalışmalarına Medipol Üniversitesi Çamlıca Hastanesinde Tıbbi Direktör Yardımcısı olarak devam etmektedir.

Böbreklerin, halk arasında yaygın olarak bilinen kanı süzme fonksiyonunun yanında (metabolik artık ürünlerin atılması) kan basıncını düzenleme, kan hücrelerinin üretimine katkıda bulunma, bir takım hormonal faaliyetler ile kemik metabolizmasına katkı sunma ve ilaçların zararsız hâle getirilerek vücuttan atılmasını sağlama gibi görevleri mevcuttur. Böbrek hastalıklarında bu fonksiyonların tamamı ya da bir kısmı etkilenir. Böbrek hastalıkları, dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın önemli bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizdeki hastane veri kayıtlarına göre diyaliz uygulanan veya böbrek nakli yapılmış yaklaşık 80.000 hasta bulunmaktadır. Bu rakam dünya geneline bakıldığında üç milyonu aşmaktadır. Kronik böbrek hastalığı açısından yıllık yeni vaka sayısı erişkinlerde bir milyonda 357 (1), çocuklarda ise bir milyonda 12 olarak saptanmıştır (2). Bu rakam her geçen yıl artmaktadır.

Böbrek hastalıkları kronik olması, ülke ekonomisine ciddi yük getirmesi, böbrek nakli yapılsa dahi ömür boyu ilaç kullanımı ve yakın takip gerektirmesi açısından da ciddi önem arz etmektedir. Kronik böbrek hastalıklarının çocuklarda ve erişkinlerdeki sebepleri oldukça farklıdır. Çocuklarda daha sık doğuştan böbrek hastalıkları ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile böbreğin hasarlanması kronik böbrek hastalıklarına

sebepe olurken, erişkinlerde diyabet ve hipertansiyon gibi ikincil nedenler kronik böbrek hastalığına yol açmaktadır. Dolayısıyla böbrek hastalıklarını önleme, böbrek sağlığını koruma ve tedavi yaklaşımında çocukları ve erişkinleri ayrı ayrı değerlendirmek gerekir.

Çocuklarda kistik böbrek hastalıkları, tek veya her iki böbreğin doğuştan olmayışı, atnalı böbrek anomalisi ve tek veya her iki böbrekte idrar akımını engelleyecek düzeyde doğuştan kanal darlıkları doğuştan böbrek hastalıklarını ve potansiyelini oluşturmaktadırlar. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve varsa beraberinde idrarın mesaneden böbreğe geri kaçıışı (idrar reflüsü) böbrek hasarı yaparak kronik böbrek hastalıklarına sebep olabilirler. Çocuklarda böbrek hastalıklarının bir kısmı ister doğuştan isterse sonradan edinilmiş olsun, zamanında ve uygun yaklaşım ve tedavilerle önenebilirler.

Çocuklarda kistik böbrek hastalıkları tek ya da her iki böbreği tutabilir. Multikistik displastik böbrek dediğimiz tek böbreğin kistlerle kaplı olması bu böbreğin fonksiyon görmesini engeller. Bu çocuklarda ergenlik dönemine doğru hipertansiyon gelişebilmektedir. Ayrıca, bu hastalarda karşı taraftaki sağlam böbrekte normal popülasyona göre idrarın geri kaçışının görülme oranı daha yüksektir. Bir başka durum, bu kistlerle kaplı böbrekler habis potansiyel taşıyabilmekteler. Dolayısıyla

bu çocukların yakın takibi ve gerekirse bu böbreğin çıkarılması düşünülebilir. Polikistik böbrek denilen her iki böbrekte kistlerin olması erken çocukluk döneminde olabileceği gibi ergenlik döneminde ya da ileri erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Aile de diyaliz hastası ya da böbrek nakli öyküsü olabilir. Bu hastaların da yakın takibi önemlidir.

Her iki böbreğin olmaması yaşamla bağdaşmaz. Tek böbreğin hiç olmaması ise genellikle başka bir durumu araştırırken çekilen ultrasonografi ile tesadüfen saptanır. Bu hastalar genellikle bulgu vermez ve yaşamı normal şekilde idame ettirirler. Tek böbreği olmayan bireyleri yedek lastiği olmayan araca benzetebiliriz. Yolculuğunu sorunsuz yürütebilir ancak stabilize yollardan kaçınılması gerekir. Burada stabilize yollardan kasıt böbrek sağlığını bozan yiyecek ve içeceklerin tüketilmesidir. Her türlü paketlenmiş, katkılı ürünler, özellikle çocukların tükettiği ve halk arasında Çin tuzu olarak bilinen monosodyum glutamat içeren cips, hazır çorbalar ve benzeri yiyecekler, aşırı tuzlu beslenme ve gazlı içecekler böbrek sağlığına zarar verebilen beslenme biçimi sayılabilir. Tersine Akdeniz diyeti gibi yeşil yapraklı sebzeler, zeytin, zeytin yağı, balık, balık yağı, kabuklu tuzsuz kuruyemişler böbrek sağlığını koruyan yiyeceklerdir. Burada önemli olan bir nokta kuruyemişlerin 6 yaşından küçük olan çocuklara nasıl

verileceğidir. Aspirasyon riski (çocuğun nefes borusuna kaçma) nedeniyle bu tür yiyecekleri havanda, öğütücülerde ezerek diğer yiyeceklerle ilave edip vermek gerekir. Ayrıca yeterince su tüketimi oldukça önemlidir. Bunun için kaba bir hesap olarak her vücut ağırlığındaki bir kilogram için 30-35 mililitre su tüketimi önerilir.

Atnalı böbrek yaklaşık 3000 doğumda bir görülür (3) ve bu da genellikle başka bir hastalığı araştırırken çekilen ultrasonografi ile tesadüfen saptanır. Sıklıkla böbrekler alt kutuplarından birbirlerine yapışık hâldedir ve atnalı görünümü verir. Vakaların %90'ında bulgu vermezken nadiren karın ağrısı, kanlı idrar ve böbrek genişlemesine sebep olabilir (4). Atnalı böbreği olan çocukların beşte birinde böbrek taşı olabilir. Tüm bu durumlardan dolayı atnalı böbrek tanısı almış bireylerin en azından yılda bir kere poliklinik kontrolleri önemlidir.

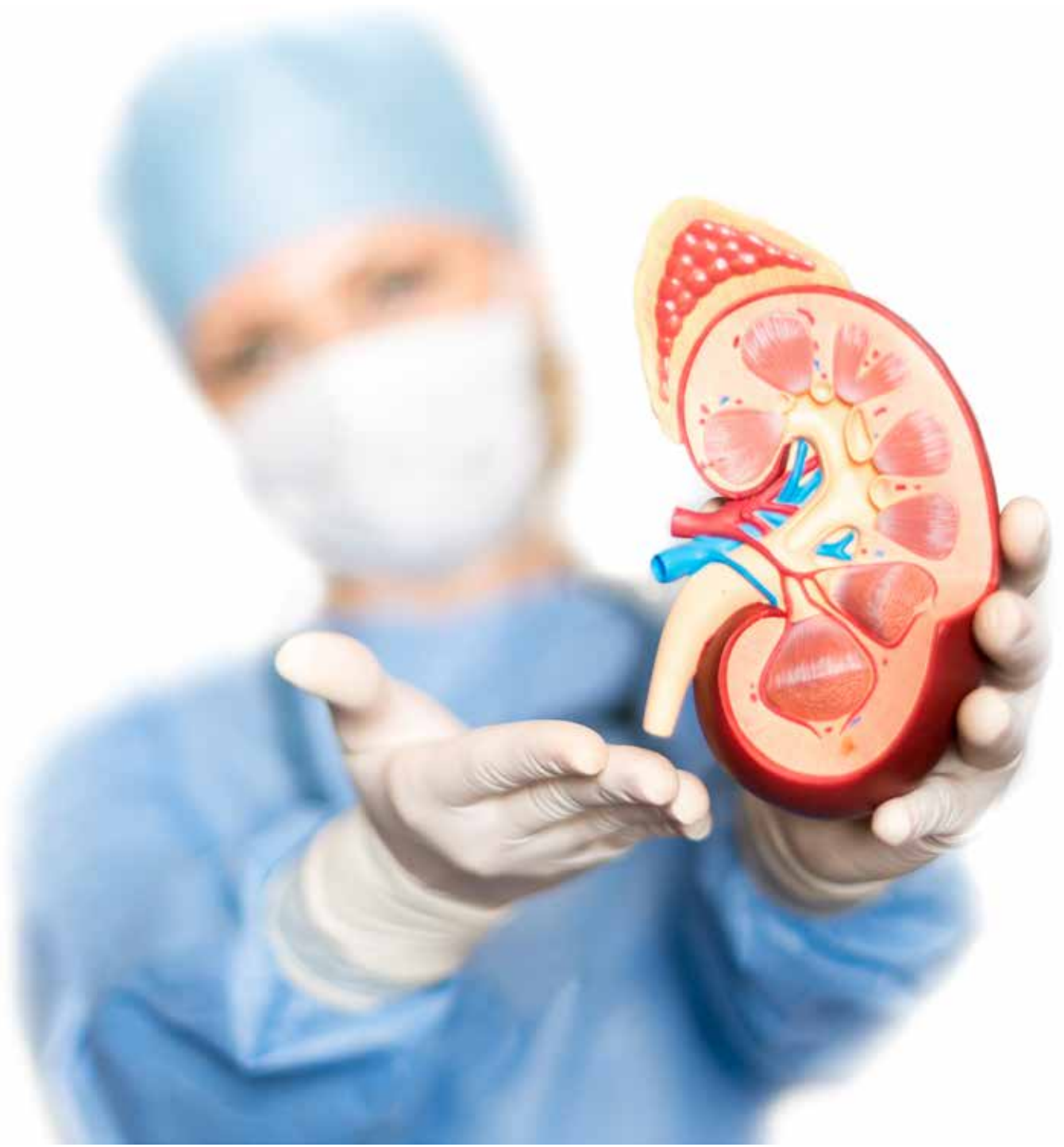
Ultrasonun yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile gebelik döneminde yapılan incelemelerde bebeklerdeki anomaliler doğum öncesi saptanabilmektedir.

Böbreklerde hidronefroz dediğimiz tek veya çift taraflı genişlemeler doğum öncesi dönemde saptanır. Doğumdan hemen sonra gerekli yönlendirmeler ile gerekirse cerrahi müdahaleler ile o böbreğin zarar görmesi engellenir. Burada önemli olan nokta doğumdan hemen sonra genişlemenin şiddetine göre 2 ile 7. gün arasında çocuk nefrolojisi poliklinik kontrolünün yapılmasıdır.

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu özellikle 0-5 yaş arasında böbrek hasarı yapma potansiyeline sahiptir. Tek bir ateşli idrar yolu enfeksiyonunda böbrek hasarı gelişmesi oranı %5-10 iken tekrarlayan ataklar ile bu oran %60'lara kadar çıkabilir (5). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında altta yatan neden idrarın mesane dediğimiz idrar kesesinden böbreklere tersine akışına sebep olan vezikoüreteral reflü olabilir. Bu durum genellikle doğuştandır ancak bazen mesane problemlerine ikincil olarak da gelişebilir. İdrar yolu enfeksiyonunun yeterli ve uygun tedavisi böbrek hasarını önleme açısından önemlidir. Böbreğe idrar kaçağı tespit edilen vakalar öncelikle ameliyat edilmeden izlenir ve kendi

Çocuklarda doğuştan böbrek hastalıklarının erken tanı ve tedavisi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi, doğru bir tuvalet eğitimi verilmesi, idrar yolu enfeksiyonuna sebep olabilen küvet ya da jakuzi kullanılarak banyo yapma yerine duş tipi banyonun tercih edilmesi önemlidir. Çocuklar eskiden olduğu gibi koşup oynayabileceği sokak oyunlarına teşvik edilmeli, günlük cep telefonu ya da bilgisayar kullanımı 45 dakika ile sınırlı tutulmalıdır.





halinde düzelmesi beklenir ki bu oran 8 yaşına kadar %72 civarındadır. Düzelmeyen vakalar ya da sık enfeksiyona sebep olup böbrek hasarı yapan vakalar kapalı veya açık cerrahi müdahale ile düzeltilir. Özellikle 3-8 yaş arası çocuklar televizyona dalma, oyuna dalma ya da tuvalet fobisi nedeniyle tuvalet ihtiyacını erteleme davranışı içinde bulunurlar. Bunun için bacak çaprazlama, yerinde zıplama ya da yere çömelip ayak topuğu ile idrar çıkış deliğini kapatma gibi davranışlar sergileyebilirler. Bütün bunlar neticesinde idrar kesesinin kasılması bozulabilir, gece-gündüz idrar kaçırmaya şikayetleri ortaya çıkabilir. Bu çocukları yeniden işeme eğitimine tabii tutmak önemlidir. Alafranga tuvaleti kullanan çocukların ayakları havada kalmayacak şekilde bir basamak ya da tabureden yararlanılmalı, saat başı ya da en geç iki saatte bir tuvalete götürülerek idrar

kesesinin sürekli boş kalması sağlanmalıdır. Okula giden çocuklara en azından iki teneffüste bir olmak üzere tuvalete gitmesi tembihlenmelidir.

Böbrek taşları çocuk ve erişkinlerde böbrek hasarına sebep olabilmekte hatta sebep olduğu enfeksiyonlar ve bir takım metabolik durumlar neticesinde böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Böbrek taşlarının önlenmesinde ana unsur yeteri miktarda su tüketimidir. Böbrek taşı olan erişkinlerde zaman zaman kalsiyum içeren yiyecekler yasaklansa da çocuklar büyüme çağındayken olduklarından ve yüksek kalsiyum ihtiyaçları nedeniyle bu tür kısıtlamalar yapılmamaktadır. Bazı böbrek taşı türlerinde tedaviye yardımcı olması amacıyla bir takım özel diyetler uygulanmaktadır. Özellikle kalsiyum taşlarında tuz kısıtlaması, okzalot taşlarında okzalattan zengin gıdaların

(çilek, kakao, ıspanak vs.) tüketiminin azaltılması önemlidir.

Daha önceleri çocuklarda hipertansiyon, böbrek hastalıkları ya da hormonal hastalıklar gibi ikincil nedenlere bağlı görülürdü. Yaklaşık 20-30 yıl kadar önce hipertansiyon erişkin yaş grubu hastalığı olarak bilinirken günümüzde daha genç erişkinlerde, ergenlik döneminde ve hatta çocuklarda dahi erişkin tipi hipertansiyon hastalığı görülmektedir. Çocuklarda fast-food türü beslenmenin yaygınlaşması, işlenmiş gıdaların aşırı tüketilmesi, sokak oyunlarından uzaklaşarak bilgisayara oyunları ya da akıllı telefonlarla vakit geçirilmesi bu hastalığın görülmesinin çok erken yaşlara inmesine zemin hazırlamıştır. Ailede hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda bu saydığımız çevresel faktörlerin etkisi ile hipertansiyon hastalığı gelişmektedir.

Egzersiz böbrek sağlığını korumada oldukça önemlidir. Günlük 30 dakikalık bir egzersiz böbrek sağlığı açısından önerilmektedir. Bunun için erişkinlere tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklete binme önerilebilir. Çocuklara ise hem eğlence hem de spor olması sebebiyle yüzme, ip atlama ya da güvenliği sağlandıktan sonra trambolinde zıplama şeklinde sporlar önerilebilir.

Erişkinlerde böbrek hasarının sebeplerinin başını iyi kontrol edilmeyen şeker hastalığı ve hipertansiyon hastalığı çekmektedir. Obezite, insülin direnci ve hipertansiyon birlikte metabolik sendrom dediğimiz durumu oluşturur. Metabolik sendrom kontrol altına alınamaz ise erişkin tipi diyabet hastalığı gelişir ve içinde böbreklerin de yer aldığı birçok sistemi etkileyen hastalıklar zinciri ortaya çıkar. Sağlıklı beslenme biçimi, obeziteyle mücadele ve hareketli yaşam bu durumların önüne geçecektir. Tersine abur cubur türü ya da batı tipi çabuk hazırlanan gıdalar ile beslenme, sedanter yaşam dediğimiz televizyon, bilgisayar, cep telefonu ile aşırı vakit geçirme ve aşırı tuzlu beslenme hem şeker hastalığına hem de hipertansiyona zemin hazırlayacaktır. Günlük tuz ihtiyacı 5-6 gram iken ve bu doğal beslenme ile birçok besin tarafından karşılanırken Türkiye’de birey başına düşen tuz tüketimi ortalaması yaklaşık 18 gramdır ve bu günlük ihtiyacın üç katına tekabül etmektedir (6).

Bilinçsiz kullanılan ilaçlar da böbrek sağlığını olumsuz etkileyen durumlardan biridir. 16. yüzyılın önemli bilim insanlarından ve modern tıbbın kurucularından biri olan İsviçreli doktor ve kimyager Paracelsus ilaçlarında aslında birer zehir olduğunu ve tek farkın ilacın ayarlanan

dozu olduğunu belirtmiştir. Bilinçsiz ilaç kullanımının dışında bazen uygun dozda kullanılan ilaçlar bile böbrek ve karaciğer hasarı yapabilmektedir. Ayrıca ağrı kesiciler toplumumuzda çok sık kullanılmakta ve bu ağrı kesicilerin kronik kullanımı ile analjezik nefropatisi diye tabir edilen bu ilaçlara bağlı böbrek hasarı gelişebilmektedir (7).

Günlük yaşam esnasında çeşitli nedenlerle insanlar bitkisel ürünlere başvurabilmektedirler. Bu bitkisel ürünler çay, yemiş şeklinde tüketilmekte ya da teneffüs şeklinde solunum yollarına uygulanmaktadır. Bu bitkisel ürünlerin bilinçsiz ve uzun süre kullanımı böbrek sağlığını olumsuz etkileyebilmekte ve hatta geri dönüşümsüz böbrek hasarına sebep olmaktadır (8). Hatta bazı bitkisel ürünler tek kullanımda dahi akut böbrek yetmezliğine sebep olabilmekte ve diyaliz tedavisi gerektirmektedir.

Sigara içmek ya da özellikle çocukların pasif içicilik şeklinde sigara dumanına maruziyeti kronik böbrek hastalığı riskini arttırmaktadır. Ebeveynlerin zaman zaman “evin içinde sigara içmiyorum. Balkonda içiyorum,” şeklindeki savunmaları aslında kendilerini kandırmaktan öteye gitmemektedir. Çünkü son içilen sigaradan sonra sigara dumanı akciğerlerden tam olarak dört saat sonra tamamıyla uzaklaşmaktadır. Başta astım ve diğer solunum yolları hastalıklarından ve tabii ki de böbrek hastalıklarından korunmak için tütün ve ürünlerinin tüketilmesinden vazgeçilmelidir.

Sonuç olarak, çocuklarda doğuştan böbrek hastalıklarının erken tanı ve tedavisi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi, doğru bir tuvalet eğitimi verilmesi, idrar yolu enfeksiyonuna sebep olabilen küvet ya da jakuzi kullanılarak banyo yapma yerine duş tipi banyonun tercih edilmesi önemlidir. Çocuklar eskiden olduğu gibi koşup oynayabileceği sokak oyunlarına teşvik edilmeli, günlük cep telefonu ya da bilgisayar kullanımı 45 dakika ile sınırlı tutulmalıdır.

Tüm yaş gruplarında da böbrek sağlığına zarar veren yiyecek ve içeceklerin tüketiminden ve aşırı tuzlu beslenmeden uzak durulması böbrek hastalıklarını önlemede önemli adımlardır. İşlenmiş paketlenmiş ürünlerin yerine doğal ve organik ürünler tercih edilmelidir. Bilinenin aksine böbrek fonksiyonları normal olan bireyle-

re böbrek sağlığını korumak için protein kısıtlaması yapmaya gerek yoktur. Bu tür kısıtlamalar böbrek yetmezliği gelişmiş hastalar için uygulanmaktadır. Bu yüzden günlük karbonhidrat tüketimi kısıtlı tutularak zeytin yağı, tereyağı gibi doğal yağların tüketimine önem verilmelidir. Benzer şekilde, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda balık tüketiminin kısıtlanması söz konusu değildir. Aksine içerdiği omega 3 böbrek sağlığı açısından önemli olduğu için bolca tüketilmesi tavsiye edilir.

Bilinçsiz ilaç kullanımından vazgeçilmeli, ilaçlar kesinlikle hekim kontrolünde kullanılmalıdır. Etkinliği bilinmeyen, doz - etki mekanizması bilinmeyen bitkisel ürünlerin tüketilmemesi, bu ürünler eğer kullanılacak ise fitoterapi eğitimi almış doktorların kontrolünde alınması gerekir.

Egzersiz böbrek sağlığını korumada oldukça önemlidir. Günlük 30 dakikalık bir egzersiz böbrek sağlığı açısından önerilmektedir. Bunun için erişkinlere tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklete binme önerilebilir. Çocuklara ise hem eğlence hem de spor olması sebebiyle yüzme, ip atlama ya da güvenliği sağlandıktan sonra trambolinde zıplama şeklinde sporlar önerilebilir. Müsabakalı sporlarla uğraşan yetişkin ve çocuklar yeteri kadar su ve sıvı tüketimini ihmal etmemelidirler.

Kaynaklar

1) United States Renal Data System. 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2017.

2) Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):363. Epub 2011 Haziran 29.

3) Surveillance for and Comparison of Birth Defect Prevalences in Two Geographic Areas, United States, 1983-88. Schulman J, Edmonds LD, McClearn AB, Jensvold N, Shaw GM *MMWR CDC Surveill Yaz* 1993;42(1):1

4) Horseshoe Kidney in Children. Segura JW, Kelalis PP, Burke EC *J Urol*. 1972;108(2):333.

5) Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection: A Meta-analysis with Individual Patient Data, Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Montini G, Rodrigo C, Taskinen S, Tuerlinckx D, Shope T *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (10): 893.

6) Türkiye Aşırı Tuz Tüketiminin Azaltılması Programı 2017-2021 T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Yayını, Ankara, 2016.

7) Analgesic Nephropathy. Henrich WL. *Trc. Am Clin Climatol Assoc*. 1998;109:147-58.

8) Kara B., *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 189-193.

Yetersiz kalbe yeterli müdahale arayışı

Prof. Dr. Ahmet Temizhan



1965 yılında Ankara'da doğdu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1988 yılında mezun oldu. Ankara Numune Hastanesi'nde 1993'te iç hastalıkları, 1997'de kardiyoloji uzmanı oldu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'de kardiyoloji doçenti oldu (2002). 2003-2012 yılları arasında Türkiye Yüksek İhtisas EAH'de Eğitim Görevlisi olarak çalıştı. 2012'de Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'de Kardiyoloji Profesörü unvanı aldı. Dr. Temizhan halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde görev yapmaktadır.

Dünyada 26 milyon kalp yetersizliği hastası olduğu varsayılıyor. Ülkemizdeki sayı tam bilinmiyor ancak 2012 senesinde kısıtlı imkanlar ile yapılan bir araştırmaya göre 35 yaş üzeri yetişkinlerin kalp yetersizliği prevalansı %2 olarak belirlendi ki bu da yaklaşık 800 bin kişi eder. Otuz beş yaş altı erişkinleri de eklersek bu sayının 1 milyon olacağını öngörebiliriz. Kalp yetersizliği riski dünya ile benzer şekilde yaş ilerledikçe artsa da ülkemizde kalp yetersizliği hastalarının yaş ortalamasının Avrupa'ya göre 6 yaş daha genç olması dikkat çekicidir. Bunun sebebi koroner arter hastalığının ülkemizde daha genç yaşlarda ortaya çıkmasıdır.

Kalp Yetersizliği Önlenebilir Mi?

Kalp yetersizliğinin en sık görülen nedeni koroner arter hastalığı olmakla birlikte aslında tüm kalp hastalıklarının ulaşacağı en son nokta, araya ölüm girmez ise, kalp yetersizliğidir. Buradan "kardiyovasküler hastalıkların sıklığını azaltabilirsek veya iyi tedavi edebilirsek kalp yetersizliğini de önleyebiliriz" sonucu çıkmaktadır. Bu görüş doğrultusunda Amerikan kalp yetersizliği kılavuzu hipertansiyon dahil tüm yapısal kalp hastalıklarını Evre A kalp yetersizliği olarak kabul etmektedir. Amaç nihayetinde kalp yetersizliğine gidecek tüm kardiyovasküler hastalıklarının tedavilerine özen gösterilmesini sağlamaktır. Bu güzel beklenti pratik

hayatta gerçekleşmemektedir. Bunun altında üç büyük engel yatar. İlki, doğru tedavi ve iyi takibin tüm hastalara uygulanmasını sağlayacak mükemmel sağlık hizmetinin verilememesidir. Burada sağlık sistemi kadar hekimlerin duyarlılığı ve hastaların tedaviye uyumu da işin içine girmektedir. İkincisi, mevcut hastaları tedavi etmeye çalışırken hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, sigara ve hareketsiz yaşam gibi kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı risk faktörlerinin prevalansının neredeyse çığ gibi artmasıdır. Yani hastaları ne kadar iyi tedavi etseniz de geriden ciddi bir hastalıklı nüfus gelmektedir. Bu hem gelişmiş hem de gelişmekte olan toplumların ortak sorunudur. Üçüncüsü ise ironik bir kısır döngüdür. Akut koroner sendromların (kalp krizi) hızla hastaneye ulaştırılması, erken dönemde tıkalı koroner damarın girişimsel yöntemler ile açılması ve bunun neticesinde de kalp krizine bağlı ölüm oranlarının belirgin şekilde azalmasıdır. Hayatta kalan hastalar az-çok hasarlı kalp ile yaşamına devam ederken uzun dönemde kalp yetersizliğine aday olmaktadır.

Kalp yetersizliği önlenemez gözükse de ciddi anlamda ötelenebilir. Öteleme için eylem planı şu şekilde olabilir:

- Değiştirilebilen risk faktörleri olan obezite, sigara, hareketsiz yaşam ve sağlıksız beslenmenin azaltılması. Bu sayede diyabet, hipertansiyon ve dolayısıyla koroner arter hastalığı sıklığı azalacaktır.

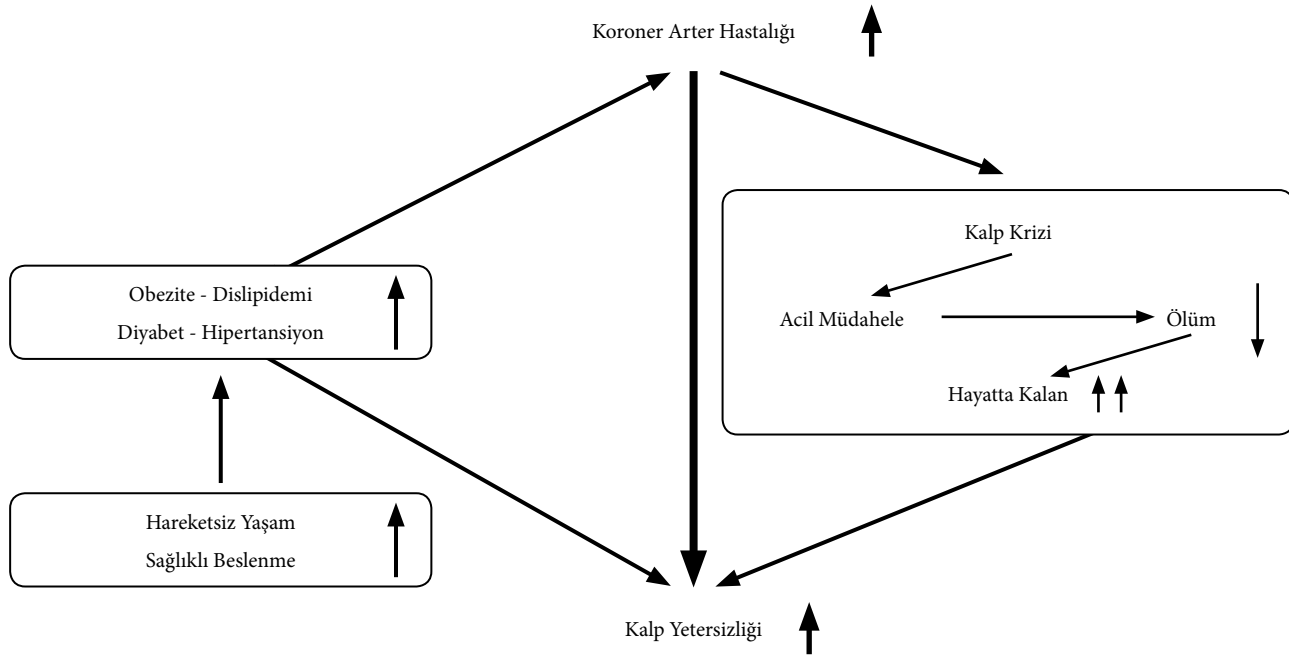
Devletin neredeyse tüm kurumları bunun için iş birliği yapmalıdır.

- Hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolünün sağlanması. Daha iyi kan basıncı kontrolü daha az kalp krizi ve kalp yetersizliği demektir. Sağlık sistemi bu çaba için hekimleri ve hastaları teşvik etmelidir.

- Diyabetik hastalarda kardiyovasküler koruma sağlayan ilaç yaklaşımlarının tercih edilmesi. Kalp krizini ve kalp yetersizliğini azaltmak için kan şekeri kontrolü tek başına yeterli olmamaktadır. Kardiyovasküler koruma sağlayacak yaklaşımların sağlık sistemince teşviki gerekmektedir.

Tedavideki Sorunlar

Kalp yetersizliği hastalarının beş senelik yaşam oranları yaklaşık %50'dir. Bu süreyi sık hastane başvuruları ve yatışlar ile geçirirler. Dolayısıyla kısalmış yaşamlarında kalp yetersizliği hastaları ile uzun bir birlikteliğimiz olmaktadır. Sık yatışların nedeni hastalığın doğal seyri kadar diyabet, böbrek yetmezliği, demir eksikliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ritim bozukluğu ve pnömöni gibi durumların (komorbidite) kalp yetersizliğine çoğunlukla eşlik etmesidir. Mevcut ilaçların uygun şekilde kullanılmasına rağmen arzulanan tedavi başarısının sağlanamamasının en önemli nedeni bu komorbiditelerin sıklığıdır ve ne kadar iyi tedavi etseniz de kalp



Şekil: Kalp Yetersizliği Gelişiminin Kısır Döngüsü

yetersizliği hastaları tıpkı bir bumerang gibi size geri gelmektedir. Hastalık nedeniyle ölüm iki şekilde olmaktadır; ani kardiyak ölüm ve pompa yetersizliğine bağlı ölüm. Ani ölüme elimizdeki ilaçların kısmen etkisi olmaktadır. Ancak ICD (taşınabilir defibrilatör cihazı) ve KRT (kardiyak resenkronizasyon tedavisi) gibi cihaz tedavileri ile ani ölüm sıklığında belirgin bir azalma sağlanmıştır. Bunun neticesinde de pompa yetersizliğine bağlı ölüm oranları artmıştır.

Tüm bunlar kalp yetersizliğinin tüm kalp hastalıkları içinde tedavisi en maliyetli hastalık olduğunu ispatlar niteliktedir. Kalp destek cihazları ve kalp nakli gibi ileri tedavi modalitelerini eklediğimizde maliyet daha da katlanmaktadır. Bu nedenle kalp yetersizliği her türlü yeni tedavi ve takip yöntemlerine son derece ihtiyaç duyulan, çağımızın en ciddi kalp sorunudur. Tam tedavi edilememesi sadece remisyonlara girmesi sebebiyle kalp yetersizliğini “kalbin kanseri” olarak yorumlamak yanlış olmayacaktır.

Yeni Eğilimler

Takip: Kalp yetersizliği hastalarının ayakta takibinin deneyimli ve bu konuda eğitim almış bir ekiple sistematik şekilde yapılması tedavi başarısını anlamlı şekilde artırmaktadır. Ekipte kardiyolog, kalp cerrahı, hemşire, diyetisyen, psikolog ve fizyoterapist olması idealidir. Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde uzunca bir zamandan beri uygulanan bu sistem ülkemiz için oldukça yenidir

ve kişisel çabalar ile yürütülmektedir. Sağlık sistemimizin bu konuda ivedilikle yapılandırılması gerekmektedir.

İlaç tedavisi: Kalp yetersizliği tedavisindeki son 20 senenin en önemli yeniliği ARNI molekülüdür. Kalp yetersizliği hastalarında ölüm oranlarını ve hastaneye yatış oranlarını önemli oranda azaltan ve hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde artıran bu ilaç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son üç senedir kullanılmaktadır. ARNI’nin sosyal güvenlik sistemimizce henüz geri ödeme kapsamına alınmamış olması nedeniyle bu ilaçtan kalp yetersizliği hastalarımız yeterince faydalanamamaktadır. Geri ödeme sorunu çözüldüğünde bu tedavisi çok zor hastalıkla mücadele etmek için elimizde güçlü bir silah daha olacaktır. Bir diğer yenilik kalp yetersizliği hastalarında sıkça görülen demir eksikliğinin tedavisinde yaşanan gelişmedir. İntravenöz yoldan verilen demir karboksimaltoz ile ölüm oranları değişmese de hastaların fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesi artırılabilir.

Kalp destek cihazları: Kalp nakli en kati tedavi şekli olarak görülse de donör (organ verici) bulmak ciddi bir sorundur. Bazı ülkeler vefat eden kişinin organlarını kanun yoluyla devlete ait kabul ederek bu sorunu aşmaya çalışmaktadır. Donör sıkıntısı ülkemizde çok daha fazla hissedilmektedir. Şu an itibarıyla bekleme listesinde 1112 hasta bulunmaktadır ve bu hastaların geçen sene 91’ine, bu sene şu ana kadar 17’sine kalp nakli yapılabil-

miştir. Hastalar bekleme listesinde iken ölmektedir. Gerek kalp nakli bekleyen gerekse de kalp nakline aday olamayan hastalar için kalp destek cihazları önemli bir tedavi alternatifidir. Önceleri oldukça büyük olan ve sadece kalp nakline köprü amacıyla kullanılan bu cihazlarda son 10 sene içerisinde teknolojik anlamda önemli gelişmeler olmuştur. Cihazın boyutu belirgin derecede küçülmüş, pompa desteğini daha iyi sağlar hale gelmiş ve takipte karşılaşılan sorunlar azaltılmıştır. Bunun neticesinde de hem kalp bekleyen hem de nakile aday olamayan hastalarda destinasyon (kalıcı) amaçlı kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Kalp destek cihazları oldukça maliyetli olsa da getirdiği çözüm bu maliyete değebilmektedir. Donör sıkıntısının çözülmesindeki zorluklar dikkate alındığında bu cihazların ülkemizde üretilmesi ve maliyetin düşürülmesi sanırım gündeme gelmelidir.

Kaynaklar

Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, ve ark. Türkiye’deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri:HAPPY çalışması. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: Happy study. Türk Kardiyol Dem Arş. 2012;40(4):298-308

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e48.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2129-2200.

Tibbin 'karın ağrısı': kronik bağırsak hastalıkları

Prof. Dr. Mustafa Güçlü



1972 yılında Tarsus'ta doğdu. İlköğretim ve liseyi Tarsus'ta bitirdikten sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesine girdi ve 1994'te mezun oldu. Kısa dönem genel cerrahi asistanlığı sonrasında iç hastalıkları ihtisasını Çukurova Üniversitesinde 2000 yılında bitirdi. 2001 yılında Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji yan dalı ihtisasına başladı. 2011 yılında doçent ve 2018 yılında İstanbul Medipol Üniversitesinde profesör oldu. Hâlen Medipol Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğinde çalışmaktadır.

Halk sağlığı açısından dünya çapında bir öneme sahip olan kronik, yani müzmin bağırsak hastalıkları dünyada ve Türkiye'de yaygın olarak görülmektedir. Gastroenteroloji kliniklerinde uzmanların gördüğü hastaların neredeyse yarısı kronik bağırsak hastalığından mustariplerdir. Kronik bağırsak hastalıklarının yelpazesi çok geniştir. En fazla karşılaşılan hasta grubu fonksiyonel bağırsak hastalıkları diye tanımlanan gruba dahildir. Bunlar yapısal, yani organik kökeni olan ve kan tetkikleri ile açıklanamayan bağırsak hastalıklarıdır. Fonksiyonel bağırsak hastalığı denince akla ilk gelen irritabl bağırsak sendromudur (İBS). İBS dünya çapında ortalama %10-20 prevelansa sahiptir. İBS tekrarlayıcı, kronik karın ağrısı, şişkinlik ve dışkılamada değişiklik ile öne çıkmaktadır. Birçok hastalıkta da bu şikayetler olabileceği için yanlış teşhis koymak muhtemeldir. Medikal masrafların yanında işten geri kalma da olabilir ve bu durum topluma pahalıya mâl olabilir. Fonksiyonel bağırsak hastalıkları olanlar genel sağlıklı nüfus ile karşılaştırıldıklarında işe devamsızlıklarının iki kat fazla ve iş kayıplarının yılda 9-13 gün arasında olduğu görülmüştür. Toplumda prevalansı %10-20 olup düşük sosyoekonomik gruplarda sıklığının fazla olması bizlere çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Bilinmeyen nedenlerle hastalık ileri yaşlarda %30 oranında geriler ve şikayetler azalır. Bu

durum yaşla beraber şikayetleri daha az bildirme ve iç organ aşırı duyarlılığının azalmasından kaynaklanabilir. Kültürlere göre cinsiyet farklılığı izlenmiş, örneğin batıda kadınlarda yaygın fonksiyonel bağırsak hastalığı izlenirken Hindistan'da erkeklerde daha sık görülmüştür. İBS olan insanların %15 ilâ %50'si bir doktora gitmektedir. Kronik bağırsak hastalıklarını değerlendirirken hastanın medikal yardım istediği noktanın tam olarak anlaşılması gerekir.

İBS değişik nedenlerden kaynaklanan semptomlar bütünüdür. Hastaların birçoğunda şikayetlerin hayal ürünü olmadığını veya kronik bir somatizasyon bozukluğu olmadığını destekler bulgular vardır. Bütün bunlara rağmen tüm bozuklukları izah edecek bir hastalık modeli geliştirilememiştir. Genetik ve çevresel faktörlerinde hastalık gelişiminde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İBS için uluslararası bir takım tanı kriterleri geliştirilmiş ve bu tanı kriterlerine göre hastalara teşhis konarak tedavi planlanmaktadır. İBS de anahtar fizyolojik bozukluğun viseral, yani iç organ aşırı duyarlılığı olduğu bilinmektedir. Viseral duyular bağırsaktan beyne vagal ve afferent spinal sinirler ile taşınmaktadır. İBS'li hastaların çoğunda viseral aşırı duyarlılık olduğu için bağırsak distansiyonuna daha hassas oldukları bilinmektedir. Bağırsak duyarlılığındaki artışın, afferent sinir uyarılarının artmış iletimine mi, son organ anormalliğine mi yoksa uyarıların santral işlemdeki değişikliğe mi bağlı olduğu

çok açık değildir. Bağırsak fonksiyonu ani stres veya duyuşsal algılamadaki değişikliklerle, yani emosyonel faktörlerle değişiklik gösterebilir. Bu arada İBS de diyet ve enfeksiyondan da bahsetmek gerekir. İBS de sorbitol, früktöz ve safra asitleri gibi bağırsak içi maddeler ishal ve gaz-şişkinlik gibi şikayetleri arttırabilirler. Liften fakir diyet ve gıda intoleransı gibi diyete bağlı kesin faktörler için veriler hâlâ yetersizdir. Diğer taraftan, geçirilmiş enfeksiyonun İBS'nin %10-25 gibi bir kısmını oluşturduğu düşünülmektedir. Postinfeksiyöz İBS viral bir enfeksiyon veya ishal sonrası ortaya çıkmaktadır. Diğer bir deyişle, yatkın kişilerde akut enfeksiyonun sürekli olarak bağırsak afferent sinirlerini uyardığı ve ilk uyarılar geçse bile bunun devamlılığının sağlandığı görülmüştür.

İBS tanısı konmadan önce kırmızı bayrak alarm semptomları (kilo kaybı, rektal kanama, gece şikayetleri vs.) dediğimiz şikâyetlerin hastada olması durumunda çok detaylı bir inceleme yapılmalı ve altta yatan bir organik hastalığın varlığı araştırılmalıdır. Özellikle somatizasyon bozukluğu olan hastaların bağırsak şikayetleri kadar bağırsak dışı kronik ağrı sendromundan da bahsedebilirler. Ayrıca psikiyatrik bozukluğu olan hastaların tedavisi zordur ve imkân dahilinde mental sağlık programı uygulayan merkezlerde tedavi edilmelidirler. İBS de tedavi yöntemleri olarak psikiyatrik yaklaşım, diyet, ilaç tedavisi ve farmakolojik olmayan tedaviler yapılmaktadır. Hastaya güven



verme aşamasında İBS'nin kanser olmadığı, şikayetlerinin gerçek olduğu ve toplumda sık görüldüğü anlatılmalıdır. Şikayetleri tetikleyen stres, aşırı alkol, kafein, sorbitol içeren sakızlar, laktoz ve bilinen gaz üreten gıdalardan sakınması gerektiği hastaya anlatılmalıdır. Lifli gıdalar özellikler kabızlığı olan hastalarda önerilmelidir. İBS olan hastalardaki şikayetlere yönelik ilaç tedavisi yapılmaktadır. Kabızlık olanlara psyllium ve metilselüloz gibi hacim oluşturmucular, ishal olanlarda loperamid gibi bağırsak hareketlerini yavaşlatan ajanlar, gaz ve karın şişkinliği ön planda olanlara simetikon ve probiyotikler, karın ağrısı olan İBS'li hastalarda antikolinergikler ve antidepresanlar verilmektedir. İBS tedavisinde ilaç dışı tedavilerde değerli bulunmuştur. Hipnoz, yararlı davranış tedavileri ve biofeedback (özellikle kabızlıkla seyreden pelvik taban bozukluğunda) tedavilerin İBS tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. İBS de bitkisel ilaçlarda özellikle Çin tıbbında çok araştırılmıştır. Bu bitkisel ilaçlardan en çok tecrübe edilenleri Tong Xie Yao Fang ve Padma Lax olup uzun yıllar Batı'da da kullanılmıştır. İBS hastalarının takiplerinde hekim çok dikkatli olmalı ve organik bir hastalık gelişimini gösteren bulgu tespit ettiğinde hastalığın adını koyup tedavi etmeli, objektif bir değişiklik

yoksa hastanın mükerrer tetkik yaptırma isteklerine uymamalıdır.

İltihabi Bağırsak Hastalıkları (İBH)

Kronik iltihabi bağırsak hastalıkları arasında iki antite vardır. Bunlar ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığıdır (CH). Bu hastalıklar aynı grup içinde anılsa da birbirinden çok farklı görünüşleri ve bazen farklı tedavileri vardır. CH ve ÜK prevelansı yaklaşık olarak sırası ile yüz bin kişide 90 ve 200'dür. Kronik iltihabi bağırsak hastalığının Amerika'da yıllık masrafının 1,6 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak hastanın üretim kaybı da eklendiğinde toplam kaybın 2,2 milyar dolar olduğu düşünülmektedir. CH ve ÜK oluşumunun muhtemelen genetik olarak yatkın kişilerde çevresel birçok faktörün tetiği çekip inflamasyonu başlatması şeklinde geliştiği düşünülmektedir. İltihabi bağırsak hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu savunulsa da kendi antijenine karşı antikor oluşumunu destekleyen çok az kanıt vardır. Son yıllarda T hücre yanıtının arttığını gösteren kanıtlar fazlalaşmaktadır. Artmış T hücreleri nötrofiller denen iltihap hücrelerinin artışı ve bunlar da iltihabın artmasını tetiklemektedirler. T hücrelerinin nasıl ve neden tetiklendiği

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ÜK ve CH), ne zaman dalgalanacağı ve kabarcacağı belli olmayan okyanustaki bir dalga gibidir. ÜK kolonik mukozda diffüz yaygın bir tutulum gösterir. Histolojik olarak kript apseleri bu duruma eşlik eder. Hastalar, kramp tarzında karın ağrısı sık dışkılama ve mukuslu kanlı gaita ile karakterize bir klinik ile doktora gelirler. Günde yaklaşık alevlenme zamanlarında 10-15 kez kanlı dışkılama tarif ederler.



Kronik bağırsak hastalıklarından insanları en çok etkileyen ve maliyeti yüksek olan hastalıklar CH ve ÜK'dir. Mevcut tedaviler hastalığın sebebine değil de sonuçlarına yönelik olduğu için bu hastalıklar kronik hâlde kalmaktadır. Bilimde dünyada lider ülke olmanın yolu bu tür dünya çapında hastaların çok mustarip olduğu sebebi bilinmeyen hastalıkların nedeninin bulunması ile olacaktır. Bunun planlanması hem maliyetleri azaltacak hem de insanı yaşat ki devlet yaşasın felsefesine tam uyacaktır.

hâlen tam olarak bilinmemektedir. İltihabi bağırsak hastalığında genetik yatkınlık için ikizler ve aileleri üzerinde yapılan çalışmalar bu yatkınlığı göstermektedir. CH de birinci derece yakınlarında hastalık görülme sıklığı %5-8 iken ÜK de birinci derece yakınlarında görülme sıklığı %2-5'tir. Çevresel faktörler bakıldığında, şehirlerde yaşamak ÜK ve CH riskini arttırmaktadır. Bu hastalıklar yüksek sosyo-ekonomik sınıfta sıktır. Nedeni tam anlaşılmamakla beraber doğum kontrol haplarının CH ve ÜK sıklığını arttırdığı görülmektedir. Apendektomi olanlar ve sigara içenlerde ÜK sıklığının azaldığı görülmüştür. Buna karşın sigara içimi CH nüks riskini arttırmaktadır.

İBH özellikle 15-40 yaş aralığında sık görülmesi, yaşamın en çok aktif ve üretken olduğu dönemde ortaya çıkması iş gücü kaybına yol açmaktadır. Ek olarak aile, sosyal yaşam, duygu durum değişikliği kariyer gibi yaşamının birçok yönünü etkilemekte ve kısıtlılık oluşturmaktadır. İBH'de görülen şikayetlerin, rektal kanama, ishal, karın ağrısı gibi semptomların hastanın kontrolünün dışında gelişmesi hastanın sosyal yaşamını ve toplum ile olan ilişkilerini etkilemekte bu durum hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır. İBH hastalarını karamsarlığa ve anksiyete bozukluğuna sokan diğer önemli bir neden ise hastalığın kronik olması, her an alevlenme riski ve ilerde cerrahi tedaviye maruz kalınacak olduğu düşüncesidir. İBH'li kadın hastalarda daha fazla anksiyete ve depresyon izlenmektedir. Bu durum kadınların sosyal yaşamlarında hem eş hem anne rolü olması ve ek olarak çalışma hayatında olmaları sebebiyle daha fazla strese maruz kaldıkları içindir. Buna karşın İBH'li hastaların eğitim seviyesi arttıkça dep-

resyonun azaldığı gözlenmiştir. Ek olarak hekimin hastalık konusunda hastayı çok iyi bilgilendirmesinin de depresyonu azaltacağı düşünülmektedir. Belirgin depresif durumu olan hastaların psikiyatrik değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir.

İBH tedavisinde mukozal iyileşme ve remisyon esastır. Bunun immunsupresif tedavi sonrası steroidsiz sağlanması amaçlanmaktadır. Ne yazık ki bunu her zaman sağlamak imkânsızdır. Yapılan araştırmalar ve yeni geliştirilen ilaçlara rağmen mevcut başarı seviyesi, istenilen düzeyin çok altındadır. İmmunsupresif ilaçların İBH tedavisinde hastayı her zaman remisyona sokamama ve her zaman remisyonda tutamama gibi bir handicap vardır ve dahası yeni geliştirilen biyolojik ajanların istenmeyen yan etkileri maalesef çoktur. Bahsedilen bütün bu sebeplerden dolayı hastaya hangi ilacın verileceği ve beklenen yan etkilerin ve tedavi edici özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

Crohn Hastalığı

CH tanısı genellikle klinik radyolojik, histolojik ve laboratuvar testleri sonucunda tanı konmaktadır. CH'nin anatomik tutulum yerleri önemlidir, çünkü ağızdan anal kanala kadar gastrointestinal sistemin her yerini tutabilir ve tipik olarak tutulum tam kat şeklindedir. CH'de hastaların yarısından çoğunda terminal ileum denen ince bağırsağın son kısmı tutulmuştur. CH'de bağırsakların tam kat tutulmasına bağlı olarak dış zar yani mezenter iltihaplanması ve buna bağlı yapışıklıklar ve fistüller gelişebilir. Mikroskopik incelemede yamalı tutulum ve nekrozu olmayan granülatöz tutulum vardır. CH'de tam veya kısmi remisyon denen hastalığın nekahet dönemi ve arada alevlenmelerle seyri görülür. Hastanın klinik muayenesi, laboratuvar bulguları dikkatli bir şekilde değerlendirilir ve hastalık hafif, orta ve ciddi olarak değerlendirilip tedavi planı yapılır. Son yıllarda iltihabi bağırsak hastalıklarında gaitada calprotektin ölçümü popüler olmuştur. Ancak bu belirteç tek başına tanı koymamakta inflamasyonu yansıtmaktadır. Sağ alt kadranda karın ağrısı ve ishal en sık şikayetlerdir. Laboratuvar testleri iltihabi durumu yansıtır. Görüntüleme teknikleri ise tutulan bölgelere göre bulgular verir. Karın içi apseler, darlıklar, yapışıklıklar ve perianal bölge hastalıkları ile prezente



olabilir. CH'de ince ve kalın bağırsak kanser riski artmıştır. CH'nin tedavisinde mesalamin (5ASA), antibiyotikler, kortizon, azatiopurin ve 6 merkaptopurin, metotreksat, siklosporin ve infliximab gibi anti-TNF ajanlar kullanılmaktadır. CH'de kök hücre tedavileri umut vadetmektedir. Biyolojik ajanlardan sonra muhtemelen tedavide devrim şeklinde kabul edilen yöntem kök hücre, yani mezenkimal kök hücrelerin tedavide kullanılması olacaktır. Hiç şüphe yok ki kök hücre tedavisinin tam oturması ve hastalarda kullanılması için araştırmaların tam anlamı ile olgunlaşması gerekmektedir. Ek olarak agresif beslenme desteği CH'nin yardımcı tedavisinde çok önemlidir. Diyetle laktoz kısıtlaması, elementel enteral diyetin kortizon tedavisi kadar etkili olduğu görülmektedir. CH seyri ise oldukça değişkendir. CH'de mortalite giderek düşmektedir bu iyilik halinin tedavideki gelişmelere bağlandığı açıktır. Şimdilerde CH'de normal toplumdaki yaş grupları ile karşılaştırıldığında mortalitenin hafif yüksek olmasının sebebi CH'de hafif artmış kanser riski ile ilişkili olmasındandır.

Ülseratif Kolit

ÜK, CH'nin tersine bağırsak iç yüzeyinin sadece yaygın tutulumu ve anatomik olarak rektumdan başlaması tipiktir. ÜK'de arada remisyonlar ve alevlenmeler vardır. Şu şekilde bir tanımlama yapmak yanlış olmaz: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ÜK ve CH), ne zaman dalgalanacağı ve kabarcacağı belli olmayan okyanustaki bir dalga gibidir. ÜK kolonik mukozda diffüz yaygın bir tutulum gösterir. Histolojik olarak kript apseleri bu duruma eşlik eder. Hastalar, kramp tarzında karın ağrısı sık dışkılama ve mukuslu kanlı

gaita ile karakterize bir klinik ile doktora gelirler. Alevlenme zamanlarında günde yaklaşık 10-15 kez kanlı dışkılama tarif ederler. Klinik muayene ve bağırsak incelemeleri sonucunda ÜK tanısı konan hastalara medikal tedavi başlanmaktadır. ÜK hastalığı bazen bağırsağın çok kısa birkaç santimetresini tuttuğu gibi pankolit denen bütün bağırsağı, yani yaklaşık 150 cm'yi tamamen tutup iltihaplandırabilir. ÜK anatomik tutulum yerlerine göre proktit, sol kolit, yaygın kolit ve pankolit olarak isimlendirilir. Diğer taraftan CH'de olduğu gibi ÜK'de de kolon kanseri riski vardır. Bu hastalar artmış kanser riski ve mukozal iyileşmenin takibi için yılda veya iki yılda bir endoskopik incelemelere gereksinim duyarlar. ÜK tıbbi tedavisinde mesalamin, kortikosteroidler, immunsupresif ilaçlar (azatiopurin, siklosporin vs.), biyolojik ajanlar, fekal transplantasyon ve endikasyon olduğunda cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavide en çok önerilen total proktokolektomi ve ileal poş anal anastomozdur. Ancak sonrasında poş problemleri ve özellikle poşitle mücadele etmek gerekmektedir.

Kronik iltihabi bağırsak hastalıklarında bağırsak dışı bulgular da izlenmektedir. Bunlar eklemlerde reaktif artropati ve episklerit gibi göz bulguları, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum gibi dermatolojik bulgulardır. Ayrıca karaciğer ve safra yollarında primer sklerozan kolonjit tablosu görülebilir. CH ve ÜK'nin tedavisinde son yıllarda hedefe yönelik biyolojik ajanlarla ilgili çalışmalar artmıştır. Biyolojik ajanlar içinde anti-TNF antikorlar ve selektif adezyon molekül inhibitörleri(natalizumab) vardır. Deneme aşamasında lökoforez ve GM-CSF gibi birçok çalışma vardır.

Bağırsağın Diğer Çeşitli Hastalıkları

Bu başlık altında incelenen hastalıklar çok nadir görülürler. Örneğin mikroskopik kolit, adından da anlaşılacağı üzere mikroskopta görülebilen kolit türleridir. Mikroskopik kolit, kolonoskopi olarak normal izlenen kolonda, biyopside inflamasyonun izlendiği kronik sulu ishal ile seyreden sebebi bilinmeyen bir bağırsak hastalığıdır. 60-70 yaşlarında kadınlarda sık görülen mikroskopik kolitin iki çeşidi vardır. Bunlar lenfositik ve kollejenöz kolittir. Tedavide bizmut, sulfasalazin ve semptomatik yaklaşım esastır. Diğer nadir bağırsak hastalıkları ise ince ve kalın bağırsakta duvarında hava kesecikleri ile seyreden pnömatozis sistoides intestinalis, soliter rektal ülser sendromu, diversiyon koliti, ilaca bağlı kolit, radyasyon koliti sayılabilir.

Sonuç olarak kronik bağırsak hastalıklarından insanları en çok etkileyen ve maliyeti yüksek olan hastalıklar CH ve ÜK'dir. Mevcut tedaviler hastalığın sebebine değil de sonuçlarına yönelik olduğu için bu hastalıklar kronik hâlde kalmaktadır. Eğer bu hastalıkların sebepleri bulunursa hem hastalığın tedavisi netleşecek hem de maliyetler çok düşecektir. Ancak maalesef bu hastalıkların sebebine yönelik araştırmalar kısıtlıdır. Çoğu araştırmalar doğrudan sonuçlara yöneliktir. Özellikle ülkemizde bilimin ve tıbbın ilerlemesi için böyle dünya çapında bu hastalıkların sebebinin bulunacağı ve tedavi edileceği merkezlerimizin olması gerekmektedir. Bilimde dünyada lider ülke olmanın yolu bu tür dünya çapında hastaların çok mustarip olduğu sebebi bilinmeyen hastalıkların nedeninin bulunması ile olacaktır. Bunun planlanması hem maliyetleri azaltacak hem de insanı yaşat ki devlet yaşasın felsefesine tam uyacaktır.

Kaynaklar

Clara Abraham, M.D. ve Judy H. Cho, M.D. Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009, 361:2066-78.

Güray Can, Bülent Yılmaz. İritabl Bağırsak Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji Eylül 2015*.

Merva Biber Tannısever. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarında Yaşam Kalitesi, Anksiyete ve Depresyon. *Uzmanlık tezi*. 2009.

Mustafa Güçlü, Ender Serin. Mikroskopik Kolitler. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2004, s. 104-110.

Katsuyoshi Matsuoka, Taku Kobayashi, Fumiaki Ueno vd. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Inflammatory Bowel Disease, *J Gastroenterol* 2018. 53:305-353.

Kronik hastalıklarda 'yeni' yardımcı: mikrobiyota

Prof. Dr. Süleyman Yıldırım



Karabük'te doğdu. Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümünden mezun oldu (1994). ABD'de Iowa Eyalet Üniversitesinden YL derecesini aldıktan sonra ilaç firmalarında kısa süre çalıştı. Patojen bakterilerin genomik ve genetik analizleri üzerine Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesinde doktora yaptı. İnsan ve primatların mikrobiyomu üzerine ABD'de 8 yıl araştırmalar yaptıktan sonra 2014 yılında İstanbul Medipol Üniversitesine döndü. Halen Medipol'de Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümünde mikrobiyom üzerine araştırmalarına devam etmektedir.

Dünya hayatının başlangıcına dair eldeki biyolojik teoriye göre bakteri ve arke hücreleri insan dahil ökaryotik hücre tipine sahip canlılardan çok daha önceleri vardı (1). Mikroorganizmaların dünyada biyojeokimyasal döngülerin devamında kritik rolü olduğunu düşünürsek insan aslında tam da mikroorganizmalar tarafından şekillenen hayatın misafiri olmuştur. Milyonlarca insanın patojen mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyon hastalıkları nedeniyle yok olması (Dört yıl içinde yaklaşık 200 milyon insanın ölümüne neden olan "kara ölüm" veba ya da 1918 yılında 50 milyon insanın ölümüne neden olan İspanyol gribi gibi) ve insanın üreme yeteneğine etkisi (ölü doğumlar, "fitness") düşünüldüğünde mikrobiyal dünyanın insanın tekamülüne katkıda bulunduğuna ilişkin ipuçları bulunmaktadır. Diğer yandan hızlı ölümler yerine kronik enfeksiyonlara ve kanser gibi kronik hastalıklara neden olan ciddi patojen mikroorganizmalar da vardır (*HBV ve HBC, HIV, HPV, H. pylori, M. tuberculosis*, vb.). Katastrofik enfeksiyon salgınlarıyla anıldığından olsa gerek, mikroorganizmaları hep "düşman" ve hastalık etmeni olarak tanıdık. Halbuki vücudumuzda patojen olmayan ve çoğunluğu bağırsaklarımızda yaşayan yine çoğunluğu bakteri olmak üzere diğer mikroorganizma çeşitlerinden (mantar, virüs, protozoon, helmint) hepsi bulunur. İyi ama bunların varlığı da zaten uzun yıllardan beri biliniyordu ve

hepsine birden "insan florası" denirdi. O halde "mikrobiyota" nereden çıktı? Önce terimler değişti. Şimdilerde insan florası teriminin yerini "mikrobiyota" veya "mikrobiyom" aldı. Ancak ilk çıkışlarında farklı tanımlanmakla beraber her iki kelime son zamanlarda sık sık aynı anlamda kullanılıyor. Kısaca bu yeni terimleri tanımlamak gerekirse mikrobiyota tanımlanmış bir çevrede birlikte yaşayan mikroorganizmalar topluluğuna denir. Mikrobiyom ise mikrobiyota üyelerinden elde edilen DNA'lar koleksiyonu ve habitatıdır (2). Bu iki farklı tanım pek benimsenmediği için mikrobiyom ve mikrobiyota sık sık aynı anlamda kullanılmaktadır.

NIH'in 2007 yılında başlattığı ve sağlıklı insanlarda çeşitli anatomik bölgelerde mikrobiyom çeşitliliği ve dinamiğini incelemeyi amaçlayan proje, vücudumuzda yerleşik mikrobiyal hayatı tanıma bakımından tarihi bir başlangıç oldu. Son yıllarda mikrobiyomun çeşitlilik ve değişim dinamiklerinin de ötesine geçip hastalıklara fonksiyonel katkısı araştırma konusu oldu. Kanıtlar daha çok yeni, bilinmeyen çok şey ve cevaplanacak çok soru var ama şurası gerçek ki %90'ı bağırsaklarımızda yerleşik mikrobiyota adeta biyoreaktör gibi sindiremediğimiz bileşenleri ayrıştırıp henüz bilmediğimiz binlerce molekülün dolaşım sistemimize geçmesine neden olmaktadır (3). Kısa zincirli yağ asitleri denilen bütirat, propionat, asetat, folat, indol, modifiye safra asitleri, TMAO, nörotransmitter ya da eşdeğerleri, triptofan metabolik ürünleri

bildiğimiz sadece birkaç örnektir. Bu molekülleri bazen mikrobiyota yalnızca kendisi, bazen de konjuge safra asitlerinde olduğu gibi kendi enzimlerimiz ve mikrobiyota enzimleri ile beraber üretiyoruz. Bu moleküller dolaşım sistemine girip bağırsaktan uzak dokularda bile genlerimizin ifadesini değiştirebilmektedir. Bu gerçeklikten şu basit sonuca ulaşmak mümkündür: mikrobiyota vücudumuzun her organına doğrudan ya da dolaylı etki etme potansiyeline sahiptir. Dahası binlerce çeşit mikrobiyal türden oluşan mikrobiyotanın vücudumuzdaki antijen yükünü düşünebiliyor musunuz? Gerçekten de immün sisteminin gelişebilmesi ve dengede kalabilmesi için mikrobiyotaya ihtiyaç duyduğuna dair güçlü deneysel kanıtlar vardır (4). Demek ki mikrobiyota hem dolaşımımıza giren sentezlediği ve henüz çok azını tanımladığımız moleküller hem de immün sistemi üzerinden doğrudan ya da dolaylı biyolojik sistemlerimizi etkilemektedir.

Son on yıldır yapılan çalışmalarda akut ya da kronik hemen her hastalıkta mikrobiyota yapısının değiştiği ve çeşitliliğinin çoğu zaman azaldığı gösterilmiştir. O halde karşımızda cevaplanması gereken büyük bir soru vardır: Özellikle kronik hastalıklarda mikrobiyotanın manipüle edilip dengelenerek hastalığın seyri değiştirilebilir miyiz ve/veya klinikte biyobelirteç olarak kullanabilir miyiz? Mikrobiyotayı nasıl manipüle edelim peki? Bu yazıda kısaca kronik hastalıklar ile insan vücudundaki yerleşik mikrobi-



yota ve immün sistem ilişkisi üzerinde duracağız.

Mikrobiyota, İmmün Sistem ve Kronik Hastalıklar İlişkisi

Kronik hastalıkların hemen hepsinde immün sistemin asıl fonksiyonu olan dokuyu temizleme ve regülasyon yerine v cud  uzun dönemde zarar veren kronik inflamasyon vardır. Aynı zamanda bu hastalıkların çoğunda genellikle o hastalığa özgü yapıda çeşitliliği azalmış ve fırsatçı patojenlerin sayısı artmış (disbiyotik) mikrobiyota bulunduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Mikrobiyotanın %90'ı bağırsaklarımızda yerleşik olduğu gibi immün sistem hücrelerinin ezici çoğunluğu da bağırsaklardaki dokularda yerleşik ve mikrobiyota ile sürekli etkileşim halindedir. Bu dokularda gelişen inflamasyon sitokinleri veya başkalaşan sitotoksik immün hücreleri beyin dahil diğer organlara translokasyonu kronik inflamasyonu başlatabilir (5). İmmün sistemin mikrobiyota olmadan gelişemediği ve mikrobiyotanın antijen ve metabolitlerinin doğrudan ya da epigenetik mekanizmalar üzerinden immün sistem ile sürekli etkileşim içinde olduğunu biliyoruz. Kronik hastalıklarda kanda bakteri antijenlerinin artışının gözlemlendiği ve bu durumda bağırsak ve beyin geçirgenliğini arttırdığı ve bunun sistemik inflamasyona neden olduğuna

dair önemli kanıtlar vardır. Bu bakış açısından bile mikrobiyotamızın hemen her kronik hastalıkta rolü olacağını düşünmek yanlış olmaz. Hal böyle olunca teorik olarak mikrobiyotanın inflamasyonu yatıştırıcı diyet vs. ile dengelenmesi, en azından kronik hastalığı yavaşlatabilmesi ve yaşam kalitesini arttırması beklenir. Mikrobiyota ve kronik hastalıklar ilişkisi üzerine en çok çalışma sindirim sistemi hastalıkları, karaciğer ve safra metabolizması hastalıkları, obezite ve diyabet, kanser, astım, kalp-damar hastalıkları ve alerji üzerine yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir.

Bu yazıda hastalıkları tek tek incelemek yer kısıtı nedeniyle mümkün değildir. Ancak genel olarak bu çalışmalar, daha çok hastalıkta göreceli bolluğu (relative abundance) değişen bakteri türleri  zerine (*Clostridia*, *Enterobacteriaceae*, *Prevotella*, *Bacteroidetes*, vs.) ve mikrobiyotanın bağırsakta fermentasyonla ürettiği ve epitel hücreler için enerji kaynağı olan, aynı zamanda hücrelerde G-proteine bağlı reseptörler ve epigenetik mekanizmalar üzerinden diğer dokuları da etkileyebilen kısa zincirli yağ asitlerinin değişimlerini raporlamıştır. Konunun netleşmesi için mikrobiyotayla ilişkisi en çok çalışılan kronik hastalıklardan ateşli bağırsak hastalıkları ve kanser örnekleri üzerinde kısaca duralım.

İmmün sistemin mikrobiyota olmadan gelişemediği ve mikrobiyotanın antijen ve metabolitlerinin doğrudan ya da epigenetik mekanizmalar üzerinden immün sistemi ile sürekli etkileşim içinde olduğunu biliyoruz. Kronik hastalıklarda kanda bakteri antijenlerinin artışının gözlemlendiği ve bu durumda bağırsak ve beyin geçirgenliğini arttırdığı ve bunun sistemik inflamasyona neden olduğuna dair önemli kanıtlar var. Bu bakış açısından bile mikrobiyotamızın hemen her kronik hastalıkta rolü olacağını düşünmek yanlış olmaz.



Dolaşım sistemimize giren ve hemen her organa ulaşan mikrobiyota kaynaklı metabolitler ve immün sistem-mikrobiyota ilişkisinin akut veya kronik her hastalıkta doğrudan ya da dolaylı etkisi vardır. Bu nedenle özellikle kronik hastalıkların tedavisinde mikrobiyota en azından tedavinin bir parçası olması gerektiği düşünülmelidir... Mikrobiyotayı modüle eden en önemli faktörlerin başında diyet gelir. Bu nedenle inflamasyonu düşüren ve mikrobiyotayı dengeleyecek diyet türleri üzerine klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

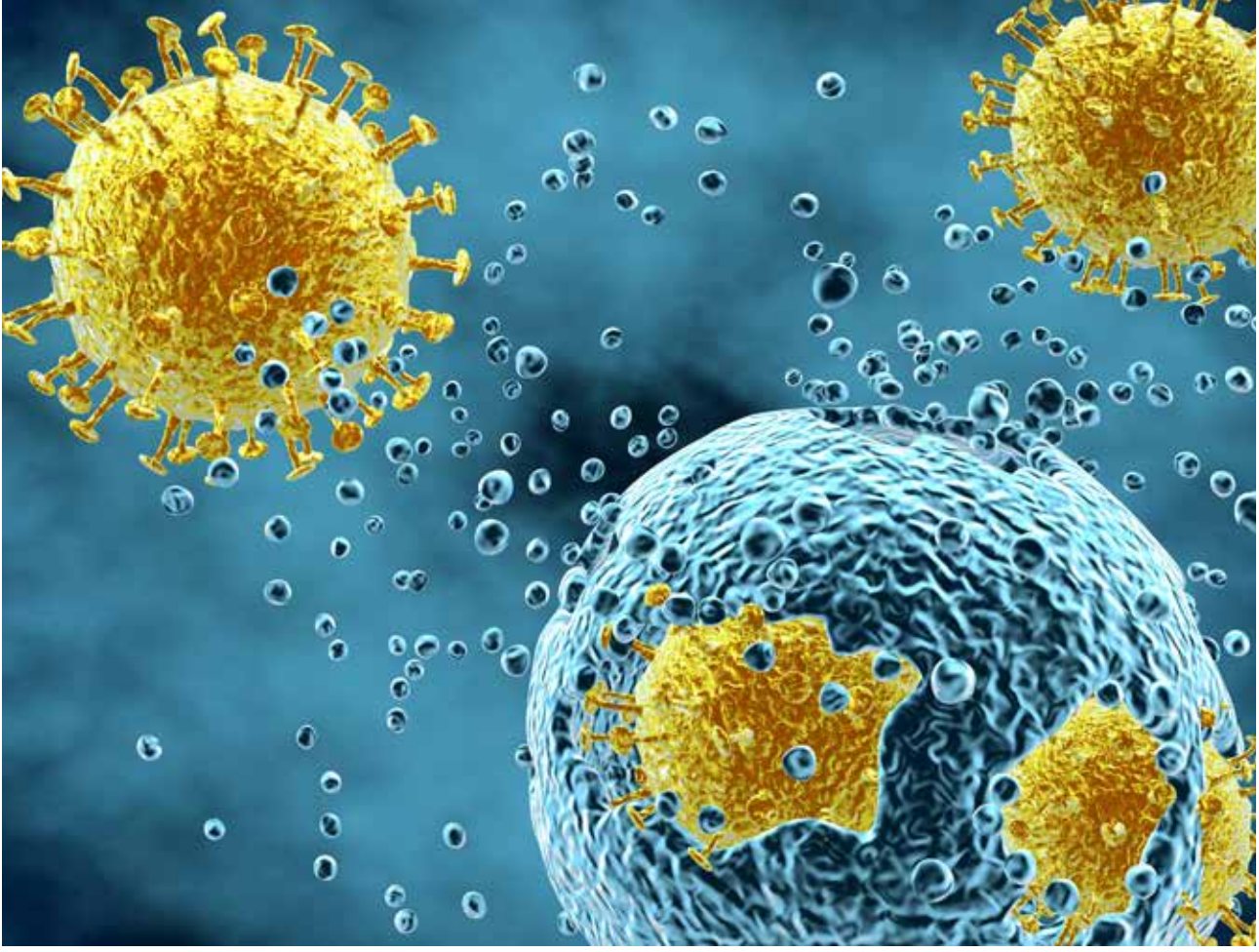
Kronik Hastalıklar - Mikrobiyota İlişkisi Üzerine İki Örnek: Ateşli Bağırsak Hastalığı ve Kanser

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının (İBH) Ateşli bağırsak hastalıklarının (ABH) temelinde mutasyonlar nedeniyle immün sistemin mikrobiyal antijenlere karşı tolerasyon kapasitesini kaybedip mikrobiyotayla uyumlu olamaması (7) neden olarak gösterilse de etiyolojik faktörlerin tam açıklanamadığı kompleks kronik bir hastalıktır. Bağırsak mikrobiyotası ileri derecede disbiyotik olup fırsatçı patojenlerin sayısı artarken probiyotik türlerin (*Lactobacillus*, *Bifidobakteri*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, vb.) bağırsakta olmayışı veya aşırı azalması dikkat çekmektedir. Mikrobiyota türleri ile İBH ile ilişkilendirilmiş genetik varyantlar arasındaki bağlantı olduğuna dair kanıtlar son zamanlarda sunulmuştur (8). Elde edilen kanıtlar mikrobiyotanın hastalığa güçlü katkısı olduğunu göstermekle birlikte tek başına hastalığın etiyolojik faktörü olarak göstermekten uzaktır.

Mikrobiyota çalışmalarının önemli çıktılarından biri de mikrobiyota kaynaklı biyobelirteç tanımlama ve mikrobiyotayı modüle ederek kronik bir hastalığın hiç değilse yavaşlamasını sağlamak olmuştur. İBH'da mikrobiyota kaynaklı biyobelirtec (mikrobiyal tür, gen, yollar veya metabolitler) çalışmalarında önemli sonuçlar alınmıştır (9). Uluslararası çok merkezli ve geniş kohortla yapılan çalışmada bağırsak mikrobiyota türlerinin İBH alt tiplerinin yüksek duyarlılık ve özgüllükte ayırt edilmesini sağladığı gösterilmiştir. İBH tedavisinde probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar azdır ve yapılan çalışmalarda henüz arzu edilen sonuçlara ulaşılma-

mıştır. Meta-analizlerde birden çok tür içeren formülasyonlarda Bifidobakteri türlerine ait suşların olması ile hastalığın remisyonu arasında korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (10). Bifidobakteri'nin bağırsakta çoğalmasına neden olan prebiyotik (inulin) ile birlikte alınması önerilmiştir. Fekal transplantasyon (FT) klinik remiyon süresini iki kat arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen FT etkinliği ile ilgili yapılan sistematik özet çalışmasından (11) yeterli çalışma olmadığından kesin yargıya varmak için erken olduğu anlaşılmaktadır.

En bilinen kronik hastalıklardan kanser türleri ile mikrobiyota arasında önemli çalışmalar yayımlanmıştır. Bağırsak mikrobiyotası enzim bakımından çok zengin biyoreaktör olarak diyet yanında tedavi için bağırsaktan geçen hemen her ilacın kimyasal yapısını modifiye etme ve kemoterapide kullanılan ilacın etkisini değiştirme potansiyeline sahiptir ve bununla ilgili deneysel kanıtlardan elde edilen modeller literatüre girmiştir (12). Tabii kemoterapi ve radyoterapi hastanın mikrobiyota yapısını olumsuz yönde değiştireceği ve bu nedenle disbiyotik mikrobiyotadan hastaya negatif döngü oluşacağı da düşünülmelidir. İşte bu yüzden kanser hastalığı tedavisinde mikrobiyota ile ilgili dikkate değer başka çalışma ise hastaların henüz tedaviye başlamadan hastanın kendisinden alınıp korunacak bağırsak fekal örnekleri tedavi süresince hastaya olog-fekal transplantasyonla geri verilmesidir. Randomize kontrollü klinik çalışmada bu yöntemin kanser tedavisinin başarısını arttırdığı gösterilmiştir (13). Kolorektal kanser ve kanser poliplerini erken teşhis için kullanılabilecek mikrobiyom kaynaklı biyobelirteçler üzerine patentler alınmış olduğundan yakın zamanda kliniğe standardize edilip girmesi şaşırtıcı olmayacaktır. Belki de konuyla ilgili en heyecan verici gelişmelerden biri de kanser immunoterapisi ve mikrobiyota bağlantısı üzerine çıkan son zamanlardaki bulgulardır (14, 15). Kanser immunoterapisinde "immune-checkpoint inhibitör" kullanımı bazı kanserlerin tedavisinde ümit vaat eden bir yaklaşım olmuştur. Ancak aynı tür kanser tedavisinde bu yeni tedaviye bütün hastalar cevap vermemektedir. Bunun tümör mikro çevresiyle ilgili birçok nedeni olmakla beraber bağırsak mikrobiyotasını oluşturan *Akkermansia muciniphila* gibi simbiyotik bakterilerin tedavide çok önemli rolü olduğu keşfedilmiştir (16).



Sonuç

1. Birçok çalışmada kronik hastalık mikrobiyotaya ile ilişkilendirildi ancak ilişkilendirilen hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesine mikrobiyotanın rolü (fonksiyonu) deneysel çalışmaların çok boyutlu ve zorluğu nedeniyle henüz tam anlaşılamamıştır. Diğer yandan bu alandaki analitik yaklaşımların standardize edilememiş olması klinik uygulamaların gecikmesine neden olmaktadır.

2. Ancak şurası çok nettir; dolaşım sistemimize giren ve hemen her organa ulaşan mikrobiyotaya kaynaklı metabolitler ve immün sistem-mikrobiyotaya ilişkisi akut veya kronik her hastalıkta doğrudan ya da dolaylı etkisi vardır. Bu nedenle özellikle kronik hastalıkların tedavisinde mikrobiyotaya en azından tedavinin bir parçası olması gerektiği düşünülmelidir.

3. Mikrobiyotaya kaynaklı biyobelirteçler invaziv olmayan örneklem ve duyarlılık ve özgülük bakımından güçlü potansiyele sahiptir bu konuyla ilgili kabul edilen patent başvurularının sayısı hızla artmaktadır.

4. Mikrobiyotayı modüle eden en önemli faktörlerin başında diyet gelmektedir. Bu nedenle inflamasyonu düşüren ve mikrobiyotanın dengeleyecek diyet türleri üzerine klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Prebiyotik, probiyotik-postbiyotik ve synbiyotik mikrobiyotayı modüle etme potansiyeli olmakla beraber ticari motivasyonla ve klinik çalışmalar olmadan kullanımı teşvik edildiğinden bu potansiyelin tam anlaşılmasını geciktirmektedir.

Mikrobiyom potansiyeli kliniğe yansması için kapsamlı, çok merkezli, boylamsal tasarımlı klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyacı var.

6. Mikrobiyotanın kişiye özgün tarafı olduğunu düşünürsek hangi tedavinin kime daha çok uygun olduğu konusuyla ilgilenen kişiselleştirilmiş tip yaklaşımına uygunluğu görülmektedir. Örneğin çok satan probiyotik bazılarında fayda sağlarken birçok hastada faydası anlaşılmamıştır. Ya da bazı hastaların mikrobiyotası alınan ilacı faydasız moleküllere dönüştürürken başka hastalarda aynı ilaç faydalı görülebilmektedir. Ancak hem kişiselleştirilmiş tip hem mikrobiyotaya çalışmaları henüz çok yeni olduğundan pratikteki yansımaları için yeni bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1) McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, et al. *Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(9):3229-36
- 2) Marchesi JR, Ravel J. *The vocabulary of microbiome research: a proposal. Microbiome.* 2015; 3:31
- 3) Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. *Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(10):3698-703.
- 4) Somer, F., Backhed, F. *The gut microbiota--masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(4):227-38
- 5) Atarashi K1, Tanoue T, Shima T, et al. *Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science.* 2011; 331:337-341
- 6) Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K. et al. *Bacterial endotoxin activity in human serum is*

associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. Diabetes Care. 2011; 34(8):1809-15

7) Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, et al. *Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Science.* 2016 352(6289):1116-20

8) Aschard H1, Laville V, Tchetgen ET. et al. *Genetic effects on the commensal microbiota in inflammatory bowel disease patients. PLoS Genet.* 2019 15(3):e1008018

9) Pascal V, Pozuelo M, Borruel N. et al. *A microbial signature for Crohn's disease. Gut.* 2017; 66(5):813-822

10) Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. *The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients.* 2019 11(2). pii: E293

11) Imdad A1, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, Acra S. *Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 13;11:CD012774

12) Spanogiannopoulos P1, Bess EN1, Carmody RN1, Turnbaugh PJ1. *The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(5):273-87

13) Taur Y, Coyte K, Schluter J, Robilotti E, et al, *Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. 2018. Sci Transl Med.* 10(460)

14) Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. *Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science (2018) 359, 97-103*

15) Zitvogel L, Ma Y, Raoult, Kroemer G., Gajewski TF. *The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. Science. (2018).359, 1366-1370*

16) Routy B, Le Chatelier E, Derosa L. et al. *Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018. 359, 91-97*

Yağlı karaciğerin ilacı var mı?

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz



1957 yılında Erzurum, Oltu'da doğdu. 1981'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji uzmanlık eğitimlerini Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladı. 1992'de doçent, 1998'de profesör oldu. Hâlen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Temel çalışma alanları viral hepatitler, portal hipertansiyon ve karaciğer yağlanmasıdır.

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beridir bilinen bir hastalık bulgusudur ve ilk defa 1836 yılında Thomas Addison tarafından tanımlandığı kabul edilmektedir (1). Konuyla ilgili ilk bilgilere 1800'lü yılların ortalarından itibaren yayınlanmış çeşitli kitaplarda rastlamak mümkündür. Ülkemizde yazılmış olan en eski karaciğer hastalığı kitaplarından birisi olan askeri tıbbiye öğrencilerinin derlediği "Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan'ın Karaciğer Hastalıkları Notları" adlı kitapta (Şekil 1) karaciğer yağlanmalarından kısa ancak önemli bazı klinik ayrıntıları içerecek biçimde söz edildiği görülmektedir. Dikkat çekici olan bu kitapta yer alan kısa bölüm içerisinde yağlanmanın farklı histolojik tipleri olduğu, bazı durumlarda karaciğer hücrelerinin fonksiyonlarını bozmadan yerleşmiş olduğu ve obezlerde sık görüldüğü gibi bugün dahi geçerli olan bazı temel bilgilerin yer almış olmasıdır.

Karaciğer yağlanması önceleri bağımsız bir hastalık olarak görülmemiş, daha çok çeşitli hastalıkların seyrinde görülen bir karaciğer hastalığı bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Bu konudaki güncel bakış açımız 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği hâlde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" olarak isimlendirilmesinden sonra şekillenmeye başlamıştır (2). Hastalığın günümüzde yoğun bir ilgi odağı hâline gelmesi klinik öneminin anlaşılması ve toplumdaki yaygınlığının giderek artmasının neticesidir.

Yağlı karaciğer hastalığının toplum genelindeki oranı erişkin nüfusun (18 yaş üstü) %20-30'u civarındadır. Pedyatrik yaş grubundaki oranı da artış göstermekte olup ülkelere ve tanı için kullanılan yöntemlere göre değişmekle beraber %10'lar seviyesine kadar gelmiş bulunmaktadır (3). Bu durum koruyucu sağlık politikalarının belirlenmesi bakımından geleceğe yönelik önemli bir uyarı niteliğindedir. Karaciğer yağlanması birçok olguda uzun yıllar durağan kalan bir hastalık olsa da karaciğer sirozuna kadar ilerlediği ve bu zeminde gelişen karaciğer kanserlerinin giderek arttığı da bir gerçektir. Son yıllarda yağlı karaciğer hastalığına bağlı nedenler ile karaciğer nakli yapılan hastaların oranı belirgin şekilde artış göstermeye devam etmektedir (4).

Karaciğer yağlanmasının bir toplum sağlığı sorunu olarak önemi sadece karaciğerde neden olduğu hastalıklardan kaynaklanmamaktadır. Karaciğer yağlanması olan kişiler diğer bazı

hastalıklar, özellikle de kardiyovasküler sistem hastalıkları ve karaciğer dışı organların kanserleri bakımından da toplum geneline oranla daha yüksek bir risk taşımaktadırlar (5). Sorunun bu boyutu zaman zaman gözden kaçırılmaktadır, oysa karaciğer yağlanması bulunanlarda yukarıda değinilen iki nedene bağlı ölümler karaciğer hastalığına bağlı ölümlerde çok daha fazla görülmektedir (6). Hastalığın karaciğerle ilgili bir sorun olduğu yanılgısı hastalarda yaygın olarak gözlenmekte ve bu durum kendilerini bekleyen diğer medikal riskler bakımından ihmale uğramaları neticesini doğurmaktadır. Sorunun bazı durumlarda hekimler tarafından da yeterince anlaşılamamış olduğu gözlenmektedir.

Yaşanan yanılgılar sadece doğal seyir ile ilgili düşüncelerden kaynaklanmamakta, zaman zaman karaciğer yağlanması ile ilgili temel kavram ve tanımlamaların da karışıklıklara neden olduğu görülmektedir. Her şeyden önce



Şekil 1: Karaciğer Hastalıkları Notları 1939 (Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan)

bilinmesi gereken normal karaciğerin yağ içeriğinin karaciğer ağırlığının %5'inden daha az olduğudur. Bununla birlikte günlük klinik pratikte karaciğer yağ muhteviyatını ölçmek mümkün olmadığından hastalığın tanısı çoğu zaman bir radyolojik incelemeye, özellikle de ultrasonografiye dayanmakta, ancak sınırlı sayıda olguda bu tanının histopatolojik bulgular ile doğrulanması da mümkün olmaktadır. Bu şekilde konulan "karaciğer yağlanması tanısı" hiçbir ayırım olmaksızın herhangi bir nedenle oluşan bütün karaciğer yağlanmalarını kapsayacak şekilde kullanılabilir. Burada belirtmek gerekir ki ultrasonografide ifade edilen yağlanma derecesi (Grade I-III) hastalığın klinik ağırlığı açısından bir anlam taşımamaktadır.



Başlangıç lezyonu yağlanma şeklinde olan alkolle ilişkili karaciğer hastalıklarını burada anlatılan konunun dışında düşünmek gerekir. Alkolle ilişkili karaciğer hastalıkları yağlanma ile başlayıp alkolik hepatit ve alkolik siroz şeklinde ilerleyen tamamen farklı bir hastalık grubudur. Bir karaciğer yağlanmasının alkol ile ilişkili olmadığını ifade etmek için kullanılan sınırlar, zaman içerisinde değişikliğe uğramıştır. Günümüzde non-alkolik karaciğer yağlanmasından söz etmek için haftalık alkol tüketiminin erkeklerde 210 gram, kadınlarda ise 140 gramdan az olması gerektiği kabul edilmektedir (7). Bu değerlerin üzerinde alkol kullananlarda saptanan bir karaciğer yağlanması "non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı" kapsamı içerisinde değerlendirilemez. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımı için gereken asgari kriterler şöyledir (8):

- Radyolojik inceleme veya histopatolojik bulgular ile karaciğer yağlanmasının gösterilmesi.

- Anlamlı düzeyde (yukarıda tanımlanmıştır) alkol kullanımının olmaması.

- Karaciğer yağlanmasına neden olabilecek steatojenik ilaçların kullanılıyor olmaması.

- Karaciğerde yağ birikimine neden olduğu bilinen genetik geçişli metabolik bozuklukların (lecithin-cholesterol acyltransferase eksikliği, kolesterol ester storage hastalığı gibi) bulunmaması.

Bu kriterler çerçevesinde tanısı konulan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (No-

nalcoholic fatty Liver Disease=NAFLD) kendi içerisinde iki alt gruba ayrılır.

1. Non-alkolik yağlı karaciğer (Nonalcoholic Fatty Liver=NAFL)

2. Non-alkolik steatohepatit (Nonalcoholic Steatohepatitis=NASH)

Bu son ayırımın yapılması ancak karaciğer biyopsi bulgularının mevcut olduğu durumlarda mümkündür. Non-alkolik yağlı karaciğer tanımı karaciğer yağlanmasının varlığı ancak anlamlı düzeyde karaciğer hasarının bulunmadığı hastaları kapsar. Yağlanma ile birlikte balonlaşma dejenerasyonu şeklindeki hepatosit hasarının saptandığı hastalar ise non-alkolik steatohepatit olarak tanımlanırlar (9).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının en önemli nedenleri arasında obezite, tip II diyabet ve hiperlipidemi yer almaktadır. Hastalık bu yönüyle metabolik sendromun bir parçası olarak da düşünülebilir. Bu hastalarda metabolik sendromlularda görülen diğer sorunlara da (hipertansiyon, osteoporoz, polikistik over sendromu, uyku apnesi gibi) sıklıkla rastlanılmaktadır (10).

Karaciğer Yağlanmasının Doğal Seyri

Önceki yıllarda basit yağlanma, hepatosetatoz gibi isimlerle tanımlanan non-alkolik yağlı karaciğerin bütünüyle selim seyirli bir hastalık olduğu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser gibi ileri evredeki hastalıkların sadece non-alkolik steatohepatit olguları üzerinden geliştiği

Karaciğer yağlanması olan kişiler diğer bazı hastalıklar, özellikle de kardiyovasküler sistem hastalıkları ve karaciğer dışı organların kanserleri bakımından da toplum geneline oranla daha yüksek bir risk taşımaktadır. Sorunun bu boyutu zaman zaman gözden kaçırılmaktadır, oysa karaciğer yağlanması bulunanlarda yukarıda değinilen iki nedene bağlı ölümler karaciğer hastalığına bağlı ölümlerde çok daha fazla görülmektedir.

düşünülmüştür. Bu bilgi günümüzde bir ölçüde doğru olmakla birlikte steatohepatit bulunmayan yağlı karaciğer olgularının bir kısmının da zaman içerisinde ilerleyici karaciğer hastalıklarına dönüşebildiği anlaşılmıştır. Hızlı ilerleyen nadir bazı örneklerin dışında yağlı karaciğer hastalığı progresyon hızı düşük olan bir hastalıktır ve doğal seyri ilerleme-dura-

ğan kalma ve gerileme şeklinde değişik modelleri barındırır. Karaciğer biyopsileri ile yapılan takiplerde bir evre fibrozis ilerlemesi için, non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) olgularında ortalama 14,3 yıl, non-alkolik steatohepatit olgularında ise 7,1 yıl gerektiği gösterilmiştir (11). Karaciğer fibrozisi dört evre üzerinden değerlendirilmekte ve Stage IV fibrozis karaciğer sirozuna karşılık gelmektedir. Tekrarlanan karaciğer biyopsileri ile izlenen başka bir olgu serisinde fibrozisin hastaların %42'sinde ilerlediği, %40'ında durağan kaldığı, 18'inde ise gerilediği görülmüştür (12). Bütün bu bulgular yağlı karaciğer hastalığının tek yönlü bir doğal seyri olmadığını göstermektedir (Şekil 2).

Karaciğer Yağlanması Tedavi

1. İlaçlar

Uzun yıllardan beri yoğun bir şekilde devam eden araştırmalara rağmen doğrudan karaciğer yağlanmasında kullanılmak üzere onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Buna karşılık değişik araştırma fazlarında bulunan onlarca molekülden bazılarının gelecekte bu hastalık için faydalı olabileceğine ilişkin güçlü bir ümit vardır. Günümüzde karaciğer hastalıkları alanında çalışan ulusal veya uluslararası kuruluşlar yağlı karaciğer hastalığının tanı, izleme ve tedavisi konularını kapsayan çeşitli rehberler hazırlayarak yayınlamış bulunmaktadır. Bu kılavuzlar incelendiğinde yağlı karaciğere spesifik ilaçlar olmamakla birlikte bazı özel hasta grupları için çeşitli ilaçların önerildiği görülmektedir.

AASLD (American Association for the Study of Liver) 2018 yılında yayınladığı kılavuzda diyabet bulunsun veya bulunmasın non-alkolik steatohepatit (NASH) olgularında "Pioglitazone" kullanımının karaciğer histolojisinde iyileşme sağladığını belirtmekte ve biyopsi tanı NASH için önermektedir (9). Söz edilen kılavuzda bu ilacın biyopsi yapılmamış olgularda veya NASH dışındaki karaciğer yağlanması formlarında kullanımı doğru bulunmamaktadır.

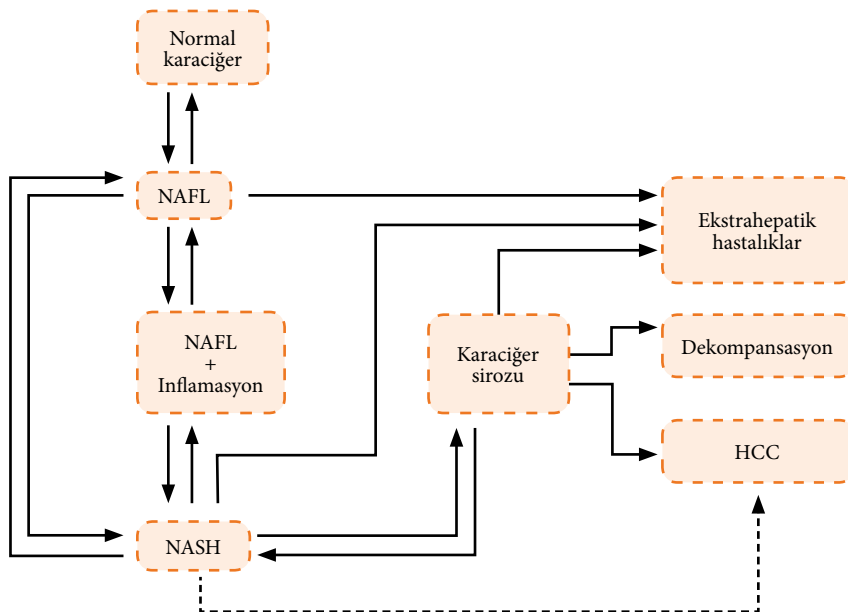
Kullanımı önerilen diğer bir ilaç E vitamini (800 mg/kg). Bu ilaç için kullanım önerisi biyopsi tanı ve diyabetik olmayan NASH hastaları ile sınırlıdır. Biyopsi yapılmamış olgularda, diyabetiklerde ve sirotik evredeki NASH olgularında hastalarda kullanımı önerilmektedir. Bir dönem yaygın olarak kullanılan UDCA (ursodeoxycholic acid) ve Omega-3 yağ asitlerinin yararı olmadığı anlaşılmış olup NASH veya daha genel anlamda NAFLD tedavisi için önerilmeleri doğru değildir. Lipid düşürücü ilaçlar bu hastalarda sıkı mevcut olan dislipideminin tedavisi için gerekebilir ve emniyetli bir şekilde kullanılabilirler. Bu şekilde kullanımları yağlı karaciğeri olan hastalardaki sık görülen kardiyovasküler hastalıklar için de yararlı olacaktır(13). Buna rağmen böyle bir endikasyonun bulunmadığı durumlarda sadece yağlı karaciğer hastalığı için önerilmelerini destekleyecek bir bilimsel veri mevcut değildir.

Yağlı karaciğer hastalığının tedavisi için geride kalan 25 yıl içerisinde yirmiyi aşkın ilaç veya ilaç kombinasyonu denenmiş olup bunların birçoğunda

küçük çaplı hasta gruplarında yapılan öncü çalışmaların sonuçları, sonradan yapılan daha nitelikli araştırmalar ile doğrulanamamıştır. Bunun belki de en tipik örneği yukarıda da adı geçen ilaçlardan birisi olan UDCA ile ilgili çalışmalarıdır. 1996 yılında yapılan öncü çalışmada yararlı olabileceği düşünülen bu ilaç karaciğer yağlanması için yaygın bir şekilde kullanılmış, 2004 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmada etkisinin birçok yönden plasebodan farklı olmadığı gösterilmesine rağmen bu endikasyonla kullanımına uzun bir süre daha devam edilmiştir(14,15). Sonraki yıllarda standart dozun üzerinde yüksek dozlarda (28-35 mg/kg/gün) kullanıldığı bir çalışmada transaminazlarda iyileşme sağladığı bildirilmişse de histopatolojik iyileşme bulguları elde edilemediğinden günümüzdeki kılavuzlarda etkisiz tedaviler arasında sayılmaya devam edilmekte ve kullanımı önerilmemektedir (16).

Hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak kullanımının yararlı olabileceği düşünülen ve bunun bazı çalışmalarla gösterildiği metformin de histopatolojik iyileşme sağladığı konusunda güçlü bir kanıt gösteremediği için rutin olarak önerilen ilaçların dışında tutulmaktadır. Benzer şekilde GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonistleri için de henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Pentoxifylline, fenofibrate, betaine, gemfibrozil, N-acetyl cysteine (NAC) ve Silymarin de küçük çaplı bazı araştırmaların gösterdiğinin aksine yararı kanıtlanamayan veya üzerinde henüz yeterli çalışmanın yapılmamış olduğu, dolayısı ile rutin kullanım için önerilmeyen ilaçlar arasındadır.

Yağlı karaciğer hastalığı için bir dönem araştırılmış olan bazı ilaçlar ise sebep olduğu önemli yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiş veya kullanımına kısıtlamalar getirilmiştir. Rosiglitazon ve orlistat bunun örnekleri arasındadır. Bu konudaki en düşündürücü örnek troglitazon ile yaşanan kötü deneyimdir. Esasen bir diyabet ilacı olarak piyasaya çıkarılan bu ilaç karaciğer yağlanması için de önerilmiş ve bu konuda yapılan bir çalışmada etkili bulunduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmanın yayınlandığı günlerde ortaya çıkan ürkütücü gerçek, bu ilacın kendisinin ağır karaciğer yetersizliklerine neden olduğunun ve en az 60 olgunun ölümle sonlandığının anlaşılmış olmasıdır. Asıl düşündürücü



Şekil 2: Yağlı Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



olan bu ilacın taşıdığı risklerin piyasaya çıkmadan önce biliniyor olduğunun anlaşılmasıdır (18, 19).

Mevcut ilaçların yanı sıra doğrudan yağlı karaciğer hastalığına yönelik olarak araştırılan ve henüz piyasaya çıkmamış onlarca molekülün varlığı bilinmektedir. İlaç araştırma sürecinin değişik fazlarındaki bu moleküllerden ne gibi sonuçlar alınacağını söylemek için henüz çok erkendir ancak ümit verici gelişmeler mevcuttur. Bariatrik cerrahi doğrudan NASH için bir endikasyon oluşturmaz, diğer koşullar bakımından bu tedavi yaklaşımına uygun olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

İlaçlar konusunda şimdilik ümit verici olmayan bunca bilgiden sonra yağlı karaciğer hastalığı için yapılacak hiçbir şey yok mu, sorusu akla gelebilir. Gerçekte sorun görüldüğünden daha basittir. Bu yazının kapsamında ayrıntılara girilmemiş olsa da, karaciğer yağlanması hemen her zaman bazı metabolik bozuklukların varlığı ile birlikte görülen bir klinik sorun olduğuna önceki bölümlerde değinilmişti. Bu noktadan bakıldığında, bu metabolik bozuklukların giderilmesinin karaciğer yağlanması için de olumlu neticeler vereceği düşünülebilir. Konu gerek AASLD kılavuzunda gerekse EASL (European Association for the study of Liver) kılavuzunda “yaşam tarzı değişiklikleri” başlığı şeklinde ele alınmakta ve diyet ve egzersiz ile sağlanan bir kilo kaybını amaçlamaktadır (9, 20).

Mevcut verilere göre %5 civarındaki bir kilo kaybı ile karaciğerdeki yağlanma gerilemekte, %7 üzerindeki kilo kaybında

ise karaciğer testlerinde ve histopatolojik bulgularda iyileşme görülmektedir (21). İlginç olan yağlı karaciğer hastalığı ile diyet ve fiziksel aktivite arasındaki bu ilişkinin çok eskiden beri biliniyor olmasıdır. 1881 yılında yayınlanmış Almanca bir kitapta yer alan “yağlı karaciğer gelişmesindeki en önemli neden diyet ve fiziksel aktivitedir,” sözü bu günkü çağdaş tedavi yaklaşımına da ışık tutmaktadır.

Bu tarihsel bilgiye rağmen problemin, bu konunun bilinmesi ile değil, çözümlenememesi ile ilişkili olduğunu da ifade etmek gerekir. Kilo kaybı önerisi belki de günümüzde en çok dile getirilen ama nadiren başarılılabilen tıbbi önerilerin başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü rakamlarına göre 1975’ten günümüze obezite prevalansı neredeyse üç kat artmış bulunmaktadır, erişkin nüfusun %40’a yakının fazla kilolu, %13’ü ise obezdir. Bu eğilim devam ettiği takdirde 2025 yılında erkeklerin %18’i, kadınların ise %21’inin obez olacağı tahmin edilmektedir (22). Böyle bir gelecek öngörüsü içerisinde ve yaşanan bunca ümit kırıcı deneyime rağmen yağlı karaciğer hastalığına ilaçlarla çare aramayı ön planda tutmak garip bir ironi oluşturmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Goldberg M, Thompson CM. Acute Fatty Metamorphosis of the Liver Ann Intern Med. 1961; 55: 416-32.
- 2) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55(7):434-8.
- 3) Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Children (Basel). 2017; 4(6):48.
- 4) Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, vd. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause

of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(4):748-755.

5) Byrne CD, Targher G. NAFLD: A Multisystem Disease. J Hepatol. 2015;62 (1 Suppl): S47-64

6) Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, vd. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Mortality among US Adults: Prospective Cohort Study. BMJ. 2011; 343: d6891.

7) Mitchell T1, Jeffrey GP1, de Boer B., vd. Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2018; 113(10): 1484-1493.

8) Eric P. Stahl, Devinder S., vd. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. Journal of the American College of Cardiology.2019; 73(8): 948-963.

9) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE., vd. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018; 67(1): 328-357.

10) Kim D., Touros A., Kim WR., Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. Clin Liver Dis. 2018; 22(1): 133-140.

11) Singh S., Allen AM., Wang Z., Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-biopsy Studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(4): 643-54.e1-9.

12) Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review. World J Hepatol. 2017; 9(16): 715-732.

13) Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., vd. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Pharm Des. 2018; 24(38): 4587-4592.

14) Laurin J., Lindor KD., Crippin JS., vd. Ursodeoxycholic Acid or Clofibrate in the Treatment of Non-alcohol-Induced Steatohepatitis: A Pilot Study. Hepatology. 1996 Jun;23(6):1464-7.

15) Lindor KD., Kowdley KV., Heathcote EJ., vd. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial. Hepatology. 2004;39(3):770-8.

16) Ratz V, de Ledinghen V, Oberti F., vd. A Randomized Controlled Trial of High-dose Ursodeoxycholic Acid for Nonalcoholic Steatohepatitis. J Hepatol. 2011; 54(5): 1011-9.

17) Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA., vd. A Pilot Study of a Thiazolidinedione, Troglitazone, in Nonalcoholic Steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96(2): 519-25.

18) Cohen JS., Risks of Troglitazone Apparent before Approval in USA. Diabetologia. 2006; 49(6): 1454-5.

19) Gale EA., Troglitazone: The Lesson that Nobody Learned? Diabetologia. 2006; 49(1): 1-6.

20) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. J Hepatol. 2016; 64(6): 1388-402.

21) Musso G, Cassader M, Rosina F., vd. Impact of Current Treatments on Liver Disease, Glucose Metabolism and Cardiovascular Risk in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Trials. Diabetologia 2012; 55: 885-904.

22) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult Body-mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-based Measurement Studies with 19.2 Million Participants. Lancet. 2016; 387 (10026): 1377-1396.

Kronik hepatit B ve C: yeni ümitler

Prof. Dr. Ebubekir Şenates



1978 yılında Şanlıurfa, Siverek'te doğdu. Siverek Selçuk İlkokulu, Siverek Anadolu Lisesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (2002). İç hastalıkları uzmanlığını Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamladı (2007). Gastroenteroloji yan dal uzmanlığını İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptı (2011). 2012'de doçent, 2018 yılında profesör oldu. 2014'den itibaren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Öğretim Üyesi olarak çalışmaktadır.

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tüm dünyada ve ülkemizde çok sayıda insanı etkileyen ve asemptomatik enfeksiyondan karaciğer sirozu ve hepatoselüler

kansere kadar çok farklı şekilde karşımıza çıkabilen başlıca iki önemli halk sağlığı sorunudur. Kronik hepatit B'nin önlenmesi için etkili ve güvenli bir aşı mevcut olmasına rağmen kronik hepatit C için bu şekilde bir aşı mevcut değildir. Bu her iki enfeksiyondan korunma için dünyada ve ülkemizde çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Son yıllarda kronik hepatit B ve özellikle de kronik hepatit C tedavisinde devrim niteliğinde yenilikler meydana gelmiştir. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C epidemiyoloji, bulaşma, doğal gidişat ve tedavi yönünden farklı özelliklere sahip olduğundan ayrı başlıklarda irdelenecektir.

Kronik Hepatit B

Tüm dünyada yaklaşık olarak iki milyar insanda (geçmişte veya hâlihazırda) hepatit B virüsü ile karşılaşıldığı hesaplanmıştır. Bu insanlardan 248 milyon kişinin kronik hepatit B taşıyıcısı (HBsAg pozitif) olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyadaki sıklık %3,6 olarak hesaplanmıştır. Dünyada coğrafik olarak en sık prevalans Afrika ve Asya'dadır. Türkiye'de ise kronik hepatit B sıklığı %3-4 olarak hesaplanmıştır. Bölgeler arasında farklı oranlar mevcut olup, bu oranlar %2 ilâ %8 ara-

sında değişmektedir. Kronik hepatit B'nin doğal gidişatı esas olarak dört aşamadan oluşur. İmmüntoleran faz, HBeAg pozitif immünreaktif faz, inaktif taşıyıcılık fazı ve HbeAg (-) immünreaktif faz.

Kronik hepatit B'den korunmak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1991 yılında KHB endemitesinin yüksek olduğu bölgelerde/ülkelerde yenidoğan çocukların hepatit B aşısı ile aşılanmasını önermiş olup bu öneri daha sonra 1999 yılında tüm dünyada her yenidoğanın aşılanması şeklinde güncellenmiştir. Ülkemizde de 1999 yılının ağustos ayında tüm yenidoğanların aşılanması programı başlatılmıştır. Hâlâ tüm dünyada en etkili önleme yolu olarak aşı kullanılmaktadır. Kronik hepatit B taşıyıcısı olan anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi için yenidoğana aşının yanı sıra (özellikle HBV DNA 20000 IU/ml'nin üzerinde ise) hepatit B hiperimmünglobülini (HBIG) de yapılmalıdır. Aşı ve HBIG, bu şekildeki yüksek HBV DNA yüküne sahip anneden çocuğa hepatit B geçişini yüzde yüz başarıyla engellemektedir. Bunun yanı sıra, bulaşın önlenmesi için sağlık alanında kullanılan tıbbi ekipmanların uygun şartlarda sterilizasyonu, her ne

amaçla olursa olsun (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) hiçbir şekilde iğnelerin paylaşılması veya tekrar kullanılması şarttır.

Hepatit B'den korunma için aşidan başka, kişisel hijyen malzemelerinin (tırnaş bıçağı, tırnak makası, diş fırçası gibi) paylaşılmasından kaçınılması, kan ve kan ürünlerine çıplak elle temas edilmemesi, cinsel partnerle prezervatif kullanılması, her türlü iğne uygulaması sırasında (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) steril iğne kullanılması çok önemlidir. Ülkemizde donör kanları 1983 yılında Resmi Gazete'de yayınlanan 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu gereğince hepatit B açısından taranmakta ve HBsAg pozitifliği saptanan donörler bilgilendirilip sağlık kuruluşlarına yönlendirilmektedir. Ayrıca resmi nikah öncesinde de eş adaylarına hepatit B taraması uygulanmaktadır.

Yukarıda belirtilen uygulamaların çoğu, çeyrek asırdan fazladır ülkemizde ve dünyanın 110'dan fazla ülkesinde uygulanan, yaygın etkili ve standardize olmuş uygulamalardır. Son iki yıldır ülkemizde hastanelerdeki hekimlerin önerisiyle hastane yönetimlerinin de açık desteğiyle hepatit B farkındalığının artması ve dolayısıyla aşı veya tedavi açısından uygun kişilerin saptanması için yeni bir uygulama hayata geçirilmiştir.



Bu uygulama çerçevesinde hastada (pre-operatif dönemde, tarama amaçlı veya herhangi bir amaçla) hepatit B testleri yapılmış ve HbsAg testi pozitif saptanmışsa, hemen akabinde ilk muayene eden hekimin bilgisayar ekranında otomatik olarak bir uyarı belirlemekte ve hastanın Gastroenteroloji veya Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne başvurusu önerisi çıkmaktadır. Bu şekilde hepatit B olup farkında olmayan kişilerin farkındalığı sağlanmakta ve uygun hekime yönlendirmesi yapılmaktadır. Kronik hepatit B tanısı konulduğunda tedavi endikasyonları EASL, AASLD, APASL, TKAD gibi derneklerin yayınladığı kılavuzlarda detaylı şekilde belirtilmiştir. Ülkemizde ve dünyada kronik hepatit B tedavisinin zaman içindeki gelişimi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

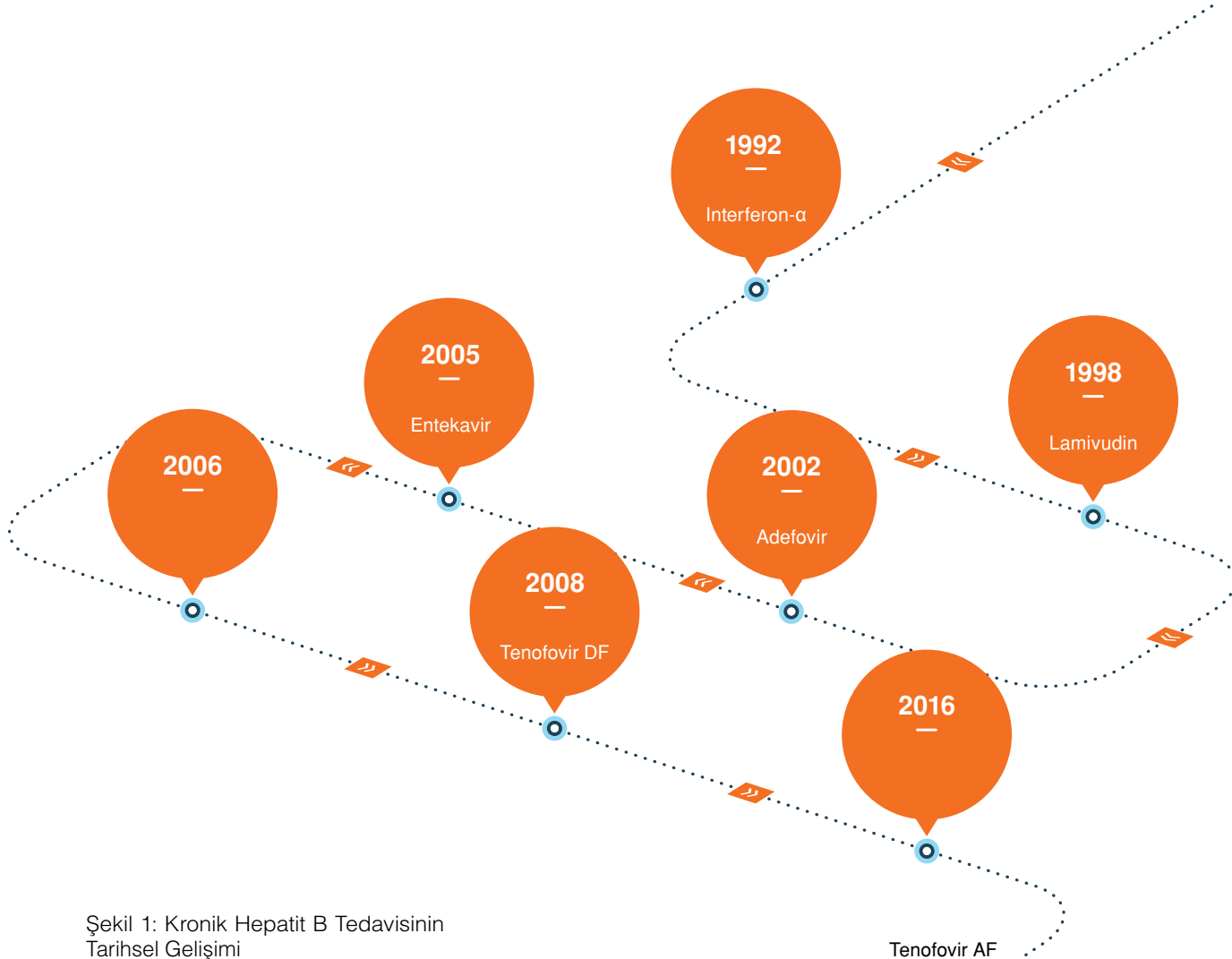
Kronik hepatit B tedavisinin tarihsel gelişiminde 2008 yılında tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) 2008 yılında onaylanmasından sonra yaklaşık sekiz yıl durgunluk meydana geldi. Yeni ilaç geliştirilmedi. Ülkemiz ve dünya kılavuzları da mevcut tedavilerin içinden entekavir, TDF

ve Peg-İnterferon-a'yı önermeye başladılar. Bu tedaviler ile aslında HBV-DNA etkili bir şekilde baskılanmasına rağmen, zamanla özellikle TDF'ye bağlı kemik ve böbrek ile ilgili sorunlar olabileceği ve özellikle osteoporozu olan, kemik kırığı olan ve yaşlı hastalarda, kronik böbrek hastalığı/riski olan hastalarda bu risklerin daha fazla olduğuna dair çalışmalar yayınlandı. Süreç için 2016 yılında tenofovir alafenamide (TAF), bu risklerin elimine edilmesi amacıyla geliştirildi ve 2016 yılında onaylandı. Ülkemizde de halihazırda belli kıstaslar çerçevesinde, riskli hastalarda onaylı şekilde kullanılmaktadır. Hepatit B virüsü hücre içindeki DNA'ya entegre olduğu için, mevcut ilaçlarla eradikasyonu mümkün olmamaktadır. Ancak son zamanlarda hepatit B'nin eradikasyonu amacıyla yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaçların hâlen faz çalışmaları devam etmektedir.

Kronik Hepatit C

Tüm dünyada 71 milyon insanın hepatit C ile enfekte olduğu hesaplanmıştır ki

Hepatit B'den korunma için aşıdan başka, kişisel hijyen malzemelerinin (tırnaş bıçağı, tırnak makası, diş fırçası gibi) paylaşılmasından kaçınılması, kan ve kan ürünlerine çıplak elle temas edilmemesi, cinsel partnerle prezervatif kullanılması, her türlü iğne uygulaması sırasında (akupunktur, dövme, piercing, uyuşturucu madde, tıbbi uygulama amaçlı) steril iğne kullanılması çok önemlidir.



Şekil 1: Kronik Hepatit B Tedavisinin Tarihsel Gelişimi



Kronik hepatit C'nin aşısı olmadığı için tüm dünyada bütün çabalar etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Günümüzde geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan birçok molekülün amacı viral replikasyonu durdurmak olmuştur. Bu sebeple yukarıda söz edilen viral replikasyon proteinleri, geliştirilen anti-HCV ilaçlarının hedefindedir. İnterferon ve ribavirin gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral ajanlar bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder.

bu rakam dünya nüfusunun %1'ine tekabül etmektedir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hepatit C prevalansı %0,5-0,95 arasında bulunmuştur. İçerisinde bulunduğu organizmada çoğalma esnasında hepatit C virüsü E2, NS3/4A ve NS5A gibi viral replikasyon proteinlerini kullanır. Virüs, bu sayede hızla çoğalır ve içerisinde bulunduğu organizmanın immün sisteminden de kaçır. Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte 1 milyar hepatit C virüsü ürer ve yok edilir. Hızlı ve mutasyona açık hepatit C virüs replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir.

Hepatit C enfeksiyonu hepatit B'den farklı olarak %80'e varan oranlarda kronikleşmektedir. Kronik hepatit C asemptomatik durumdan siroza ve hepatoselüler kansere kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Bulaşması esas olarak kan yoluyla, Anneden bebeğe perinatal geçiş ve cinsel aktivite ile bulaşma son derece düşüktür (%5'den az). Bulaşmanın önlenmesi için yukarıda hepatit B için belirtilen önlemler önerilir. Ancak hepatit C için etkili bir aşı geliştirilememiştir. Günümüzde hepatit C'nin esas bulaşma yolu intravenöz (IV) uyuşturucu ilaç kullanımı olan kişilerde iğne paylaşımı ve/veya steril olmayan iğne kullanımı yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca hapisaneler, askerlik, öğrenci yurtları, AMATEM'ler

(Alkol ve Madde Tedavi Merkezi) ve yaşlı bakım merkezleri de hepatit C bulaşması açısından riskin yüksek olduğu yerlerdir. Burada yaşayan veya barınan kişiler için gerekli önlemlerin alınması önerilmektedir.

Son zamanlarda uyuşturucu madde kullananlarda bulaşmanın önlenmesi için kamu otoriteleri tarafından steril enjektör temin edilmesi gündeme gelmiştir. Bu uygulama yaygınlaşırsa, hepatit C'nin bulaşma insidansı önemli derecede azalacaktır. Kronik hepatit C'nin aşısı olmadığı için tüm dünyada bütün çabalar etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Günümüzde geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan birçok molekülün amacı viral replikasyonu durdurmak olmuştur. Bu sebeple yukarıda söz edilen viral replikasyon proteinleri, geliştirilen anti-HCV ilaçlarının hedefindedir. İnterferon ve ribavirin gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral ajanlar bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder.

Özellikle 2013 yılında oral yoldan kullanılan direkt etkili antiviral (DEA) ajanların piyasaya çıkmasıyla kronik hepatit C'nin tedavisinde devrim sayılacak bir başarı elde edilmiştir. Gün geçtikçe çeşitlenen ve daha etkin yeni molekülleri bulunup piyasaya sunulan DEA'ler ile tüm hasta gruplarında ve tüm alt genotiplerde (yaşlı, dekompanse siroz, son dönem kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli,

karaciğer nakli, genotip 3 ile enfekte hastalar, HIV/HCV ko-enfekte hastalar, IV ilaç kullanan hastalar) 8-12 haftalık süre tedavi ile %100'e varan başarı oranları elde edilmektedir (Şekil 2). 1991 yılında kronik hepatit C tedavisi ilk defa standart interferon ile yapıldığında başarı oranı %6 gibi olduğu hatırlandığında, günümüzdeki yüzde yüze yakın başarı oranının ne anlama geldiği daha iyi anlaşılmaktadır. DEA ajanlarla elde edilen bu başarı oranları üzerine DSÖ 2016 yılında bazı hedefler ortaya koymuştur. Bu hedeflere göre 2030 yılına kadar hepatit C tanılı hastaların %90'ında tanı konulması, %80'inin tedavi edilmesi ve mortalitenin de %65 azaltılması hedeflenmiştir. Ülkemizde de 2018 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023) kabul edilip uygulanmaya başlanmıştır. Bu program çerçevesinde farkındalığın artması, aile hekimlerini eğitimi, tedaviye ulaşımın kolaylaştırılması, paydaş derneklerle iş birliğinin artırılması gibi çalışmalar yapılmaktadır.

Kaynaklar

J Hepatol, Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection, 2017, Aug; 67(2): 370-398. Epub 2017 Nisan 18. PubMed PMID: 28427875.

Altındış M, Koçoğlu F., Afyon Bölgesi Kan Donörlerinde Viral Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması, Türk Hij Den Biyol Derg 2001 Cilt 58, No 2, s. 61-66.

Cacoub P, vd. Dig Liver Dis 2014; 46 (Suppl 5): S165-S173; Negro F, vd. Gastroenterology 2015; 149:1345-1360;

J Hepatol, EASL CPG HCV, 2018;69:461-511.

Englert Y. vd., Fertil Steril 2007; 88:607-11; Samuel DG & Rees IW. Frontline Gastroenterol 2013; 4:249-254.

ESRD on Haemodialysis (CKD Stage 4/5) without an Indication for Liver Transplant; With HCV RNA Level ≤800,000 IU/mL (GT 1a/4).

European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection, J Hepatol. 2014 Feb; 60(2): 392-420.

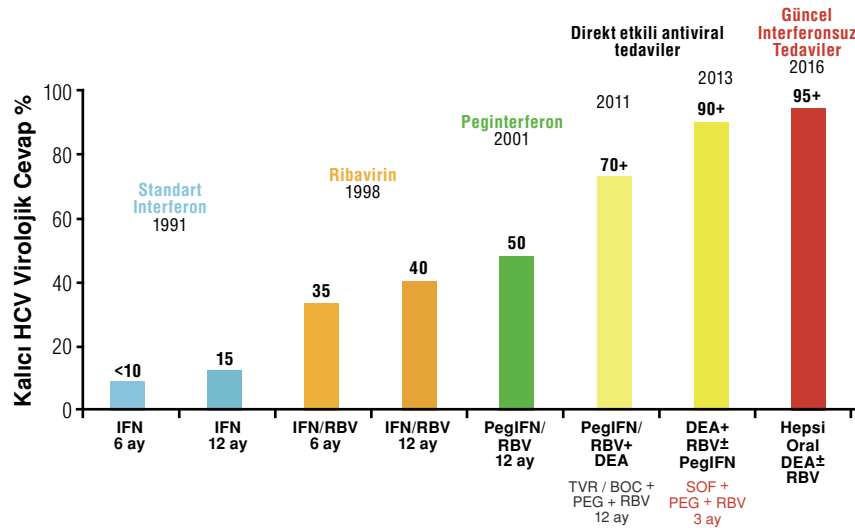
European Association for the Study of the Liver.

Groeger J, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-specific HBsAg Seroprevalence and Endemicity. Vaccine 2012; 30: 2212.

Neumann AU, Lam NP, Dahari H, vd. Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon-alpha Therapy. Science. 1998;282:103-107.

Nizar N. Zein. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. Clin Microbiol Rev. 2000 Nisan; 13(2): 223-235

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection: New Estimates of Age-specific HBsAg Sero-Prevalence and Endemicity. Vaccine 2012;30:2212-2219.



Şekil 2: Kronik Hepatit C Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

Polaris Observatory HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161-76; 2. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017.

Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, vd. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386:1546.

Seeff LB. The History of the "Natural History" of Hepatitis C (1968-2009). Liver Int. 2009; 29(suppl 1): 89-99.

T. Jake Liang. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013;368:1907-17.

Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1): 261-83.

Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018 Nisan; 67(4):1560-1599.

Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: A Fieldwork TURHEP Study Clin Microbiol Infect. 2015 Kasım; 21(11): 1020-6.

Türkiye Hepatit B Yol Haritası - Hepatit B Çalışma Grubu Ott JJ, Stevens GA,

WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis2016-2021.

Wyles DL. Antiviral Resistance and the Future Landscape of Hepatitis C Virus Infection Therapy. J Infect Dis. 2013;207(suppl 1):S33-S39.

Astım ve KOAH: öncelik korunma

Prof. Dr. Erdoğan Kunter



1963 yılında İstanbul'da doğdu. GATA Tıp Fakültesinden mezun oldu (1987). ABD'de (Academy of Health Sciences, San Antonio-Texas) AMED Officer Basic Course eğitimine katıldı. 1994 yılında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde Göğüs Hastalıkları ihtisasını tamamladıktan sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsünde bir yıl süreyle akciğer kanseri tanı ve tedavisi eğitimi aldı. Diyarbakır Asker Hastanesinde Servis Şefi olarak görev yaptıktan sonra 1997 yılında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisine yardımcı doçent olarak atandı. 1999-2000 yıllarında ABD'de (University of Pittsburgh Medical Center, PA) yoğun bakım ve akciğer kanserinde endobronşiyal tanı ve tedavi yöntemleri konularında çalıştı. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde uyku merkezini kurarak başkanlığını yürüttü. Bir süre Malatya Asker Hastanesi Başhekimisi olarak da görev yapan Dr. Kunter, hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığı görevini yürütmektedir.

Astım ve KOAH gerek ortaya çıkış nedenleri gerekse hücresel ve doku düzeyinde oluşturdıkları patolojik süreçler bakımından birbirlerinden çok farklı iki klinik tablo olmalarına rağmen hastada ortaya çıkan şikayetler ve bulgular bakımından büyük benzerlikler taşımaktadırlar. İlginç şekilde aynı kişide astım ve KOAH birlikte de bulunabilmektedir. Üstelik tedavi yaklaşımları bakımından da büyük benzerlikler taşımaktadırlar ve aralarındaki en belirgin fark astımın ortaya koyduğu hava akımı kısıtlılığının (hava yollarının daralması) reversibl (geri dönebilir) olması KOAH'ın ise irreversibl (geri dönüşümsüz) olmasıdır. Aşağıda bu iki hastalıkla ilgili güncel yaklaşımlar ortaya konmaya çalışılmıştır.

Astım

Astım toplumda sık görülen bireyin sosyal yaşantısını ve aktivitelerini önemli ölçüde kısıtlayan kronik bir hastalıktır. Astım hisli solunum (wheezing), nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi şikayetlere yol açan bir hastalıktır. Bu şikayetler genellikle sürekli olmayıp kişiden kişiye değişebilen sıklık ve şiddette tekrarlayıcı özelliktedir. Bu şikayetlerin altında yatan nedenler bronşların daralması, bronş duvarlarının kalınlaşması, balgam miktarı ve yapışkanlığında artış olmasıdır. Bazı hastalarda bu şikayetlerden sadece öksürük mevcut olup diğerleri olmayabilir.

Bu durumda astım tanısı koyabilmek için sinüzit, reflü, faranjit gibi diğer hastalıkların dışlanması gerekir.

Basitçe ifade etmek gerekirse astımın alerjik ve alerjik olmayan tipleri mevcuttur. Aslında alerjik olsa da olmasa da hava yollarında bir aşırı duyarlılık ve belli uyaranlara cevap olarak normal insanlara göre çok daha fazla şekilde bronşlarda daralma, balgam yapımında ve koyuluğunda artış şeklinde reaksiyon verme özelliği vardır. Alerjik astımda hasta alerjene maruz kaldığında (ev tozu akarları, küfler, polenler, gıdalar, vb.) hastalık tetiklenir ve maruziyet sonlandırılrsa bile bir süre daha aktif olarak devam eder. Allerjenlerin dışında viral enfeksiyonlar, sigara dumanı, kirli hava, kimyasal kokular, egzersiz, stres gibi faktörler de hastalığı tetikleyebilmektedir. Bu arada kişinin kullandığı aspirin, ağrı kesici, beta blokerler ve benzeri bazı ilaçlar da hastalığın alevlenmesine neden olabilmektedir.

Astım Tanısı Nasıl Konur?

GINA (Global Initiative for Asthma) 2019 rehberine göre astım tanısı koymak için iki temel kriter vardır;

1) Hisli solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük gibi değişken solunum şikayetlerinin bulunması.

a) Astım hastalarında genellikle bu şikayetlerin birden fazlası bulunur.

b) Bu şikayetler zamana yayılarak değişken şekilde ve değişken yoğunlukta ortaya çıkar.

c) Şikayetler sıklıkla gece veya sabah uyanıldığında ortaya çıkar veya kötüleşir.

d) Şikayetler sıklıkla egzersiz, kahkaha atma, allerjenler veya soğuk hava ile tetiklenir.

e) Şikayetler sıklıkla viral enfeksiyonlardan sonra başlar veya kötüleşir.

2) Değişken ekspiratuar (nefesi dışarı verme) hava akımı kısıtlılığı olduğunun gösterilmesi.

a) Solunum fonksiyon testi yapılırken derin nefes aldıktan sonra zorlu şekilde üflenen tüm hava FVC (Forced Vital Capacity), ilk bir saniyede ciğerlerden atılan hava ise FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 Second) olarak gösterilir. Normal erişkin bir insan derin bir nefesle ciğerlerine çektiği havanın %75-80 kadarını hızlı ve güçlü bir nefes vermayla bir saniyede dışarı atabilir (FEV1/FVC). Astım hastalarında bu oranın düşük olduğu en az bir kez gösterilmiş olmalıdır.

b) Solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin normal insanlardan daha fazla olduğunun dokümente edilmesi gerekir. FEV1 değeri bronş genişletici bir ilaç uyguladıktan 15 dakika sonra veya dört hafta nefes yoluyla alınan kortizon tedavisi (antiinflamatuvar tedavi) sonra-



sında 200 cc ve %12 artmış olmalıdır. Bu inceleme reversibilite testi olarak isimlendirilmektedir.

Astım Tedavisi

GINA 2019 rehberinde astım tedavisi ve takibiyle ilgili olarak geçmiş rehberlere göre önemli değişiklikler yapılmıştır. Bu değişikliklerden en önemlisi son 50 yıldır geçerli olan ve hafif astım hastalarının sadece ihtiyaç duyduklarında solunum yoluyla kullanılan (inhale) bronş genişletici ilaç almaları fakat daha ağır hastalarda kademeli olarak kontrol edici (kortizon içeren) inhale ilaç kullanımı yaklaşımıyla ilgilidir. Solunum yoluyla alınan kortizon tedavisinin olası yan etkileri nedeniyle böyle bir yaklaşım kabul görmüştür. Ancak yapılan araştırmalar astım hastalığında şikayetlerin olduğu dönemde bronş daralması ve hava akımında kısıtlılığının yanında hücresel düzeyde reaksiyonların (enflamasyon) devam ettiği ve şikayetlerin olmadığı dönemde ise bronşların genişlemesi, hava akımı kısıtlılığının düzelmesi gibi iyileşmeler olsa bile enflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle en hafif hastalarda, yani ayda iki kereden daha az şikâyeti olanlarda bile düşük doz kontrol edici (kortizon) ve bronş genişletici içeren inhale ilaç kullanımı önerilmektedir. Bu uygulamayı destekleyen yayınlarda elde edilen bulgular şunlardır;

Hafif astım hastaları bile ciddi hatta ölümcül atak yaşayabilirler. Düşük doz kortizon içeren inhale ilaçlar astıma bağlı hastaneye yatışları ve ölüm oranlarını

azaltmaktadır. Düşük doz kortizon içeren inhale ilaçlar ciddi atakları önlemekte, şikayetleri azaltmakta, solunum fonksiyonlarını iyileştirmekte ve egzersize bağlı bronş daralmasını önlemekte etkili bulunmuştur.

Erken dönemde düşük doz kortizon içeren inhale ilaçlar başlanan hastaların solunum fonksiyonları 2-4 yıl kadar gecikerek başlananlardan daha iyi bulunmuştur. Ataklar sırasında kortizon içeren inhale ilaçlar kullanmayan astım hastalarının solunum fonksiyonları uzun dönemde bu tedaviyi kullananlardan daha kötü bulunmuştur.

Özetlemek gerekirse güncel yaklaşımda astım hastalığının tedavisinde hastanın şikayetlerinin giderilmesi yeterli görülmemekte, hastalığın kontrol altında olması hedeflenmektedir. Bazen solunum yoluyla alınan kortizon ilaçları yeterli olmadığından ağızdan ve enjeksiyon şeklinde kortizon da uygulanabilmektedir. Son yıllarda kortizon içeren ilaçlara alternatif olarak veya birlikte kullanılmak üzere geliştirilen lökotrien antagonistleri, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R gibi ilaçlar ile de çok iyi sonuçlar alınmaktadır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Kronik Obstrüktif (tıkayıcı) Akciğer Hastalığı'nı (KOAH) şöyle tanımlamaktadır: KOAH zararlı gaz ve partiküllere ciddi şekilde maruz kalınması sonucu gelişen, hava yolları ve/veya alveollerdeki anormallikler sonucu

Güncel yaklaşımda astım hastalığının tedavisinde hastanın şikayetlerinin giderilmesi yeterli görülmemekte, hastalığın kontrol altında olması hedeflenmektedir. Bazen solunum yoluyla alınan kortizon ilaçları yeterli olmadığından ağızdan ve enjeksiyon şeklinde kortizon da uygulanabilmektedir. Son yıllarda kortizon içeren ilaçlara alternatifler ortaya çıkmıştır.



Solunum fonksiyonları 25-30 yaşlarından sonra tüm sağlıklı insanlarda belli bir hızda azalmaktadır. Bu azalma KOAH hastalarında daha hızlı olurken yaşanan alevlenmeler solunum fonksiyonlarının daha da hızlı bozulmasına neden olmaktadır. KOAH tedavisinde hedef şikayetlerin azaltılması, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve alevlenmelerin önlenmesidir.

ortaya çıkan kalıcı hava akımı kısıtlılığı ve solunumsal semptomlarla karakterize, önlenilen ve tedavi edilebilen yaygın bir hastalıktır. KOAH hastalığının karakteristik özelliği olan hava akımı kısıtlılığı iki temel nedenle ortaya çıkmaktadır; küçük hava yolları hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve akciğer parenkiminin (alveoller, solunumsal ve destek dokular) harabiyeti (amfizem). Bu iki mekanizma birbirinden bağımsız olarak ve gerek kişisel farklılıklar gerekse etyolojik nedenlere bağlı olarak değişik bir hız ve süreçte gelişirken insanların bazılarında biri bazılarında diğer mekanizma ön plana çıkabilmektedir.

Hastalığın tanımı dikkatle okunduğunda çok önemli bilgiler içermektedir. Bunlardan biri ortaya çıkan anormalliklerin kalıcı olduğunun vurgulanmasıdır. Fakat diğer taraftan tedavi edilebilir olduğunun ifade edilmesi geri döndürülemeyecek patolojik durumlara rağmen yine de yapılabilecekler olduğunu göstermektedir. Bugün tedavi için yapabildiklerimizin yanında sürekli olarak yeni tedavi modaliteleri de geliştirilmekte bazı yeni sayılabilecek yöntemlerden ise elde edilen bilgi ve birikim neticesinde zaman içinde vazgeçilebilmektedir. Tanım içindeki yer alan en önemli bilgi ise KOAH hastalığının nedenlerinin bilinmesi ve önlenilen bir hastalık olmasıdır.

Kimler KOAH Adayıdır?

Zararlı gaz ve partiküllere maruziyet denildiğinde ilk akla gelen sigara dumanı olmaktadır. Gerçekten de dünyada ve ülkemizde KOAH gelişiminde en büyük ve yaygın risk faktörü olarak sigara görülmektedir. Genel olarak bakıldığında KOAH hangi sebeple ortaya çıkmış olursa olsun sigara içmeyenlere göre içenlerde solunumsal şikayetler, solunum fonksiyonlarında yıllık bozulma hızı ve ölüm oranları daha yüksek olmaktadır. Pasif içicilik olarak tanımlanan çevresel olarak sigara dumanına maruz kalmanın da önemli bir risk olduğu artık iyi bilinmektedir. Hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinin akciğerlerinin anne rahminde gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Diğer taraftan pipo, puro, nargile ve esrar (marihuana) içilmesi de önemli risk faktörleridir. İş yerinde maruz kalınan organik ve inorganik tozlar, duman ve kimyasal gazlar da KOAH gelişiminde rol oynamaktadırlar. ABD'de yapılan ve 30-75 yaşları arasında 10.000 kişinin incelendiği bir çalışmada KOAH hastalarının %19,2'sinde etyolojik faktörün iş yerinde maruz kalınan zararlı gaz ve partiküller olduğu gösterilmiş olup bu oran hiç sigara içmemiş olanlarda %31,1 olarak verilmiştir.

Astım ve havayolları aşırı duyarlılığı da KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada sigara faktörü istatistiksel olarak dışlandıktan sonra astım hastalarının astım olmayanlara göre 12 kat daha fazla KOAH hastası olma riski taşıdıkları gösterilmiştir. Hatta astımlı çocukların yaklaşık %11 kadarının erken yetişkinlik döneminde yapılan spirometrik solunum fonksiyon testleri KOAH düzeyinde çıkmaktadır. KOAH gelişiminde risk faktörü olarak sigaradan sonra ikinci sırayı astımın karakteristik özelliği olan havayollarının aşırı duyarlılığı almaktadır. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada KOAH hastalarının %39 kadarında sorumlu risk faktörü olarak sigara bulunurken, %15 kadarında sorumlu risk faktörü olarak hava yolu aşırı duyarlılığı gösterilmiştir. Ayrıca iç mekânda pişirme sırasında kullanılan modern ve geleneksel yakıtlar özellikle kadınlar açısından KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak görülmektedir. Çocukluk çağında ağır ve sık akciğer enfeksiyonu geçirilmiş olması, kronik bronşit, tüberküloz hastalığı ve bozuk sosyo-ekonomik durumda KOAH gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.



KOAH Tanısı Nasıl Konur?

Risk faktörlerine maruziyet olsa da olmasa da öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı olan bireylerde KOAH düşünülmelidir. Ancak hastanın şikayetleri ve fizik muayene bulguları tanıyı kesinleştirmek için yeterli olmayıp mutlaka spirometrik solunum fonksiyon testi yapılarak solunum yoluyla verilen (inhaler) bronş genişletici ilaç sonrasında FEV1/FVC < 0.7 olduğunun gösterilmesi gereklidir. Ayrıca, benzer şikayetlere neden olabilecek astım, tüberküloz, bronşektazi ve akciğer kanseri gibi diğer hastalıkların da göz önünde bulundurulması gerekir. Solunum fonksiyon testi sadece tanı koymak için değil aynı zamanda hastalığın ciddiyet derecesini belirlemede ve zaman içinde hastalığın ilerleme hızını takip etmekte de kullanılır.

KOAH Tedavisi

Solunum fonksiyonları 25-30 yaşlarından sonra tüm sağlıklı insanlarda belli bir hızda azalmaktadır. Bu azalma KOAH hastalarında daha hızlı olurken yaşanan alevlenmeler solunum fonksiyonlarının daha da hızlı bozulmasına neden olmaktadır. KOAH tedavisinde hedef şikayetlerin azaltılması, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve alevlenmelerin önlenmesidir. İlaç tedavileri stabil hastalarda ve alevlenme yaşayan hastalarda farklılıklar göstermekle birlikte temel olarak şikayetlerin kontrol altına alınmasını hedeflemektedir. Hastalığın doğal seyrinde solunum fonksiyonlarının

kötüleşme hızını azaltan tek yöntem başta sigarayı bırakmak olmak üzere zararlı gaz ve partikül maruziyetinin önlenmesidir. Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde önemli bir yer tutmakta olup grip aşısı ve pnömoni (zatürre) aşılarının alevlenmeleri önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir.

İlaç tedavilerin yanında akciğer rehabilitasyon programlarının ve fiziksel olarak aktif yaşamının KOAH hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüştür. Hastalığın ilerleyen safhalarında önceleri belli zamanlarda ve giderek sürekli olarak oksijen desteği gerekebilmektedir. Eskiden bu amaçla sadece oksijen tüpleri kullanılabiliirken, bugün ortam havasından oksijen elde eden konsantratör cihazlar ve hastaların eve bağlı kalmasını önleyen taşınabilir sıvı oksijen cihazları bulunmaktadır. Daha ileri aşamadaki ciddi KOAH hastaları son dönemde büyük gelişme gösteren ve kolay elde edilebilir hale gelen ev tipi solunum cihazlarını kullanabilmektedirler. Akciğerlerin yapı taşları olan alveollerin hasarlanarak birleşmeleri ve olması gerekenden çok daha büyük hava kesecikleri haline gelmesi optimal gaz değişiminin yapılabilmesine engel olur ve bölgesel veya genel olarak amfizem denen bir tabloya neden olur. KOAH hastalarında bu amfizemli sahalar akciğerlerin tümünü değil de sadece belli bölgelerini etkiliyorsa ve bu sahalar havayla aşırı şişkin olduğu için etraflarındaki sağlam akciğerleri sıkıştırıp normal çalışmasını engelliyorsa “volüm

azaltıcı tedaviler” gündeme gelebilir. Volüm azaltıcı tedavilerin amacı fonksiyon dışı kalmış ve çevresine aşırı baskı yapan amfizemli bölgenin cerrahi olarak çıkarılması veya bronkoskopik olarak akciğerlere girilerek çeşitli yöntemlerle bu sahaların hava almasını önleyerek sönmelerini sağlamaktır.

Sonuç olarak KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigara içimi KOAH'ta en yaygın karşılaşılan ve kolayca belirlenebilen risk faktörüdür. Bu nedenle sigara içen tüm kişiler sigarayı bırakmaya sürekli olarak teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirlenmelerine maruziyeti azaltmak hedeflerimiz arasında yer almalıdır.

Kaynaklar

De Marco R, Accordini S, Marcon A, vd. Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (7): 891-897.

2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (8): 738-746.

McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, vd. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; 374 (19): 1842-1852.

Silva GE, Sherill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. *Chest* 2004; 126 (1): 59-65.

Kronik cilt hastalıklarının değişen çehresi

Dr. Ömer Kutlu



1989 yılında doğdu. İlk ve ortaöğrenimini Diyarbakır'da tamamladı. 2003 yılında İzmir Fen Lisesi'nden mezun oldu. 2013 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdikten sonra 2017 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümünde ihtisasını tamamladı. 2017 yılında "European Academy of Dermatology and Venereology, Fostering Course" en iyi bilimsel sunum ödülü, 2018'de "Türk Dermatoloji Yeterlilik Belgesi" ve "Birleşik Krallık Hekimler Akademisi Dermatolojide uzmanlık" sertifikasını aldı. Şu an Kayseri Develi Devlet Hastanesi'nde zorunlu hizmet görevini devam ettirmektedir.

Prof. Dr. Necmettin Akdeniz



1995 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Uzmanlık eğitimini 2000 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında tamamladı. 2001-2013 arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesinde görev yaptı. 2013 yılından itibaren İstanbul Medeniyet Üniversitesinde görev yapmaktadır. Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı ve Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü görevlerinde bulunan Dr. Akdeniz halen aynı yerde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

Kronik hastalıklar yavaş ilerleyen, tedavi ile tam iyileşmenin gerçekleşmediği ve etyolojisinde daha çok genetik faktörlerin rol oynadığı hastalık grubudur. Tüm dünyada 3000'den fazla tanı çeşitliliği olan deri hastalıklarının önemli bir bölümü kronik hastalıkları içermektedir (1). Kronik deri hastalıkları en sık genetik faktörler ile ilişkili olsa da multifaktöriyel olarak da ortaya çıkabilmektedir. Günlük pratikte sık karşılaşılan ve genetik/çevresel faktör ortak etkileşimi ile ilişkili olan kronik dermatolojik hastalıklar başlıca akne vulgaris, rozase, psoriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit, vitiligo, idiopatik ürtiker, kutanöz karsinomlar, Behçet hastalığı ve otoimmün büllöz hastalıklar olarak sıralanabilir. Bununla birlikte kutanöz fungal enfeksiyonlar, verrüka vulgaris, tekrarlayan herpes enfeksiyonları, sifiliz gibi daha çok çevresel faktörlerin rol aldığı hastalıklar ile kseroderma pigmentozum, epidermolizis büllöza (EB) ve iktiyozis grubu hastalıklar gibi salt genetik hastalıklar da kronik dermatolojik hastalıklar grubunda sayılabilir.

Dünya Sağlık Örgütü, sağlık tanımını

"sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil; bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik hâli," olarak belirtmiştir. Kronik deri hastalıkları da bireyi ruhsal, sosyal ve yaşam kalitesi açısından etkileyebilmektedir. Akne vulgaris ile ilgili depresyon, anksiyete, utanma, sosyal içe çekim ve öfke kontrol bozukluğu gibi psikolojik sorunlar tanımlanması bu duruma bir örnektir (2, 3). Ayrıca akneli hastaların akademik ve sosyal alanda akneli olmayanlara göre daha az başarılı olmaları kronik deri hastalıklarının etki büyüklüğünü gösterebilmektedir (4). Kronik deri hastalıklarında ortaya çıkan bu psikososyal etkiler çeşitli yaşam kalite ölçekleri ile standardize edilerek bu hastalıkların tedavi ve takibinde kullanılmaya başlanmıştır (5). Kronik deri hastalıkları, etkilenen birey yanında ailelerde de psikolojik strese yol açarak toplumun ruhsal sağlığı üzerinde olumsuz etkide bulunmaktadır. Birleşik Krallık'ta 341 dermatoloji uzmanının yer aldığı anket bazlı bir çalışmada, dermatologların o ana kadar deri hastalığı nedeniyle intihar teşebbüsünde bulunmuş hasta sayısı sorgulandığında bu sayının 206 olduğu bildirilmiştir. Dermatolojide, intihar ile ilgili yapılan çalışmaların daha çok psoriasis, akne ve atopik dermatit gibi kronik deri

hastalıkları üzerinde yoğunlaşması bu hastalıkların tedavisini daha önemli kılmaktadır (6). Bu nedenle, kronik deri hastalıklarının yönetiminde geleneksel tedavi ile birlikte etkilenen birey ve aileye sosyal ve ruhsal açıdan psikolojik rehabilitasyon sağlanması gerekmektedir.

Kronik deri hastalıkları nedeniyle ortaya çıkan iş gücü kaybı ve ilaç maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda bu durumun ülke ekonomisine de zarar verdiği anlaşılmaktadır. Buna örnek olarak çevresel ve genetik faktör etkileşimi ile ortaya çıkan psoriasisli hastalar gösterilebilir. Metabolik sendromun etyolojisinde önemli rol oynadığı orta-şiddetli evre bir psoriasis hastasına başlanan biyolojik bir ajanın 2019'da ortalama yıllık maliyeti 40.000 TL'den fazladır. Orta-şiddetli psoriasisli hasta prevalansının %0,2 olduğu göz önünde bulundurulursa bu durumun ülke ekonomisine olası etkisi görülebilmektedir. ABD'deki deri kanseri tedavisinin yıllık maliyetinin ise 8,1 milyar dolar olduğu bilinmektedir (7). Kronik deri hastalıklarının ortaya çıkardığı bu toplumsal psiko-sosyoekonomik etkiler göz önünde bulundurulduğunda koruyucu ve akılcı tedavi yaklaşımının önemi anlaşılmaktadır. Bu bağlamda



öğrenen sağlık hizmet sistemi (learning health care system) modeli oldukça önem taşımaktadır (8). Sağlık verilerinin toplanarak bilgiye dönüştürülmesi ve bu bilgilere dayanarak karar ve eylem ortaya çıkartılmasını sağlayan sağlık sistemine öğrenen sağlık hizmet sistemi denilmektedir (Resim 1) (9, 10). Bu sistemde bilginin paylaşılması ve bunun sonucunda en doğru bilginin sağlığa uygulanması amaçlanmaktadır. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerin bu sistemi kurumsallaştırarak benimsemesi; komorbiditeleri de içeren akılcı yaklaşımla psoriasis gibi tedavi maliyeti yüksek kronik deri hastalıklarının önlenmesini sağlayabilecek ve tedavi başarısını arttırabilecektir. Ayrıca bu durumun hayata geçirilmesi ülkemizin sağlıkta dışa bağımlılığını azaltacaktır.

Koruyucu yaklaşım, hastalıkları önlemeye yönelik ortaya konulan yöntemler bütünüdür. Primer koruyucu yaklaşım, olası afetlerin nedenlerini saptayıp henüz ortaya çıkmadan hastalığı önlemek iken sekonder koruyucu yaklaşım periyodik muayene ve tarama testleri ile hastalığa erken tanı koymaktır. Tersiyer koruma

ise geç tanı konulmuş olgularda en iyi tedavi ve rehabilitasyonu sağlamak iken dördüncül koruma geç tanı konulmuş olgularda minimum invaziv işlemlerle maksimum yanıt elde edilebilecek sağlık sistemi sunmaktır. Yaşlı nüfusun ve kronik hastalıkların fazla olduğu gelişmiş ülkelerdeki hastalığa temel yaklaşım politikaları daha çok birincil koruma ve ikincil korumaya yöneliktir (11, 12). Nüfus piramidine göre gelişmiş ülke yapısına ulaşan ülkemizde sağlık uygulamaları bakımından hekimlerin koruma-önleme merkezli yaklaşım noktasındaki farkındalığı bu durumun gerisinde kalmıştır. Günümüzde dermatoloji branşını da içeren birçok tıp dalında hastalıklara yaklaşımda halen sadece “tanı koy-ilaç ver” anlayışının hâkim olması sağlık hizmetlerinin dar bir çerçevede verimsiz bir şekilde ele alınmasına neden olmuştur (13). Klinik olarak alerjik egzama tanısı konulmuş olan ve kliniğimize başvuran yaklaşık üç hastadan birinin daha önce en az beş kez aynı şikâyet ile dermatolojiye başvurmuş olması, tanıya yönelik yama testi yapılamayarak benzer ilaçların reçete edilmesi ve koruyucu önlemler

Nüfus piramidine göre gelişmiş ülke yapısına ulaşan ülkemizde sağlık uygulamaları bakımından hekimlerin koruma-önleme merkezli yaklaşım noktasındaki farkındalığı bu durumun gerisinde kalmıştır. Günümüzde dermatoloji branşını da içeren birçok tıp dalında hastalıklara yaklaşımda halen sadece “tanı koy-ilaç ver” anlayışının hâkim olması sağlık hizmetlerinin dar bir çerçevede verimsiz bir şekilde ele alınmasına neden olmuştur.

konusunda hastaların bilgilendirilmemesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Kaliteli sağlık hizmeti için uygun sürenin hekime sağlanabilmesi ve örnek mükemmeliyet merkezlerinin oluşturulması bu sorun için çözüm odaklı yaklaşımlardır. Sonuç olarak kronik deri hastalıkları tedavisinde klasik tedavi yöntemlerine ilave olarak yenilikçi koruma ve tedavi prensipleri geliştirilmelidir.

Kronik Deri Hastalıklarında Korunma Yöntemleri

Kronik deri hastalıklarında korunma yöntemleri geniş bir perspektifte incelenebilir. Bu bağlamda güneşten koruma ve deri kanserinden koruma bilincinin sağlanması, solaryumun yasaklanması, birinci basamak sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi ve bu kurumların deri hastalıkları konusunda eğitilmesi önem taşımaktadır. Avustralya'daki gibi çocuklara güneşten korunmanın ebeveynler tarafından zorunlu kılınması ve yaptırımların olması, okullarda bu konu ile ilgili politikaların geliştirilmesi korunma öncelikli yaklaşıma örnek oluşturmaktadır (14). İş sağlığı ve güvenliği açısından gerekli tedbirlerin alınması, alerjik özelliği fazla olan maddelerin uzaklaştırılması için mevzuatlar üretilmesi de koruyucu önlemler arasında yer almaktadır. Birleşik Krallık ve İskandinav ülkelerinde çimentodaki kromatı azaltan Avrupa Birliği Mevzuatı ile alerjik kontakt dermatit

insidansında ortaya çıkan azalma bu duruma örnek gösterilebilir (15).

Günümüzde pek çok alanda olduğu gibi kronik deri hastalıklarından korunmada da medya ve bilişim alanının aktif olarak kullanılması önem taşımaktadır. Ayrıca yapay zeka bazlı uygulamaların Google gibi yazılım firmaları tarafından sağlık alanında da kullanıldığı bilinmektedir. Geliştirilecek yapay zeka tabanlı IOS ve Android uygulamalardan kişinin ortaya çıkan yeni deri lezyonu için olası hastalık riskleri tanımlanıp özellikle deri kanseri riskleri açısından alarm bulguları saptanan kişilerin dermatologlara erken erişimi sağlanabilir. Bu anlamda proje bazlı AR-GE çalışmaları desteklenmelidir. Ayrıca kronik deri hastalıkları bilgilendirme broşürleri de IOS ve Android uygulamalarında geliştirilebilir.

Kronik hastalıklarda, ikincil-üçüncül korumanın etkili bir şekilde gerçekleşebilmesi için ise yama testi, dijital dermatoskopi gibi tanısal işlemlerin ikinci ve üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ayrıca deri kanserinin erken tanısı için yıl içerisinde belli bir haftayı deri kanseri haftası olarak ilan edip hastaların dermatoskopi eşliğinde olası kanser riski açısından incelenmesinin sağlanması ve sosyal medya/kamusal alanda bu konuda reklam kampanyalarının düzenlenmesi sağlanabilir. Akne vulgaris ile ilgili

Türk Dermatoloji Derneğinin okullarda sunum teknikleri ile eğitimler verip sosyal medya üzerinden toplumsal farkındalık oluşturmaya bu konuda yapılmış örnek bir çalışmadır (16).

Kronik deri hastalıklarında, tedavide sürekliliği ve etkinliği arttırmak için hastane bilgi-işlem sistemlerine Behçet hastalığı, akne vulgaris, psoriasis, atopik dermatit ve idiyopatik ürtiker gibi hastalıkların "hasta kayıt sistemi"nin entegre edilmesi gerekmektedir. Bu konuda Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde geliştirilmiş olan "Psoriasis Takip Sistemi" (PSORTAKSİS) örnek olarak gösterilebilir (17).

Kronik deri hastalıklarında bir diğer korumaya yönelik yaklaşım genetik bazlı çalışmalardır. Son yıllarda, pre-implantasyon genetik tanı yöntemleri ile iktiyozis, nörofibromatozis ve epidermolizis bülloza (EB) gibi genetik geçişli deri hastalıklarının önceden saptanarak sağlıklı embriyoların elde edilebilmesi mümkün olabilmektedir. Bu durum hastalık ortaya çıkmadan önlenmesini sağlayan primer korumaya örnek olarak gösterilebilir.

Kronik Deri Hastalıkları Tedavisindeki Yenilikler

"Hastalık yok, hasta var" ilkesinden yola çıkan bir anlayış olan duyarlı tıp "precision medicine" bir hastanın bireysel olarak gen, yaşadığı çevre ve yaşam tarzı dikkate alınarak o hastanın tedavisinin düzenlenmesi durumudur. Yakın gelecekte tıbbın birçok branşı gibi dermatoloji alanında da duyarlı tıp uygulaması etkinliğini gösterecektir. Günümüzde artık gen polimorfizmleri dikkate alınarak hastalık tedavisi daha etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Kronik deri hastalıklarında tedavi yaklaşımında primer (birincil) ve sekonder (ikincil) korumanın etkinliği ile hastalıkların insidansında azalma sağlanabilmektedir. Ayrıca yakın gelecekte daha popüler olacak birey odaklı "duyarlı tıp" sistemine geçiş süreci genetik bazlı çalışmalara destek sağlanması ile ivme kazanacaktır.



Örnek olarak HLA-Cw6 doku uygunluk antijeni taşıyan psoriasisli bireylerin üstekinumaba tedavi yanıtının daha çok olduğu gösterilmektedir (18). Psoriasis dışında, diğer kronik deri hastalığı olan bireylerde de doku uygunluk antijeni ve baskın sitokin durumuna göre biyolojik ajan tedavi seçeneklerinin belirlenebileceği düşünülmektedir.

Kronik deri hastalıklarında güncel tedavi yaklaşımı etyolojide yer alan komorbiditeleri de kapsamaktadır. Örneğin, psoriasis veya hidradenitis süpürativa tanıli hastalarda metabolik sendromun tedavisi ile primer deri hastalığında da klinik düzelme sağlanabilmektedir. Duyarlı tıp uygulaması melanoma gibi malignitelerde de önemli rol oynamaktadır. Yeni tanı konulmuş bir melanoma hastasında saptanabilen c-KIT, anaplastik lenfoma kinaz, BRAF veya NRAS mutasyonunun her biri için mutasyona uğramış mevcut protein hedefine yönelik kemoterapötik ajanın verilmesi bir diğer güncel duyarlı tıp uygulamasıdır (19).

Günümüzde genetik bazlı tedaviye yönelik çalışmalar da etkisini giderek artırmaktadır. Epidermolizis bülloza (EB) hastalarında, klasik yaklaşımda, yara bakım ürünlerinin ömür boyu kullanması önerilir. Bu yaklaşım, ilk gen tedavisi girişimi özelliği taşıyan LAMB3 mutasyonlu junctional EB'li bir bireyde yapılan genetik çalışma ile değişmeye başladı. Yakın geçmişte, Sıprashvili ve arkadaşları tarafından sağlam deriden alınan otolog kerationistlere COL7A1-geni taşıyan retrovirüs aktararak ortaya çıkan deri grefti bülloza alana yerleştirildi. Dört resesif distrofik hasta ile yapılan bu çalışmada hastalarda %75'i bulan yanıt oranı saptandı (20). Bu çalışma ile EB'de ve diğer genodermatozlarda genetik hücre transplantasyonu bazlı yeni tedavi yöntemlerine bir geçiş oldu.

Sonuç olarak kronik deri hastalıklarında tedavi yaklaşımında primer ve sekonder korumanın etkinliği ile hastalıkların insidansında azalma sağlanabilmektedir. Ayrıca yakın gelecekte daha popüler olacak birey odaklı "duyarlı tıp" sistemine geçiş süreci genetik bazlı çalışmalara destek sağlanması ile ivme kazanacaktır. Bu konuda Sağlık Bakanlığı tarafından gerekli alt yapı ve kurumsallaşma politikalarının gerçekleştirilmesi ile sağlık sistemi noktasında ülkemiz daha iyi noktalara ulaşacaktır.



Resim 1: Öğrenen Sağlık Sistemi Döngüsü

Kaynaklar

- 1) Lim HW, Collins SAB, Resneck JS, et al. The Burden of Skin Disease in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:958-72.
- 2) Rubinow DR, Peck GL, Squillace K, et al. Reduced Anxiety and Depression in Cystic Acne Patients after Successful Treatment with Oral Isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:25-32.
- 3) Barankin B, DeKoven J. Psychosocial Effect of Common Skin Diseases. *Can Fam Physician* 2002; 48:712-6.
- 4) Jowett S, Ryan T. Skin Disease and Handicap: An Analysis of the Impact of Skin Conditions. *Soc Sci Med* 1985; 20:425-9.
- 5) Karadağ AS, Akdeniz N, Calka O, et al. Dermatology Life Quality Index Scores in Various Skin Diseases Among Hospitalized Patients. *J Turk Acad Dermatol* 2012; 6: 1262a1.
- 6) Humphreys F, Humphreys MS. Psychiatric Morbidity and Skin Disease: What Dermatologists Think They See. *Br J Dermatol* 1998; 139:679-81.
- 7) Guy GP, Machlin SR, Ekwueme DU, et al. Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med* 2015; 48:183-87.
- 8) McLachlan S, Potts HWW, Dube K, et al. The Heimdall Framework for Supporting Characterisation of Learning Health Systems. *J Innov Health Inform* 2018; 25:77-87.
- 9) Lewis G, Kirkham H, Vaithianathan R. How Health Systems could Avert 'Triple Fail' Events that are Harmful, are Costly, and Result in Poor Patient Satisfaction. *Health Affairs* 2013; 32:669-76.
- 10) https://medicine.umich.edu/sites/default/files/2014_12_08-Friedman-IOM%20LHS.pdf (Erişim Tarihi: 24.04.2019).

- 11) Pandve HT. Changing Concept of Disease Prevention: From Primordial to Quaternary. *Archives of Medicine and Health Sciences* 2014; 2:254-57.
- 12) Puska P. Successful Prevention of Non-communicable Diseases: 25 Year Experiences with North Karelia Project in Finland. *Public Health Medicine* 2002; 4:5-7.
- 13) <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2832014161922-Bolum-2.pdf> (Erişim Tarihi: 24.04.2019).
- 14) https://education.nt.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/26899/Sun-Safety-in-Schools-policy.pdf (Erişim Tarihi: 24.04.2019).
- 15) Stocks SJ, McNamee R, Turner S, et al. Has European Union Legislation to Reduce Exposure to Chromate in Cement been Effective in Reducing the Incidence of Allergic Contact Dermatitis Attributed to Chromate in the UK? *Occup Environ Med* 2012; 69:150-2.
- 16) http://turkdermatoloji.org.tr/haber_arsivi/detay/431 (Erişim Tarihi: 24.04.2019).
- 17) Özyurt K, Avcı A, Ertaş R, et al. PSORTAKSİS: Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dermatoloji Kliniği'nde Kullanılan Yeni Bir Psoriasis Hasta Kayıt Sistemi. *Türk J Dermatol* 2018; 12:23-27.
- 18) Chiu HY, Wang TS, Chan CC, et al. Human Leucocyte Antigen-Cw6 as a Predictor for Clinical Response to Ustekinumab, an Interleukin-12/23 Blocker, in Chinese Patients with Psoriasis: A Retrospective Analysis. *Br J Dermatol* 2014; 171:1181-88.
- 19) Helgadottir H, Drakensjö IRT, Gimita A. Personalized Medicine in Malignant Melanoma: Towards Patient Tailored Treatment. *Front Oncol* 2018; 8:202.
- 20) Sıprashvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, vd. Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *JAMA* 2016; 316:1808-17.

Romatolojik hastalıklarda tünelin ucunda ışık görünüyor mu?

Doç. Dr. Emel Gönüllü



Sakarya Anadolu Lisesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümünde ana-dal ve Hematoloji Bölümünde yan dal eğitimi tamamladı. Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümünde yan dal eğitiminden sonra Eskişehir Devlet Hastanesinde mecburi hizmet görevinde bulundu. 2014 yılında iç hastalıkları doçenti olan Gönüllü, 2017 yılından beri Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümünde çalışmaktadır.

Öncelikle romatolojik hastalıklarla ilgili olarak, Avrupa Romatoloji Birliğinin (EULAR) açıkladığı, bilmemiz gereken bazı noktaları gözden geçirmek faydalı olacaktır. Avrupa Romatoloji Birliği, birey ve toplumdaki romatizmal hastalıkların ve kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisi, önlenmesi ve rehabilitasyonunun sağlanması konusunda çalışmalar yapan uluslararası bir kuruluştur. Romatizmal ya da romatolojik hastalıklar, eklemleri, kemikleri, kıkırdakları, tendonları etkileyen, aynı zamanda iç organları da etkileyebilen 200'den fazla farklı hastalığı kapsamaktadır. Romatoloji pratiklerinde sıklıkla takip ettiğimiz hastalıklar romatoid artrit, ankilozan spondilitin de dahil olduğu spondiloartritler, lupus, sjögren, sistemik skleroz ve dermatomyozit gibi bağ dokusu hastalıkları ve miyopatiler, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet sendromu, yaygın ağrı sendromu, kemik hastalıkları ve pek çok diğer sistemik hastalıklardır. Özellikle vurgulanması gereken durumlardan bir tanesi, romatolojik hastalıkların, tek bir hastalık tipini kapsamadığı ve sadece eklem ağrıları gibi durumların ilgi alanı olmadığıdır. Romatolojik hastalıkların yalnızca yaşlılarda görüldüğü, sadece belli iklimlerde ve hava durumu ile ilişkisi olduğu gibi yaygın bilinen yanlışlar mevcuttur. Ankilozan spondilit özellikle 40 yaşın altında gençlerde, lupus ise doğurgan çağındaki kadınlarda daha sık gözlenmekte hatta birçok romatolojik

hastalık, juvenil başlangıç denilen 16 yaşın altında başlamaktadır. Bu hastalıklarla mücadele, ülkelere oldukça büyük ekonomik yük getirmektedir. Her iki cinsiyet de etkilenebilmesine karşılık kadınlar daha sık etkilenebilmektedir. Romatizmal hastalıkların teşhisinde, tıbbi öykünün değerlendirilmesi, fizik muayene ve bu uygulamalardan elde edilen bilgilerin doğrultusunda, laboratuvar testleri ve görüntüleme incelemeleri yapmak gereklidir. Her hastaya uygun olan tek bir ilaç veya tedavi yoktur. Tedavi, hastadan hastaya değişmektedir, başka bir deyişle hastaya göre, tanı ve tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmelidir (1).

Romatolojik hastalıklarda istenecek laboratuvar testleri klinik bulgulara göre şekillendirilmelidir. Rutin romatolojik tarama, test uygulaması önerilmemektedir çünkü neredeyse tüm biyobelirteçlerin güvenilirliği sınırlıdır (2). Romatolojik hastalıklarda birçok organ ve sistem etkilenebilir. En çok bilinen eklem ve kas tutulumları dışında klinik tabloya örneğin cilt tutulumu da sıklıkla eşlik etmektedir. Özellikle sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit ve sistemik sklerozda cilt tutulumları önde gelen bir bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Cilt tutulumları, klinisyeni, tedavi yaklaşımları, ayırıcı tanı ve prognoz konusunda, hasta ve hastalık konusunda yönlendirmektedir (3). Romatolojik hastalıklarda göz tutulumu da sık olarak rastlanmaktadır. En sık göz tutulumları; üveit, sklerit ve keratokonjunktivitis sikkâ görülmektedir.

Behçet hastalığı ya da ANCA ilişkili granülatöz vaskulitte olduğu gibi göz tutulumu, bazı durumlarda sistemik tutulumun ana tedavi hedefini oluşturmaktadır (4). Romatolojik hastalıklarda kardiyak tutulumla ilgili, özellikle romatoid artrit-koroner arter ilişkisi, sistemik lupus eritematosusda miyoperikardit, sklerodermada ventriküler aritmilerin birlikteliği konusunda bilgi birikimi son yıllarda artmıştır. Ayrıca solunum sisteminin tüm bileşenleri, romatolojik hastalıklarda etkilenebilir. Özellikle interstisyel akciğer hastalığı, progresif gidişatı, tedaviye değişken yanıt vermesi ve kötü prognozu nedeniyle önemli bir akciğer tutulum şeklidir. İnterstisyel akciğer hastalık tutulum patternlerinin ayırımında yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi önemli rol oynamaktadır. Özellikle amiyopatik inflamatuvar miyozitte akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) taklit eden hızlı, progresif, diffuz akciğer hastalığı olabilmektedir. Ayrıca tedavi amacıyla kullanılan ilaçların neden olduğu pnömoni ve hastalığın kendisine bağlı olarak ve kullanılan ilaçlar sonucu, fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık da akciğer tutulumu olarak karşımız çıkabilmektedir. Gastrointestinal tutulumlu hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalıkları olan Crohn ve ülseratif kolit, periferik ya da aksiyel eklem tutulumlarıyla karşımıza çıkabilir. Romatolojik hastalıkların lupus nefriti ve sistemik skleroz renal kriz gibi kendine özgü renal tutulumları olduğu gibi pratikte kullanılan birçok ilaç da ayrıca nefrotoksiktir. Merkezi ve periferik sinir

sistemi de farklı romatolojik hastalıklarla birlikte gözlenebilir, özellikle lupus ve sjogrenle birlikte görülen demiyelinizan hastalıkların multipl skleroz ve diğer idiyopatik demiyelinizan hastalıklardan ayırımı zor olmaktadır.

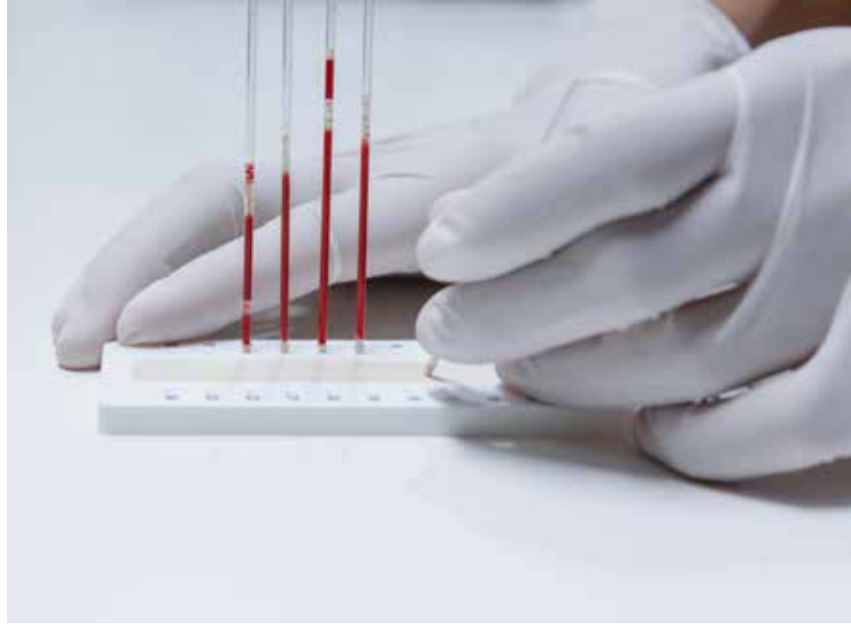
Romatoloji pratiğinde en çok takip ettiğimiz hastalıklardan biri olan romatoid artritte ana amaç, hasar ve sakatlığı önlemek için erken tedaviye başlanmasıdır. Kesin tanı konulduktan hemen sonra DMARD (Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç) başlanması önerilmektedir. Tedavinin amacı remisyon ya da en azından düşük hastalık aktivitesinin sağlanması olmalıdır. Kadınlarda obezite ve erkeklerde sigara kullanımı, erken romatoid artritte remisyon hedefine ulaşmada engelleyici en güçlü belirleyiciler olarak görünmektedir bu nedenle hastalara sigaranın bırakılması ve kilo kontrolü önerilmelidir (6,7)

Aksiyel spondiloartrite de tanının erken dönemde konması hastalığın kontrolü ve yönetimi açısından çok önemlidir. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ilk sıra tedaviler olarak güncelliğini korumakla birlikte yapısal hasarın önlenmesi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Anti tümör nekroz faktör gibi biyolojik DMARD ve Anti IL17 gibi ilaçların yapısal hasarın önlenmesi konusunda olumlu sonuçları vardır (8).

Sistemik lupus eritematosus (SLE) heterojen gidişli bir hastalıktır. Tedavide hem aktif hastalığa bağlı hem de ilaçlarla ilgili hasarların en aza indirgenmesi amaçlanmalıdır. Son 60 yıldır kortikosteroidler SLE'nin ana tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Antimalaryal ilaçlar ise hem hafif-orta hem de şiddetli lupusta tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ayrıca siklofosamid, mikofenolik asit, metotreksat, azatiyopurin, rituksimab, belimumab gibi ilaçlar da seçenekler dahilindedir (9).

Romatoid Artrit ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler hastalıklar, akciğer ve plevra hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyon, depresyon ve kanser gibi hastalıkların, görülme sıklığı genel popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksektir. Hastalığın kendisiyle birlikte ko-morbiditelerin de yönetilmesi önemlidir (10).

Özetle romatolojik hastalıklar multisistemik özellikler gösteren, heterojen bir



kllinik çeşitliliğe sahip hastalıklardan oluşmaktadır. Hastalık tutulum ve şiddetinde görülen çeşitlilik, tedavi kararlarında da bir çeşitliliğe yol açmaktadır. Son yıllarda özellikle biyolojik tedaviler konusunda gelişmeler sonucunda hem hastalık aktivitesini düşürebilme hem de hastaların yaşam kalitesini ve süresini uzatma olanağına sahip olduk. Ne yazık ki halen, tüm romatolojik hastalıklarda etyopatogenezin bilinmesi ve tedavide kür olanaklarımız mevcut değildir. Romatolojik hastalıklara, multidisipliner yaklaşım ve kişiselleştirilmiş tedaviyi benimsemek gereklidir. Diğer bölümlerle iş birliği konusunda ana görev romatoloji uzmanına düşmektedir.

Kaynaklar

- 1) '10 Things You Should Know About Rheumatic Diseases' eular.org
- 2) Feist Eugen, Burmester G 'Laboratory Tests in Rheumatic Disorders' Hochberg ed. Rheumatology, 7 th Edition, Elsevier, 2019

logy, 7 th Edition, Elsevier, 2019

3) Böhm M, Luger T 'The Skin in Rheumatic Disease' Hochberg ed. Rheumatology, 7 th Edition, Elsevier, 2019

4) Khan I, Thorne J, Jabs D 'The eyes in Rheumatic Disease' Hochberg ed. Rheumatology, 7 th Edition, Elsevier, 2019

5) Hochberg ed. Rheumatology, 7 th edition, Elsevier, 2019 Chapter 37-41

6) Collins T. '4 Rheumatoid Arthritis Therapy Principles, & New Drug Info' The Rheumatologist, July 19, 2018

7) Janeczko L 'Obesity in Women & Smoking in Men Strongly Predict Lack of Remission in Early RA' The Rheumatologist, July 7, 2018

8) Aouad K, Ziade N, Baraliakos X 'Structural Progression in Axial Spondyloarthritis' Joint Bone Spine. 2019

9) Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. 'New Therapeutic Strategies in Systemic Lupus Erythematosus Management' Nat Rev Rheumatol. 2019 15:30-48.

10) Filipowicz-Sosnowska A. Comorbidities and Multimorbidity in Rheumatic Diseases. Rheumatologia. 2019; 57: 1-2.

Ürolojinin kronik dertleri

Doç. Dr. Bülent Altay



1977 yılında Ankara'da doğdu. Ankara Özel Yükseliş Koleji, Ankara Atatürk Anadolu Lisesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdikten sonra İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde üroloji uzmanlığını tamamladı. Halen Medipol Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında çalışmaktadır.

Kronik ürolojik rahatsızlıklar içerisinde hem hastalar hem de ürologlar tarafından çözüm ve korunma noktasında en büyük problemi teşkil eden hastalıkların başında hiç şüphesiz Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS) ve Üriner Sistem Taş Hastalığı gelmektedir. Esasen her iki rahatsızlığın da “kronik” olarak adlandırılmalarının altında yatan temel neden, bu hastalıkların etyolojilerine yönelik bilgi birikimimizin yetersiz olmasıdır. Alta yatan fizyopatolojik süreçlerin tam olarak ortaya konamamış olması sebebiyle bu hastalara yaklaşımımız, hastalığın önlenmesinden ziyade ortaya çıkan semptomların ya da fonksiyonel kayıpların önüne geçilmesi çabasıdır. Neredeyse insanlık tarihi kadar eski olan ve hatta bilinen en eski Hipokrat yemin metinlerinde bile adı geçen ve halen dünyada milyonlarca kişiyi ilgilendiren üriner sistem taş hastalığının cerrahi tedavisi konusunda teknolojik gelişmeler baş döndürücü bir hızla devam etmektedir. Buna rağmen, hastalığın önlenmesi noktasındaki bilgi birikimimiz son 2 dekada maalesef bir adım bile öteye geçememiştir.

Hastaları “taşsız” hale getirme amacına yönelik olarak günümüzde çok daha ince kıvrılabilir üreteroskoplar ve ileri lazer teknolojileri sayesinde artık böbreğin en ücra noktalarına kolayca ulaşıp, en “zor” taşların bile fragmantasyonunu ve

spontan pasajını sağlayabilmekteyiz. Günümüzde cerrahi tedaviler ile birkaç saat içinde hastaları gündelik yaşamlarına döndürebilmekteyiz. Ancak bu hastalarda nükslerin önlenmesi noktasında bilindik sistemik metabolik analizler, taş analizleri ve diyet-ilaç müdahaleleri ile hastalığı tam olarak önleyebildiğimizi söylemekten çok ama çok uzağız. Daha da kötüsü, bu alandaki kanıta dayalı çalışma sayısının yıllar içinde artması beklenirken aksine yok denecek kadar azalarak devam etmesidir. Klinisyenler taş hastalığının önlenmesi konusundaki umutlarını yitirmişler gibi görünmektedir. En basit ve temel önerimiz olan “bol sıvı tüketin” cümlemizin bile altına dayanak olarak koyabileceğimiz bir randomize-kontrollü çalışmaya henüz rastlayamadık. Elbette bu durum doğal olarak hastalarımızı birtakım balıkların kafataslarının içindeki taşları tüketmek ve benzeri hurafe tedaviler ile böbrek taşlarından kurtulabilecekleri inancına yönlendirmektedir. Çaresizliğin bizi getirdiği bu noktada daha da ilginç olan bir durum ise bazı meslektaşlarımızın bile bu tür paramedikal/hurafe diyebileceğimiz ve hiçbir dayanağı olmayan, “ben yaptım oldu” tıbbının, kulaktan kulağa yayılan uygulamalarına giderek artan bir oranda itibar etmeleridir. Artık endoüroloji kongrelerinde bile onlarca salonda dev bütçeli ileri teknoloji robotlar, üreteroskoplar ve farklı lazerlerin kullanımını içeren video sunumları ilgi odağı olurken, “üriner sistem taş hastalığının metabolik değerlendirilmesi ve önlenmesi” konu

başlığını içeren oturumlara maalesef gerek ülkemiz gerekse batılı ülkelerde artık rastlanılamamaktadır. Patofizyoloji, biyokimya, farmakoloji ve hatta jeo-morfoloji gibi tıp dışı temel bilimlerin konuya yönelmelerinin ve söz konusu branşların üniversiteler bünyesinde kolektif olarak çalışmalarının sağlanmasının, milyonlarca taş hastasının umudu olabileceği kanaatindeyiz.

Üroloji pratiğinde gerek klinisyenler gerekse hastalarımız için “kabus” olarak adlandırabileceğimiz bir diğer büyük sorun da, yaygın bilinen eski adı ile “Kronik Prostatit”dir. Güncel terminolojide “Kronik Pelvik Ağrı Sendromu” olarak adlandırılan ve etyolojisi henüz tam olarak ortaya konamamış olan bu semptomlar paketinin, hastaların hayat kalitesi üzerindeki yıkıcı etkileri gerçekten dikkat çekicidir. Görülme sıklığı gerek batılı ülkeler gerekse ülkemizde giderek artan kronik prostatit tipik olarak 45 yaş altı genç erkeklerin bir rahatsızlığıdır. Kadınlarda “İntersisyel Sistit” olarak tanımlanmış olan klinik antitenin erkeklerdeki karşılığı olarak tanımlanmakta ve her iki sendroma ortak bir isim olarak “Kronik Pelvik Ağrı Sendromu” denilmektedir. Altı aydan uzun süren pelvis, perine, skrotum ve testisleri içeren genital alanda ağrı-huzursuzluk hissi, ejakulasyon ve ereksiyon sorunları ve sıklıkla eşlik eden irritatif üriner yakınmalar hastaların gündelik yaşam kalitelerini mahvedecek boyutlara ulaşan şiddette olabilmektedir. ABD’de bu hastaların ortalama 8-10 farklı üroloji

uzmanına şifa amaçlı başvurdıkları ve bu tanıyı alan hastaların tanı sonrası oral antidepresan başlama sıklığının %40-60 arasında olduğu bildirilmektedir. ABD için prevalans rakamı %8,2 olarak bildirilmektedir. Yani sadece ABD'de her yıl ortalama 2 milyon yeni hasta bu girdaba kapılmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından en son güncellenen "prostatit" sınıflandırmasında kategori 1; akut bakteriyel prostatit, kategori 2; kronik bakteriyel prostatit, kategori 3; enflamatuvar ve non/enflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu, kategori 4; asemptomatik enflamatuvar prostatit olarak tanımlanmıştır. Konumuz olan kategori 3 hastalar için özel hazırlanmış 9 sorudan oluşan, ağrı, üriner yakınmalar ve hayat kalitesini sorgulayan bir semptom indeksi (NIH-CPSI) oluşturulmuştur. Geleneksel görüş bu hastalığın altında yatan nedenler için intraprostatik idrar reflüsü, androjen/östrojen inbalansı, artmış intraprostatik sitokinler ve psikolojik instabilite durumlarını ön plana çıkartmakta iken, güncel görüş bu sendromu; akut bir bakteriyel enfeksiyon, travma ya da ototimmün bir reaksiyon ile tetiklenen sistemik enflamatuvar bir sürecin, pelvik taban, prostat ve mesanede yarattığı doku ve duysal sinir hasarının meydana getirdiği semptomlar bütünü olarak tanımlamaktadır. Kaskadı başlattığı düşünülen enfeksiyon-travma-emosyonel stress gibi bir tetikleyici faktörün saptanması ve ortadan kaldırılması maalesef süreci sonlandıramamaktadır. Dolayısıyla halen daha güncel tedavi yaklaşımımız semptomları azaltmaya yönelik çabalar ile sınırlı kalmaktadır.

Kronik Pelvik Ağrı Sendromunun semptomatik tedavisinde en yaygın kullanılan oral tedavi ajanları antibiyotikler, ağrı kesiciler, alfa-blokerler ve trisiklik antidepresanlardır. Son yıllarda Saw Palmetto ekstraktları, PDE-5 inhibitörleri ve quercetin gibi moleküllerin ve akupunktur uygulamalarının da çok az sayıda ve sınırlı sayıda hasta gruplarında yapılmış çalışmalarda semptomlar üzerindeki kısmi faydalarını gösteren çalışmalara rastlamak mümkündür. En çok tartışma yaratan güncel tedavi yaklaşımlarından birisi de laparoskopik ya da robot yardımlı-laparoskopik pudental sinir dekompresyonu operasyonlarıdır. Bir grup araştırmacı, pudental sinir patolojilerinin, kronik prostatit ya da intersisyonel sistit tanısı almış hastaların büyük bir kısmında gözden kaçırılmış olan esas etkenler olduğunu savunmaktadır. Ancak



pudental sinir sıkışması sonucu ortaya çıktığı iddia edilen "pudental nöralji" tanısı için herhangi bir somut radyolojik ya da fonksiyonel bir test olmadığını da itiraf etmektedirler. Bu tanı, "Nantes Kriterleri" adı verilen, semptom ve fizik muayene bulgularına dayanan, subjektif kriterler üzerine inşa edilen bir tanı olarak karşımızda durmaktadır. "Robot ile tedavi" vaadinin, uzun yıllar net bir tanı alamamış ve kalıcı tedavi umutlarını neredeyse yitirmiş olan bu kronik ağrılı hastalar üzerinde yarattığı büyümlü etkiye de oldukça sık olarak rastlamaktayız. Plaseboya olan üstünlüğü konusunda kanıta dayalı bir veriye henüz ulaşamadığımız bu cerrahi alternatifin sınırlı sayıda ve iyi seçilmiş bir hasta grubu dışında, henüz altın standart bir tedavi olarak sunulmasını doğru bulmadığımızı da vurgulamak isteriz. Henüz kontrollü klinik çalışmalar ile etkinliği gösterilememiş olmasına rağmen, görece daha geniş hasta serilerindeki sonuçların yayınlandığı bir diğer umut vadeden tedavi yaklaşımı ise "Pelvik Taban Biofeedback" uygulamalarıdır. Pelvik taban kas disfonksiyonunun bu hastalığın altında yatan bir sebep mi yoksa bir sonuç mu olduğu tartışmaları süredursun, pelvik taban kaslarının uygun kullanımının eğitimi, gerek batılı ülkelerde gerekse ülkemizde, özellikle de genç kadınlarda yavaş yavaş rutin bir klinik uygulama haline gelme yolundadır.

Sonuç olarak, hem hastalarımız hem de klinisyenler tarafından yönetilmesi

oldukça güç olan bu sendromun tedavi sürecinde empati ve sabır kavramlarının öne çıkartılması önemlidir. Kür sağlayıcı tedavilerin gelişmesinde ise temel bilimlerin konuya eğilmesini sağlamak, böylece etiyolojik faktörlerin ve alta yatan fizyopatolojik süreçlerin net olarak ortaya konulması ve böylece sebebe yönelik tedavi süreçlerinin planlanmasının önemini bir kez daha vurgulamak isteriz.

Kaynaklar

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. Polackwich AS, Shoskes DA. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Jun;19(2):132-8.

Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):286-97.

Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkestian A. *JAMA.* 2011 Jan 5;305(1):78-86.

New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Pontari M, Giusto L. *Curr Opin Urol.* 2013 Nov;23(6):565-9

Pharmacologic Treatment of Kidney Stone Disease. Brian H. Eisner, MD, David S. Goldfarb, MD, Gyan Pareek, MD. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):21-30.

The first case of robotic pudental nerve decompression in pudental nerve entrapment syndrome. Rey D, Oderda M. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015 Apr;25(4):319-22.

α - blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Thakkestian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. *BJU Int.* 2012 Oct;110(7):1014-22.

Nörodejeneratif hastalıklarda beslenme, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri

Ebru Coşkun



1994 yılında İstanbul'da doğdu. 2016 yılında İstanbul Medipol Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden mezun oldu. Sinirbilim yüksek lisans eğitimini tamamlayarak 2019 yılında sinirbilim doktora programına başladı. Nörorejenerasyon, hayvan çalışmaları ve kas metabolizması alanlarında çalışmalar gerçekleştiren Coşkun, halen hocası Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu ile kognitif sinirbilim alanında çalışmalarını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Nöroloji ihtisası yaptığı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde nöropsikoloji laboratuvarı ve davranış nörolojisi konsültasyon polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu, halen Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusu gün geçtikçe artmaktadır (1). Bu durum Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların yaygınlığını gün geçtikçe arttırmakta ve yaşlı bireyler, aileler ve toplum üzerinde ciddi bir etki/yük oluşturmaktadır. Günümüzde yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların önüne geçebilecek, yaşlanma sürecini geciktirecek, sağlıklı ve aktif yaşlanmayı sağlayacak stratejiler geliştirmek temel hedeflerden biri haline gelmiştir. Bilişsel gerileme ile ilişkili, hafıza ve muhakemedeki bozukluklar yaşlılıkta yetersizlik ve bağımlılığın ana nedenlerindendir. Nörodejeneratif hastalıkların günümüzde tedavileri bulunmamaktadır (2). Bu nedenle nörodejeneratif hastalıklara karşı bilişsel bozulmayı geciktirecek, önleyebilecek, girişimsel olmayan, uygun maliyetli, güvenli ve kolay uygulanabilir, alternatif müdahale stratejileri geliştirmek oldukça önemlidir. Geliştirilebilecek bu stratejilere hastalık belirtileri ortaya çıkmadan mümkün olduğu kadar erken

dönemde başlanması gerektiğinin altı çizilmektedir (3, 4).

Aslında, bazı araştırmacılara göre nörodejeneratif hastalıklar yaşlanma süreciyle paylaşılan aynı sınırlı, temel mekanizma seti ile ilgili değişikliklerin özel kombinasyonlarının sonucudur. Bu bakışla son dönemde bu hastalıklar “Yaşla ilişkili hastalıklar” olarak da adlandırılmaktadırlar (5). Bu yaklaşıma göre; bireyin hızlandırılmış ya da yavaşlamış yaşlanmanın bir yörüngesini takip edip etmeyeceği, yaşam süresi boyunca çevresel ve yaşamsal faktörlerle etkileşime giren genetik geçmişine bağlı olacaktır. Hızlandırılmış yaşlanma belirtileri, yaş ile ilişkili nörodejeneratif hastalıkları geliştirme riski yüksek olanları belirlemek, biyolojik ve kronolojik yaş arasında ayırım yapabilen işaretleyicileri tanımlamak için önemlidir. Bu amaçla, mevcut hastalığa özgü belirteçlerin tamamlanması için DNA metilasyonu, N-glikanlar profillemesi ve bağırsak mikrobiyota bileşiminin kullanımı önerilmiştir (5).

Sonuç olarak, iyi yaşlanmanın temel koşullarından biri bu süreci, yani nörodejenerasyonu yavaşlatabilmek/önleyebilmektir. Yaşlanma ile ilgili olarak sık görülen durumlara karşı koruyucu önlemler almak gerekir. Yukarıda bahsedilen ve giderek geliştirilen laboratuvar testleri ve biyobelirteçlerin ötesinde kendimizde fark edebileceğimiz nörodejenerasyonun en erken üç belirtisi beyin aktivitesi sonrasında yaşanan yorgunluk, depresyon ve yetersiz sindirim fonksiyonudur. Beyin aktivitesi gerektiren herhangi bir şey yaptıktan sonra ciddi bir yorgunluk yaşanması nöronların dejenere olduğunun ve ATP yapma yeteneğini kaybettiğinin bir işaretidir. Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyonda, frontal korteksteki nöronlar optimal şekilde ateşlenmez ve atrofiye uğrarlar. Bu durumda, rutin olarak yapıldığı gibi sinaptik aralıkta nörotransmitter düzeylerini arttırmak için antidepressanlar kullanılsa bile, etkileri sınırlı olacaktır. Beyin bir yandan sürekli olarak periferden girdi alırken, diğer yandan da çıktılar göndermektedir. Beyinden çıkışların ana

iletim hattı beyin sapıdır; spesifik olarak, parasempatik kranial sinir çekirdekleri ve özellikle vagus siniridir. Vagus siniri, sindirim sisteminin yönetilmesinden de sorumludur. Mide asidi ve pankreas enzimlerinin salgılanmasından bağırsak hareketlerine, safra kesesi kasılmasına kadar sindirimle ilgili her şeyi kontrol etmektedir. Beynin çıktılarının yüzde 90'ı vagus bölgesine girer, ancak burada nöronlar iyi ateşlenmiyorsa sindirim sorunları ortaya çıkacaktır. Son zamanların popüler deyişimiyle bağırsak-beyin aksı olarak adlandırılan bu yapının düzensizliğinin diğer belirtileri arasında soğuk el ve ayaklar, iyileşmeyen ayak tırnağı mantarı ve beyin sisi gibi belirtiler bulunmaktadır (6). Aslında geriatrik popülasyonun pratikte yaşadığı en temel sorunlardan üçü nelerdir diyecek olsak, yukarıda bahsedilen nörodejenerasyonun üç temel belirtisini saymış oluruz: yorgunluk, depresyon ve sindirim problemleri.

Nörodejenerasyona Ne Sebep Olur?

Nörodejenerasyonun tamamen önlenmesi mümkün olmayabilir. Ancak kan şekeri sorunları, hipoksi, sistemik enflamasyon, hormon dengesizlikleri, metilasyon bozuklukları, travmatik beyin hasarı gibi faktörlerin beyin hücrelerini çok daha hızlı bir şekilde hasarlandığı aşıkardır. Metilasyon bozuklukları, yüksek homosistein ve insanda hafızanın en önemli beyin alanı olan hipokampusun atrofisine neden olmaktadır.

Nörodejenerasyonla mücadelede, aşıkıda yer aldığı üzere birçok faktörden kolayca yararlanılabilir (6).

• **Gıda toksinlerinden mümkün olduğu kadar kaçınma:** Bunlara endüstriyel tohum yağları, fazla şeker, tahıllar, işlenmiş soya ve her türlü endüstriyel paketli gıda dahildir.

• **Yeterli miktarda mikro besin alımı:** Özellikle B12, demir, folat, C vitamini, D vitamini, magnezyum gibi mikronutrientler.

• **Yağ asitleri dengesinin (Omega-6:Omega-3 oranı) iyileştirilmesi:** Beynin %60'ı fosfolipid yapıdadır. Özellikle DHA'nın (dokosaheksaenoik asit) enflamasyona ve nörodejenerasyona yol açan koşulları azaltırken, plastisite ve beyin fonksiyonlarını artırdığı gösterilmiştir.

• **Bağırsak fonksiyonlarının iyileştirilmesi:** Bağırsak-beyin aksının işlevi göz önüne alındığında, bağırsaktaki sorunların beyin de etkilemekte olduğu aşıkardır. Bağırsaktaki enflamasyon, beyin mikrogial hücrelerinin (beynin bağışıklık hücreleri) aktivasyonuna neden olmaktadır.

• **Zihinsel olarak aktif olunması:** Nöronlar sürekli uyarılmaya ihtiyaç duyar, yoksa atrofiye olur ve ölürler. Bu yüzden zihinsel olarak aktif olan kişiler daha iyi yaş alırlar.

• **Beyne giden kan akışının artırılması:** Egzersiz, bunu yapmanın en iyi yollarından biridir.

• **Stresin yönetilmesi:** Stres sadece beyne değil, tüm vücut sağlığına zarar verir.

• **Yeterli uyku:** Yeterince uyuyamamak, akla gelebilecek her şekilde beyin sağlığına zarar verebilir.

Beslenme, uyku, egzersiz, stres yönetimi gibi yaşam tarzı müdahale değişikliklerinin, nörodejeneratif hastalıkları önlemede önemli bir yeri vardır. Öte yandan yaşam tarzı müdahalelerinin bu hastalıkların tedavi modaliteleri üzerinde de önemli etkisi vardır ve bu konuda günümüzde pek çok çalışma yapılmaktadır. En ses getirenlerinden biri ABD'de 200 Alzheimer hastasıyla yapılmıştır. İlk etapta bu hastaların hepsinden gluten kesilmiş ve öğünler ikiye indirilerek özel bir beslenme rejimi uygulanmıştır. Bunun yanında açlık süreleri genelde gece olmak üzere 12-14 saate kadar uzatılmıştır. Hastaların, uyku kaliteleri artırılmış, alternatif egzersiz programları hayatlarına adapte edilmiştir. Ayrıca stresi yönetebilme yetileri için kişiye özel çeşitli teknikler uygulanmıştır. Hastalardan elde edilen sonuçlar son derece şaşırtıcı bulunmuştur. Hastaların neredeyse tamamında Alzheimer hastalığı progresyonu durmakla kalmamış, aynı zamanda bu grup içindeki hastalardan çoğu premorbid bilişsel düzeylerine dönmüşlerdir. Sonuç olarak bu ve benzer yaşam biçimi değişikliği programlarının sağlıklı insanlarda da koruyucu etki göstermesi için kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır (7, 8).

1200 bilişsel bozukluk riski bulunan katılımcı ile 2 yıl süresince yapılan

bir başka çalışmada ise beslenme, egzersiz, bilişsel eğitim gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile katılımcılarda, ilk duruma kıyasla bilişsel iyileşme görülmüştür (4). Hafif bilişsel bozulmuşluğa sahip olan hastalarda uygulanan bilişsel eğitim; kontrol gruplarına kıyasla, genel bilişsel durum, çalışma belleği, yürütücü işlevler, bellek performansında anlamlı iyileşme olmasını sağlamıştır (9). Tüm bu sonuçlar, bilişsel bozulma riski taşıyan geriatrik popülasyonda yaşam tarzı müdahaleleri ile bilişsel bozulmanın geciktirebileceği veya önlenilebileceği fikrini desteklemektedir.

Nörodejeneratif hastalıklar için genetik yatkınlık taşıyan hastalarda da benzer çalışmalar yürütülmüştür. APOE4 geni bilişsel gerileme, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türleri için güçlü bir risk faktörüdür. APOE4 ile ilişkili demansa karşı bile çoklu yaşam tarzı değişiklikleri ile risk altındaki bireylerin yürütücü işlevler, işleme hızı ve hafıza kapasitelerinde iyileşmeler görülmüştür. Bilişsel kapasitedeki bu değişiklikler bilişsel işlev test skorlarına da yansımaktadır (10).

Bu farmakolojik olmayan stratejilerin sağlıklı yaşlı bireylerde bilişsel bozulmanın önlenmesinde ve/veya geciktirilmesinde anlamlı etkilerinin olduğu artık iyi bilinmektedir. Bu nedenle, bu yaşam tarzı müdahalelerinin aktif ve kaliteli yaşlanma için bireylerin günlük hayatına optimal düzeyde entegre edilmeleri gerektiğinin altını çizmekte fayda görüyoruz.

Bunu Nasıl Yapacağız?

Son araştırmalar doğrultusunda beyin ve tüm sinir sistemini koruduğunu gösteren çeşitli müdahale araçları mevcuttur. Öncelikle deniz ürünlerinde bulunan uzun zincirli bir omega-3 yağ asidi olan DHA, beyin sağlığı için oldukça önemlidir. DHA, hücrelerin işlevlerini sürdürebilmeleri için gerekli maddeleri sağlayarak, sistemin dejenere olmasını önlemeye çalışmaktadır. Vücudumuz DHA'yı keten tohumu gibi bitkilerde bulunan alfa-linolenik asitten sentezleyebilir, ancak bu endojenik sentez oldukça yavaş ve yetersizdir. Beynin %60 yağdan oluşmaktadır ve bunun %8'i DHA'dır. Tüm bu sebeplerle beslenmedeki DHA kaynaklarını arttırmak önem arz etmektedir (6).



Akdeniz Tipi Diyet

Sağlıklı yağ kaynakları beyin sağlığı için kritik öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, sebzeler, balıklar, kabuklu yemişler, tohumlar ve zeytinyağı gibi besleyici yağlar bakımından zengin olan Akdeniz diyetinin Alzheimer ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı hususuna dikkat çekmektedir (6). Akdeniz tipi beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı bireylerde yaşlanma ile ortaya çıkan çalışma belleği, işleme hızı ve dikkat gibi alanlarda ortaya çıkan bilişsel bozulmaları geciktirmekte, önleyebilmekte ve bilişsel yetenekleri geliştirmektedir (3, 11). Bu diyet kapsamında tüketilen besinlerin kombinasyonu ile birlikte düşük serebral kan akımı, insülin direnci, oksidatif stres, nöroinflamasyon gibi nörodejeneratif süreçlerin önüne geçilebileceği öne sürülmüştür. Öte yandan yağ ve şeker bakımından yüksek beslenme modellerinin ise ileri yaşta bilişsel yetenekler üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (11).

Alzheimer hastalığı, hücre içi ve hücre dışı proteinlerin birikimiyle karakterize, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı, hücreleri koruyan otofaji (hücreSEL sindirim) sisteminin yetersizliğine bağlı olarak proteinlerin birikimi, hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılamaması sonucunda hücrede toksisiteye ve oksidatif strese neden olur (12). Akdeniz diyetinin bilişsel bozulmayı ortadan kaldıran etki mekanizması olarak, bu beslenme modelinde yoğun olarak kullanılan sızma zeytinyağındaki polifenollerin otofajiyi arttırması hususu gösterilmektedir. Bunun sonucu olarak, protein birikimi, hasarlı mitokondri miktarı, serbest radikaller ve dolay-

ısıyla bilişsel bozulma azalmaktadır. Bu nedenle, Akdeniz diyetinin hayata adapte edilmesinin, Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozulmanın azaltılması ve önlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (12).

Ketojenik Diyet

Nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi hususunda umut vaat eden bir diğer diyet tipi, karbonhidrat bakımından düşük, yağ ve nispeten protein bakımından zengin olan ketojenik diyetdir. Birçok çalışmada, bu beslenme biçiminin hem Alzheimer hem de Parkinson hastalığında inflamasyonu azalttığı, oksidatif stresi önlediği ve hücre ölümünü sınırladığı gösterilmiştir. Beynin yenilenme yeteneğinin kilit faktörlerinden biri, BDNF (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör) olarak adlandırılan bir büyüme faktörüdür. BDNF'nin nörogenezi uyardığı ve kalori kısıtlamasına gidildiğinde arttığı gösterilmiştir (6). Ketojenik diyetle olduğu gibi kalorik kısıtlama da, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmaktadır, hücre ölümünü önlemektedir. Ayrıca literatürde ketoflex olarak adlandırılan yarı ketojenik diyet ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (13). Bu diyetle yağ oranı arttırılarak, az miktarda meyve ve işlenmemiş karbonhidrat eklenmektedir. Nörodejeneratif hastalarda esnek ketojenik diyetleri uygulayan çalışmacılar da bulunmaktadır. Doğrudan ketojenik yerine yarı-ketojenik diyetler uygulanarak bu hastalıkların progresyonunun durdurulabildiği öne sürülmektedir (14).

Glutenden Fakir Beslenme

Tahıllarda bulunan glüten, glütenin ve gliadin proteinlerinin kompleks olarak bir arada bulunduğu protein bir yapıdır.

Glidain peptidinin, zonulin sinyal yolağını aktive ederek, bağırsakların geçirgenliğine neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tahıllarda bulunan gliadin molekülleri bağırsak geçirgenliğine neden olmaktadır. Geçirgen bağırsak sendromunda, tam olarak sindirilmemiş besin parçacıkları, gliadin molekülleri, bağırsaktaki patojen bakteriler kan dolaşımına geçmektedir. Bu durumun kronikleşmesi, sistemik inflamasyona, immün toleransın azalmasına, otoimmün hastalıkların görülmesine neden olmaktadır (6).

Açlık

Literatürde pek çok hastalık grubunda protektif mekanizmaları olduğu iddia edilen bir diğer beslenme şekli ise "intermittent fasting"tir (aralıklı oruç ya da aralıklı açlık). Aralıklı açlık, genel sağlığı iyileştirmek için kısa süreli açlıklarla birlikte kullanılan, bir gün boyunca normal yemek yeme zamanını değiştiren çeşitli yaklaşımları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Başka bir deyişle, aralıklı aç kalma, bireylerin normal gece açlıklarından daha uzun süre periyodik olarak aç kalmalarıdır. Aralıklı açlık günün bir öğünü atlamak, gece açlık süresini 12 ila 20 saat arasında herhangi bir süreye uzatmayı ifade etmektedir (15).

Yaklaşık 18 ila 24 saatlik açlık süresince hücrelerimiz, birincil yakıt kaynağı olan glikoz kullanımından yağ kullanımına geçmektedir. Bu durum, yağ depolarımızın, yani trigliseritlerin, parçalara ayrıldığı ve enerji için kullanıldığı anlamına gelmektedir (16). Birçok çalışma aralıklı açlığın toplam kolesterolün yaklaşık yüzde 20 oranında azalmasına yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, trigliseritlerde aralıklı açlık uygulanmadan önce ölçülen seviyelerin yaklaşık %30 altına düştüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (6).

Birçok çalışmada, aralıklı açlığın, motor koordinasyonda ve öğrenme yanıtında iyileşmeye, oksidatif strese azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle aralıklı açlığın, beynin sağlıklı yaşlanmasını iyileştirirken, genellikle yaşlanmanın normal bir parçası olarak kabul edilen bilişsel düşüşü azaltılabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (6, 8).

Kronik nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar ve depresyon gibi duygudurum bozuklukları ile giderek

artan oranda ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada, sıçanlarda nöroinflamasyon belirteçlerinde aralıklı açlığın rolü incelenmiş ve bu diyet yaklaşımının gerçekte uyarlanabilir bir cevabı sağlayacak şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiği bulunmuştur. Bu durum, aralıklı açlığın, nöroinflamasyonla ilişkili koşullarda yararlı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (17).

Şunu da belirtmek gerekir ki; aralıklı açlık herkes için uygun olmayabilir. Hamilelik ve emzirme sırasında aralıklı açlıktan daima kaçınılmalı ve genellikle adrenal yorgunluk sendromuna ya da daha spesifik olarak ifade edecek olursak hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan stresin arttığı zamanlarda uygulamadan kaçınılmalıdır. Ek olarak, beslenme yetersizlikleri, elektrolit anormallikleri ve aşırı diyetler uygun bir denetim yapılmadan yapılırsa, potansiyel olarak daha ciddi risklere neden olabilmektedir. Aralıklı açlık, doğru zamanda ve dikkatli bir şekilde uygulandığında kilo kaybı ve genel sağlık için büyük bir strateji olabilir. Aralıklı açlık yol açabileceği riskler nedeniyle, bu riskleri iyi değerlendirebilecek, deneyimli bir hekim rehberliğinde uygulanmalıdır.

Egzersiz

Egzersiz beyin dokusunda yenilenme, plastisite ve yeni nöron oluşumu ile ilişkili kimyasalların üretilme düzeylerini arttırmaktadır. BDNF, sinaptik plastisite ve nöronal sağlık için önemli bir faktördür ve egzersiz ile birlikte beyindeki ifadesi artmaktadır. Artmış BDNF stresin ve anksiyetenin azalması, öğrenmenin, hafıza ve bilişsel düzeyin iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca yeni nöron oluşumu ile ilişkili proteinlerin miktarının, egzersiz ile birlikte beyindeki hafıza merkezinde arttığı gözlenmiştir. Bu hücrel düzeydeki değişiklikler ile egzersizin beyin plastisitesi ve yeni nöron oluşumu için önemli bir araç olduğu bilinmektedir (19). Nörodejeneratif hastalıklarda yeni nöron oluşumu ve sinir hücreleri arasındaki bağlantının yenilenmesi kritik öneme sahiptir. Fiziksel egzersiz beyinde kan akımının artması, hafıza merkezinin boyutunun artması, yeni nöron oluşması, bilişsel kapasitenin artması gibi pek çok olumlu etki ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz, nörodejeneratif hastalıklarda ilaçların karmaşık etkileri nedeniyle koruyucu strateji olarak kabul görmektedir (20).

Ayrıca pek çok yaş grubunda düşük fiziksel aktivite düzeyinin daha düşük bilişsel performans ve beyin aktivasyon düzeyiyle ilişkili olduğu görülmüştür (21).

Hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda aerobik egzersizin 6 ay düzenli olarak uygulanması bilişsel test skorlarında iyileşme sağlamıştır (21). Aerobik egzersizler beyindeki hafıza merkezinde yeni sinir hücresi oluşumunu uyarmaktadır. Aerobik egzersizler olarak yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme gibi aktiviteler, yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilebilir (19). Nörodejeneratif hastalıklarda egzersizin yaşam tarzı değişikliklerine dahil edilmesinin pek çok yararı olduğu görülmüştür. Ancak egzersiz programlarının türü, sıklığı, yoğunluğu hakkında bir görüş birliği sağlanamamıştır. Özellikle aerobik, kuvvetlendirme, denge, esneklik egzersizlerini içeren kişiye özgü çok bileşenli egzersiz programlarının uygun olacağı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, araştırmalar nörodejenerasyonu ve bilişsel bozulma gibi etkilerini geciktirebilecek değiştirilebilir risk faktörleri olarak; sedanter yaşam, sigara tüketimi, orta yaş obezitesi, hipertansiyon, diyabet, orta yaş depresyonunu işaret etmektedir. Bu risk faktörlerinin özellikle yaşam tarzı müdahaleleri ile değiştirilmesi sonucunda, bilişsel bozulmanın geciktirilebileceği veya önlenilebileceği düşünülmektedir (3). Mevcut çalışmalardan elde edilen verilere göre bilişsel bozulmayı önleyebilecek, uygun maliyetli, güvenli, kolay uygulanabilir yöntem yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişikliklerine egzersiz, bilişsel eğitim, beslenme, uyku düzeni, stres yönetimi ve sosyal aktivite faaliyetleri dahil edilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri nörodejeneratif süreçlerin tetikleyicisi olan pek çok risk faktörünün önüne geçebilme fırsatı vermektedir. Ayrıca, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi doğrudan bilişsel bozulma karşıtı olarak değerlendirilmektedir (3).

Kaynaklar

- 1) www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24644 (Erişim Tarihi: 01.05.2019).
- 2) Hanoğlu L. En Ölümcül Nörodejeneratif Hastalık: Yaşlılık. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Derg. 10–11, 2015.
- 3) Toman J, Klímová B, Vališ M. Multidomain Lifestyle Intervention Strategies For The Delay Of Cognitive Impairment In Healthy Aging. *Nutrients*. (10); 1560, 2018.
- 4) Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T,

Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Pajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study To Prevent Cognitive Impairment And Disability (FINGER): Study Design And Progress. *Alzheimer's Dement*. (9); 657–665, 2013.

5) Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S. The Continuum Of Aging And Age-Related Diseases : Common Mechanisms But Different Rates. *Front Med*. (5); 1–23, 2018.

6) Kharrazian D. Why Isn't My Brain Working. USA, Elephant Press LP, 2013.

7) Bredesen E. Reversal Of Cognitive Decline: A Novel Therapeutic Program. *Aging (Albany NY)*. (6); 707–717, 2014.

8) Bredesen E, Amos EC, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M. Reversal Of Cognitive Decline In Alzheimer's Disease. *Aging (Albany NY)*. (8); 1250–1258, 2016.

9) Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. The Efficacy Of Cognitive Intervention In Mild Cognitive Impairment (MCI): A Meta-Analysis Of Outcomes On Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev*. (27); 440–484, 2017.

10) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N et al. Effect Of Long-Term Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation With Or Without Multidomain Intervention On Cognitive Function In Elderly Adults With Memory Complaints (MAPT): A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurol*. (16); 377–389, 2017.

11) Klímová B, Vališ M. Nutritional Interventions As Beneficial Strategies To Delay Cognitive Decline In Healthy Older Individuals. *Nutrients*. (10); 905, 2018.

12) Cordero JG, García-Escudero R, Avila J, Gargini R, García-Escudero V. Benefit Of Oleuropein Aglycone For Alzheimer's Disease By Promoting Autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. (2018); 1–12, 2018.

13) Bredesen D. The End Of Alzheimer 's: the first program to prevent and reverse cognitive decline. New York, Penguin Random House LLC, 2017.

14) McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role Of Ketogenic Diets In Adult Neurological Disorders. *Brain Sci*. (8); , 2018.

15) Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, Contaldo F, Pisanis F, Ghigo E, Bo S. Intermittent Versus Continuous Energy Restriction On Weight Loss And Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *J Transl Med*. (16); 1–15, 2018.

16) Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact Of Intermittent Fasting On Health And Disease Processes. *Ageing Res Rev*. (39); 46–58, 2017.

17) Krikorian R, Shidler M, Dangelo K, Couch S, Benoit S, Clegg D. Dietary Ketosis Enhances Memory In Mild Cognitive Impairment Robert. *Neurobiol Aging*. (33); 1–18, 2012.

18) Sleiman SF, Henry J, Al-haddad R, Hayek L EI, Haidar EA, Stringer T, Ulja D. Exercise Promotes The Expression Of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Through The Action Of The Ketone Body B - Hydroxybutyrate. *eLife Sci*. 1–21, 2016.

19) Nokia MS, Lensu S, Ahtainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, Kainulainen H. Physical Exercise Increases Adult Hippocampal Neurogenesis In Male Rats Provided It Is Aerobic And Sustained. *J Physiol*. (7); 1855–1873, 2016.

20) Cass SP. Alzheimer 's Disease And Exercise : A Literature Review. *Curr Sports Med Rep*. 19–22, 2017.

21) Barnes JN. Exercise , Cognitive Function , And Aging. *Adv Physiol Educ*. (39); 55–62, 2015.

Psikiyatride kronik hastalıklar

Prof. Dr. K. Oğuz Karamustafalıoğlu



İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (1984). Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde psikiyatri ihtisasını tamamladı (1991). 1994'te Psikiyatri Doçenti, 1998'de Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Psikiyatri Klinik Şefi oldu. 2002 yılında Şişli Etfal Psikiyatri Klinik Kurucu Şefi oldu. 2011 yılında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinden ayrılarak Üsküdar Üniversitesine geçti ve Psikiyatri Profesörü oldu. 1998-2007 yılları Sağlık Bakanlığında Ruh Sağlığı Danışma Kurulu üyesi dahil olmak üzere çok sayıda projede görev yaptı. 2015'ten beri Adli Tıp Kurumu Gözlem İhtisas Dairesinde, 2017'den beri de İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp Enstitüsünde Psikiyatri Profesörü olarak görev yapan Dr. Karamustafalıoğlu çok sayıda ulusal ve uluslararası dernekte aktif rol almaktadır.

Ruhsal hastalıkların depresyon, kaygı bozuklukları, şizofreni, alkol ve madde bağımlılığı başta olmak üzere sosyal bedelleri çok yüksektir. Çocuk ve ergenlerin %20'si ve yetişkinlerin en az %10'u ruhsal hastalıklardan etkilenmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre ölümcül olmayan hastalıkların yükünün %30'u ruhsal hastalıklar sebebiyledir. Tüm hastalıklar yükü içerisinde ise ruhsal hastalıklar %10 düzeyinde yer almaktadır. Hastalık yükünün yanı sıra ruhsal hastalıklar belirgin ekonomik yüke de yol açmaktadır. Ruhsal hastalıklar ile kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi kronik tıbbi sorunlar arasında da önemli bir ilişki vardır (1).

Yıllar içerisinde yaşam koşulları hızla değişmektedir. Kırsal bölgede yaşamdan hızlı bir şekilde şehire yaşamaya geçilmiş ve geniş ailelerden çekirdek aileye hatta bireysel ve yalnız yaşama geçilmektedir. Ailesinden, arkadaşlarından ve günlük rutinlerden ayrılmanın verdiği kopuşun acısını bir şekilde her birey yaşamında hissetmiştir. Doğrudan iletişim, yerini dijital iletişime terk etmektedir. Kişisel ve mesleki yaşamımızdaki değişikliklere bağlı kaygılı veya gergin ve sinirli olmuşuzdur. Bazen anlık bazen de süreklilik içerecek şekilde endişeli ve korkulu olabiliriz. Ruhsal hastalıklar ergenlik ve erken erişkinlik başlangıcı olup hem akademik ya da mesleki performansı olumsuz etkileyip hem de insanlar arası

ilişkilerde sorunları beraberinde getirip kişinin bireysel potansiyelini ulaşmasını ya da ulaştığı bireysel potansiyeli kullanmasını engellemektedir. Durum daha da öteye gidip alkol ve maddeye yönelerek bağımlı olma, kendine veya başkasına yönelik zarar verme ve şiddet uygulama hatta intihar girişimi veya tamamlanmış intihara yol açabilmektedir.

Ruhsal hastalıklar kitle olaylarından etkilenmekte ve tetiklenmektedirler. Ekonomik krizler, çatışmalar ve savaşlar, şiddet ortamları, depremler ve hastalık epidemileri önemli rol oynayabilmektedir. Sorunların çözülmesinin ardından sonra bile kişilerin ruhsal iyilik hali etkilenmekte ve toplumların sosyal dokusu üzerindeki etkisi kısa zamanda giderilememektedir.

Ruhsal hastalıklara yatkınlığın arttığı özel gruplara bilhassa dikkat edilmelidir. Başlama yaşı sıklıkla ergenlik veya erken erişkinlikte olmaktadır. Gebeler ve lohusalar dikkat edilmesi gereken gruplardır. Depresyon gibi bazı ruhsal rahatsızlıklar kadınlarda daha fazla görülebilmektedir. Göçmenler ve sığınmacılar daha önemli risk gruplarını oluşturur. Çocuk ve ergenlerde, okullarda ve iş yerinde ruhsal rahatsızlıkların daha yakından izlenmesi gerekebilir. Yaşlılarda önemli bir risk grubudur ve yaşam süresinin uzamasına bağlı daha da önem kazanmaktadır.

Ruhsal hastalıkların anlaşılabilmesi ve damgalayıcı yönü önemli bir sorundur. Kişinin çevresi bu rahatsızların yarattığı

işlev kaybını iradesizlik olarak yorumlayıp bireye gereksiz yüklenmeler yapabilmekte ve gerekli tedavi protokolünü erken kesmesine yol açmaktadır. Her türlü ruhsal hastalığa karşı damgalanma riski söz konusudur. Bu durum tedaviye ulaşmayı ve sürdürmeyi güçleştirmekte hatta genel sağlık çözüm protokolleri içerisinde ruh sağlığının yerini az almasına yol açmaktadır.

Ruhsal hastalıkların global maliyeti 2010 yılında 2.5 trilyon dolar iken, 2030 yılında %240 artışla 6 trilyon dolara ulaşacağı öngörülmektedir. Bu yük az ve orta gelirli ülkelerde %54 iken 2030 yılında %58'e ulaşacağı gelişmiş öngörülmektedir (2). Maliyetin en az 2/3'ü yeti yitimine bağlı üretim ve gelir azalması veya ölüme bağlı bulunmuştur. Yüksek gelirli ülkelerde ruhsal hastalıklara bağlı maliyetlerin gayrisafi milli hasılanın %2,3 - 4,4 ünü oluşturduğu görülmektedir.(3)

Ruhsal hastalıkların birçoğu doğa içerisinde görülebilir. Sıklıkla hecmeler halinde geliyor olmaları bir hecmenin ardından diğerinin gelmesi ihtimalini daha çok arttırmaktadır. Bu hastalıklarla ilgili yükü önceden tespit etmek önlemede başarılı olabilir mi diye Avustralya gibi bazı ülkelerde sekizinci ve on ikinci sınıfta gençler taramadan geçirilmektedir. Erken tarama erken tespit, önleme, bireysel potansiyelini yakalamak ve sürdürmek açısından çok önemli olacaktır. Dijital uygulamalar giderek önem kazanmaktadır. Tanı, takip ve bilgilendirme aşamasında



önemli katkıları olacak gibi görünmekte ve başarılı uygulamalarla ilgili veriler giderek öne çıkmaktadır.

Ülkemizde bu konuda başarılı olmak için ruhsal hastalıklar yükünü saptamak gerekecektir. Yapılan geçmiş çalışmalar temel bir fikir üretmekten öteye gitmeyip ülkemiz için yol gösterici nitelikte değildir. Ruhsal hastalıklar yükünün tıbbi bakım maliyetine etkisi, yeti yitimi yaratması ve üreticilik azaltılmasının yanı sıra bireysel potansiyel azaltıcı etkisi değerlendirilmelidir. Yüksek oranda yaygınlıkları ve erken yaşta başlamaları genel sağlık hedeflerini ve sosyal ve ekonomik gelişimi nasıl etkiliyor saptanmalıdır .

Tedavilerde psikofarmakolojik ve psikoterapötik müdahalelerin etkinliği konusunda yeterli bilgi hemen tüm ruhsal rahatsızlıklar için belirli olsa da var olan hizmet altyapısı gözden geçirilmeli ve değişim belli aralıklarla takip edilerek geliştirilmelidir. Tedavi merkezlerinde verilen tedavi hastalık yükü konusunda ne kadar yol aldırılmaktadır konusu önemli bir sorudur. Sağlık Bakanlığının örgütlenmesinde Ruh Sağlığı Dairesi, Temel Sağlık Hizmetleri içerisinde yer almaktadır. Ruhsal hastalıkların tedavisiyle ilgili tedavi hizmetleri bölümünde de ruh sağlığı ile ilgili bir bölüm hızlı bir

şekilde harekete geçirilmelidir. Her iki ruh sağlığı birimi daha koordineli olarak çalışmalıdır.

Hizmet veren insan yükü açısından erişkin psikiyatrist sayısı son yıllarda hızla artmakta birlikte halen uluslararası standartların çok gerisindedir. Çocuk ve ergenlerde hastalık yükü erişkinlerin iki katı olmakla birlikte halen çocuk ve ergen psikiyatristi sayısı erişkin psikiyatristlerine göre çok azdır. Hem kurumların hem de psikiyatrist, psikolog vs. sayısı hızla yükseltilmelidir. Ülkemizde yeni açılan üniversitelerle birlikte psikolog sayısı çok artmıştır. Eğitim ve yüksek lisans programları ile bu grup koruyucu ve tedavi edici hizmetlerde daha etkili rol alabilirler.

Ülkemizde son yıllarda toplum ruh sağlığı merkezlerinin açılması önemli bir gelişme olmuş, yurt dışında bile dikkati çekecek bir durumdadır. Sayısal olarak belli sınıra ulaşılmış fakat kalite konusunda yeterli değerlendirilmeler yapılamamıştır. Damgalanmaya karşı mutlaka kampanyalar düzenlenerek ruh sağlığının da beden sağlığı kadar önemli ve tedavi edilebilir olduğu konusunda toplum bilinçlenmelidir.

Uluslararası uzmanlarla ve DSÖ gibi ku-

ruluşlarla iş birliği yaparak ek adımlar da atmak mümkündür. DSÖ Avrupa Birimi 2005'te tüm Avrupalı Sağlık Bakanlarının katıldığı toplantıyla çözüm üretici yol haritası önermiş, ardından ülkemizde bazı hedefler koyulsa da uygulama ve izleme boyutunda maalesef göz ardı edilmiştir. Bunun ardından DSÖ 2013-2020 için Kapsamlı Ruh Sağlığı Eylem Planı hazırlanmıştır (4). Bu eylem planının ana çatısında dört unsur yer almaktadır. Ruh sağlığının yönetiminde etkili önderliği güçlendirmek, toplum temelli kurumlarda bütünleşmiş ve etkili ruh sağlığı ve sosyal bakım hizmetleri sunmak, ruh sağlığı hizmetleri sağlamak ve önlemek için stratejileri uygulamaya sokmak ve ruh sağlığı için bilgi sistemleri, kanıt ve araştırmaları güçlendirmek ana başlıklar olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak ruh sağlığı için yerel verilerle de dikkate alarak temelde DSÖ'nün eylem planının temel alındığı stratejiler belirlenmelidir. Hizmet verecek insan gücü sayısı hekimlerde artırılmalı diğer psikolog, sosyal çalışmacı ve psikiyatri hemşiresi vs. gibi gruplarda ise koruyucu ve tedavi hizmetlerinde etkin rol almalarına yönelik eğitimler sağlanmalıdır. Damgalanmaya yönelik kampanyalar mutlaka yapılmalı ve toplum ruh sağlığının önemi konusunda bilinçlenmelidir. Sekizinci ve on ikinci sınıflarda tüm öğrenciler ve öğrenci olmayanlar taramadan geçirilerek erken tanı ve erken destek programları başlatılabilir. Dünyaya örnek olacak toplum ruh sağlığı merkezlerinin niceliksel örgütlenmesinin yanı sıra niteliksel değerlendirilmeleri mutlaka yapılmalıdır. Alkol ve madde bağımlılığı için giriş kapısı sigara kullanımıdır. Sigara kullanımı ile ilgili mevcut düzenlemeler gözden geçirilerek disiplinli şekilde uygulanmalıdır ve taviz verilmemelidir. Dijital uygulamalarda her yıl ne yapılabilir konusunda değerlendirmeler yapılarak uygulamaya geçirilmelidir. Genel sağlık bütçesinin içinde ruh sağlığı ihtiyaçları için bir bölüm olmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Marquez PV, Saxena S. Making Mental Health a Global Priority. *Cerebrum*, 2018, 8:1-14
- 2) Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- 3) Hewklett, E. and Moran, V. Making Mental Health Count: The Social and Economic Costs of Neglecting Mental Health Care. OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, 2014
- 4) Mental Health Action Plan. World Health Organization 2013

Alzheimer'lı hasta yakını olmak

Prof. Dr. Figen Güney



Konya, Çumra'da doğdu. 1995 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi tamamladı. 2002 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında klinik nörofizyoloji elektromyografi eğitimi aldı. 2004 yılında Roma'da yapılan Uluslararası "III. Brain Stem Society" kongresinde "Trigemino-cervical Reflex and Blink Reflex in Multiple Sclerosis" başlıklı araştırma çalışması ile birincilik ödülünü aldı. 2004 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında yardımcı doçent, 2009 yılında doçent, 2011 yılında klinik nörofizyoloji yan dal uzmanı olmuştur. 2014 yılından beri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında akademik hayatını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Muzaffer Şeker



1961 yılında İzmir'de doğdu. 1986'da Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. İngiltere'de Leicester Üniversitesi Tıp Fakültesinde insan anatomisi doktorasını tamamladı (1995). 2000 yılında doçent, 2006 yılında da profesör oldu. 2008-2010 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Kurucu Mütevelli Heyetinde görev aldı. Aynı zamanda kamu yönetimi lisans mezunu olan Şeker, Aralık 2010'da Konya Necmettin Erbakan Üniversitesine kurucu rektör olarak atandı. Aralık 2014'te bu görev yeniden kendisine verildi. TÜBİTAK Bilim Kurulu ve Üniversitelerarası Kurul (ÜAK) üyeliklerinin de aralarında olduğu pek çok görevi üstlenen Şeker hâlen TÜBA Başkanı olarak görev yapmaktadır.

Eski çağlardan beri yaşa bağımlı ilerleyici kognitif yıkım biliniyordu. İlerleyen yıllarda "Alzheimer hastası (AH)" olarak isimlendirilecek olan kognisyon ve oryantasyon bozukluğu, hezeyan, afazi ve davranış bozukluğu gelişen 51 yaşındaki Auguste D. isimli bayanın hastalığını klinik olarak (Psikiyatrist) Dr. Alzheimer 1901 yılında tanımlamıştır. 1906 yılında hastanın post-mortem gerçekleştirilen incelemesinde belirgin derecede kortikal atrofi ve nöropatolojik değişiklikler tespit edilmiş ve presenil demans ile ilişkilendirilmiştir. 1911 yılında Dr. Alzheimer hastalığının günümüzdeki tanımına uygun nörofibriler yumaklar ve senil plaklar olarak bilinen histolojik detaylarını tanımlamıştır. Alzheimer hastalığı 65 yaş üstü ölüm nedenleri arasında kardiovasküler hastalıklar, kanser ve inmeden sonra dördüncü sırada yer almaktadır.

İnsan ömrünün uzamasıyla birlikte tüm dünyada yaşlı nüfusta artış oldu. Türkiye'nin nüfusu da hızla yaşlanmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumunun 2018 yılında yayımlanmış olduğu verilere göre 65 yaş üzeri nüfus 7 milyon 186 bin 204

kişidir. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı %8,8'dir. 2023'de bu oranın %10,2 olacağı tahmin ediliyor. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte yaşlılıkta görülen hastalık sıklığı da artmaktadır. Alzheimer hastalığı yaşlılıkta görülen hastalıkların başında olup klinik belirtileri 65 yaşından sonra başlar ve sıklığı her beş yılda bir, iki katına çıkar. Yakalanma oranı 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10 iken, 85 yaş üzerindeki kişilerde %30-50'ye yükselir. İstanbul Kadıköy'de yapılan bir çalışmada olası Alzheimer hastalığı sıklığı %11 olarak bulunurken bir başka çalışmada Elazığ'ın Abdullahpaşa Mahallesi'nde %7,3 olarak tespit edilmiştir. Konya il merkezinde ise bu oran %7,5 çıkmıştır (1, 2, 3). Ülkemizde 650.000 Alzheimer hastasının olduğu tahmin ediliyor.

Alzheimer hastalığının en belirgin özelliği bellek bozukluğudur. Aynı soruyu tekrar tekrar sorma, aynı olayı tekrar tekrar anlatma, isimleri hatırlayamama, kişisel eşyaları yanlış yerlere koyarak kaybetme, kelime bulamama, yön tayin edememe, yolda kaybolma, gidecek yeri bulamama gibi durumlarla sıklıkla karşılaşılır. Hasta, hastalığının ilerlemesiyle kendi evinin yolunu bulamaz duruma gelir, kişileri tanımakta zorluk yaşar, aşına olduğu

kişilerin kim olduğunu hatırlayamaz. Alzheimer hastalığının psikolojik belirtileri duygulanım bozuklukları, hezeyanlar, halüsinasyonlar, kişilik değişiklikleri ve davranış bozuklukları şeklinde ortaya çıkar. Para ve eşyalarının çalındığı şeklindeki paranoyak tipteki hezeyanlar bütün dünyada en sık rastlanandır. Aldatılma, kötülük görme, evin kendi evinin olmadığı, çevresindeki yakınlarının gerçek olmadığı, onların yerine başkalarının konulduğu şeklindeki hezeyanlar diğer sık rastlanan hezeyanlardır.

Hastalığın ilerlemesini ve hastalığa ilişkin belirtileri geciktirebilen ve semptomatik yarar sağlayan ilaç tedavileri vardır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Öte yandan ilaç dışı davranış-uğraşı tedavileri demanslı hastanın tedavisinde önemli yer tutar. Her iki tip tedavinin ortak amacı demans nedeniyle bozulma sürecinde veya riskinde olan iş yapabilme gücü yani günlük yaşam aktivitelerinin idamesi ve iyileştirilmesi, sağlığın ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi, bakım verenin yükünün azaltılması ve demanslı hastanın yaşamının rahat ve güvenli kılınmasıdır. Özellikle agresif ve ajite davranışların tedavisinde ilaç dışı girişim birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.



Alzheimer hastalığı giderek artan görülme sıklığı ile hastanın yanı sıra bakım verenlere etkileri bakımından da önemli bir halk sağlığı sorununa ve özellikle büyük şehirlerde ise toplumsal soruna dönüşmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Alzheimer hastasına bakanların %79,5'inin kadın olduğu ve bunun %50'sinin de hastanın kızı olduğu tespit edilmiştir (4). Bir başka çalışmada bakım verenlerin %70'inin kadın olduğu ve bakım verenlerin %45'inin hastanın kızı ve %30'unun da eşi olduğu belirtilmiştir. Bakım verenlerin %90'ı daha önce hiç hasta bakmamışken hastaya bir hafta boyunca haftanın her günü bakanların oranı %85'dir. Bir hastaya her gün altı saatten fazla doğrudan bakanların oranı %45 olup %43'ü beş yıldan uzun süredir bakım vermektedir. %65'inin de yardımcısı yoktur. Hasta yakınlarının %85'inin hastalıkla ilgili hiç bilgisi olmayıp bakım verenlerin bakım aktivitelerini yürütürken aileden destek alamadığı, bakım işinin çoğunlukla bir kişiye yüklendiği; bu kişilerin psikolojik, ekonomik ve aile içi ilişkilerde güçlükler yaşadığı, ekonomik durumlarının ve günlük yaşam aktivitelerinin olumsuz etkilendiği görülmüştür. Bakım verenlerin %68'inin bakım yükü altında ezildiği, %27'sinin depresif belirtilerinin ciddi ve tedavi gerektirir düzeye ulaştığı tespit edilmiştir (5). Hastanın bakımına yatılı olarak bir ku-

rumda devam edilmesi düşüncesi çoğu bakım verende başarısızlık, suçluluk ve çaresizlik duygularının yaşanmasına neden olmaktadır (6). Bakım verenlerin bakım verme sorumluluklarından dolayı işlerini bırakmak zorunda kaldıkları ya da iş için ayırdıkları zamanı büyük ölçüde azalttıkları görülmüştür (7).

Yapılan çalışmalardan da anlaşılabileceği üzere Alzheimer hasta yakını olmak büyük sıkıntıları beraberinde getiriyor. Bu sorunları daha iyi anlayabilmemiz için hasta yakınlarının kendi ifadelerine yer vermek gerekir: Annesi Alzheimer hastası olan oğul, annesini bana muayeneye getirdiğindeki ilk sözü "Hocam anneme bakmak için eşimden ve işimden ayrıldım" olmuştur. Bir başka hastanın kızı da "Hocam yıllar önce annem öldü. Geçen gün babam gece 2.30'da tüm komşularının zillerini çalıp hanım sizde mi diye sormuş. Gece mi gündüz mü ayırt edemiyor. Annemin komşuya oturmaya gittiğini sanıyor. Gecenin bir yarısında komşular beni telefonla arayarak haber verdiler. Apar topar babama gittik. Bir türlü annemin öldüğüne ikna edemedik. Ne yapacağız bilemedik," diye yaşadığı sıkıntıyı anlattı. Başka bir hastanın kızları da "Şikâyetiniz nedir?" diye sorduğumda "Hocam babam sürekli televizyondaki pazarlama kanallarından telefonla tencere siparişi

Alzheimer hastalığı giderek artan görülme sıklığı ile hastanın yanı sıra bakım verenlere etkileri bakımından da önemli bir halk sağlığı sorununa ve özellikle büyük şehirlerde ise toplumsal soruna dönüşmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Alzheimer hastasına bakanların %79,5'inin kadın olduğu ve bunun %50'sinin de hastanın kızı olduğu tespit edilmiştir.



Konya'da açılan Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezinde gönüllü üyelerle birlikte hastalara psikomotor aktivitelerini geliştirecek kesme, yapıştırma, boyama, oyun hamurundan şekiller yapma, tavla oynama, örgü örme, kek yapma, limonata yapma gibi hobiler yaptırılmakta, böylece hasta yakınlarının bir süreliğine de olsa rahat bir nefes almaları sağlanmaktadır.

veriyor. Evin içi açılmamış tencere paketleriyle dolu" dediler. Hastaya "Bu kadar çok tencereyi ne yapacaksınız," dediğimde "Hocam, bunlara da iyilik yaramıyor. Yeni tencerelerde yemek pişirsinler fena mı," şeklinde karşılık verdi. Bir başka hastanın kızı "Hocam annemi geçen gün bulaşık makinesi tabletini şeker zannedip yerken gördüm. Ne yapacağımı şaşırdım. Ağzından zorla çıkarttım," dedi. Sonra da üzüntüsünü şöyle dile getirdi: "Sevdiğiniz insanın sizi unutmasına şahit olmak çok zor." "Bazen onun inatçı ve çocuk hâline isyan edersiniz. Sonra da isyan ettiğiniz için üzülür, pişman olursunuz. Bu ikilem içinde hayatınız akıp gider ve siz dur diyemezsiniz." "Kafası karışıp hastalığı ilerler diye eşyaların yerini hiç değiştirmiyorum ya da yeni bir şey almıyorum."

Alzheimer hastalığının yanı sıra her iki gözü katarakt nedeniyle görmeyen bir hastanın oğlu şunları söylemişti: "Babam aç ya da tok olduğunu bilmez. Bazen çok sık yiyecek ister, bazen de biz vermesek hiç istemez. Kendi yiyecek isterken de midem sallandı, bugün hiçbir şey yemedik der. Bu bazen yemekten kısa bir süre sonra olur. Bazen yattığı yerde beni Allah aşkına yattığım yere bir götürün diye sabaha kadar bağırır.

Sık sık ışıkları niye yakmadınız, ortalık karanlık, ben nasıl gideceğim, ortalık zifiri karanlık, bu yıl hiç güneş doğmuyor der. Arada gözüm görmüyor der. Israrla koluna saat takmamızı ister. Baba neden saat takıyorsun, görmüyorsun ki dediğimizde ışık yanınca görürüm der. Annem yıllar önce öldüğü hâlde yanındaymış gibi ona seslenir bir şeyler ister. Sık sık idrara gider. Çoğunda da idrar olmaz. Bazen tuvaletten gelir gelmez tekrar gitmek ister. Yeni geldik deyince bazen yok ya ta ne zaman gitti idim, der. Sabaha kadar bu şekilde git gel uğraşırız."

Bir başka hastanın hanımı eşiyile ilgili şikayetlerini şöyle anlatmıştı: "Bu teşhis konduktan sonra eşimi dışarıya yalnız çıkarmak istemedim. Zaman zaman gözükmeden takip ettim. Trafik ışıklarına uymadan, sağına soluna bakmadan geçtiğini gördüm. Yanında hep ben oldum. Bir kere pazarda kayboldu. Akşam 10'a kadar bulamadık. Sonra pazar arabasıyla geldi. Yol yapılmış geçemedim dedi. Dönüş saatine kadar yaşadığım korku ve üzüntüyü hiç kimseye anlatamam. Birkaç senedir altına kaçırmaya başladı. Misafirliğe gittiğimiz zaman birkaç kere oturduğu yerin kirlendiğini gördüm. Arkadaşların bizden uzaklaşmaya başladıklarını

hissettim. Ben de kimsenin evine gitmemeye başladım. Bezini bağlarken, çıkarırken, üzerini giydirip çıkarırken, banyo yaptırırken, tıraş yaparken, yemek yedirirken, yatağına yatırırken ufacık bir zorlamada devamlı vurmaya başladı. Vururken devamlı bileklerimi sıkıyor ve bir düşmanla savaşır gibi acımasızca vuruyor. Bu aralar eşyalara zarar vermeye başladı. Sinirlendiği zaman televizyona vurmaya çalışıyor. Perdelere asılıyor, oturduğu koltuk ve kanepeyi sallıyor, oturduğu yerde zıplamaya çalışıyor. Mutfakta iş yaparken stres topunu eline verdim. Parmak kasları kuvvetlensin veya oyalansın diye. İçeriye girince bir şey yediğini fark ettim. Baktım stres topundan iki ısıruk almış. Bir kısmını yutmuş. Bir kısmını ağzından çıkarmaya çalıştım. Kıyamet koptu. Evde yalnız bırakamıyorum. Çünkü ne yapacağını bilemiyorum. Yanımda götürsem, ben alışveriş yaparken anında kayboluyor. Evde yalnızım bana destek olacak kimse yok. Biraz yakıncı çocuklar veya yakınlar bir bakıcı yardımcı bul diyorlar. Ben de evde bir yabancıyla yapamam diyerek sıcak bakmıyorum. Çünkü bir de ona bağımlı ve ondan sorumlu olacağım. Bu hastaların evde yardımcı da olsa bakımı çok zor. Ne yazık ki Alzheimer hasta yakınları dostsuz ve arkadaşsız kalıyorlar. Kendi çocuklarını bile sık aramıyorlar. Bazen hasta düşüyor, kaldıramıyorum. Kimseyi arayıp da bana yardım edebilir misiniz diyemiyorum.”

Yaklaşık 14 yıl önce sağlık karnelerinin olduğu dönemde Alzheimer hastalığı nedeniyle takip ettiğimiz, kendisi de yetmişli yaşların üzerinde olan hastanın eşi kontrole getirdiği hanımını işaret ederek “Bak bu teyzeni ve sağlık karnesini sana bırakıyorum. Benim artık dayanacak gücüm kalmadı. Ben de yaşlıyım. Her yerde beni gölge gibi takip ediyor. Bir şey yemiyor içmiyor. Şu koskoca Konya’da böyle hastaları bir saatliğine de olsa bırakacağım yer yok mu,” diye feryat etti. “Aman amca, çocukların yok mu? Onlara haber verelim gelsinler,” dedim. “Dört tane çocuğum var. Ama hepsi farklı şehirlerdeler, kendi işleri güçleri var. Ben onları çağıramam,” dedi. Bunun üzerine hastayı servise yatırdık birkaç gün tedavisini, sıvı elektrolit dengesini ve beslenmesini düzenleyerek hasta yakınıyla birlikte tekrar evine taburcu ettik. Bu hasta bizim için bir milat oldu. Böyle zor durumdaki hasta ve hasta yakınlarına nasıl yardımcı olabiliriz? Bu sorunun etrafında toplumsal sosyal

sorumluk projesi kapsamında nasıl bir çözüm üretilebilir diyerek ilgililer ile temas kurmaya başladık. 2014 yılında Konya’da Türkiye Alzheimer Derneği Konya Şubesi hem hastalara hem de hasta yakınlarına destek olmak amacıyla kuruldu. İki haftada bir çarşamba günleri hasta yakınlarına hastalıkla ilgili bilgilerin verildiği ve karşılaştıkları sorunlarla nasıl başa çıkabileceklerinin anlatıldığı toplantılar düzenlendi. Karatay Belediyesi ile görüşülerek Alzheimer hastalarına yönelik tasarlanmış bir Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezi inşaatına başlandı ve 2016 Nisan ayında bina tamamlandı. Konyalı hayırseverlerce tefrişi yapıldı. İlimizin köklü sağlık hizmeti sunucu Meram Tıp Fakültesinin bağlı olduğu Necmettin Erbakan Üniversitesi ile iş birliği protokolü yapıldı. Böylece ülkemizde bir ilk olarak sivil toplum kuruluşu yerel yönetim ve üniversite iş birliği ile Konya Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezi’nin açılışı 10 Ekim 2016’da gerçekleştirildi. Hastalar her gün sabah 8.30’da Karatay Belediyesince tahsis edilen servisle evlerinden alınarak 16.30’da tekrar evlerine bırakılmaktadır. Merkezimizde Halk Eğitim Merkezi tarafından görevlendirilmiş öğretmenlerimiz ve Türkiye Alzheimer Derneği Konya Şubesi gönüllü üyelerimizle birlikte hastalara psikomotor aktivitelerini geliştirecek kesme, yapıştırma, boyama, oyun hamurundan şekiller yapma, tavlama, örgü örme, kek yapma, limonata yapma gibi hobiler yaptırılmaktadır. Ayrıca Necmettin Erbakan Üniversitesi müzik bölümünden gelen öğretim üyelerimizle birlikte haftada bir gün canlı geleneksel müzik aktivitesi yapılmaktadır. Haftada bir gün Necmettin Erbakan Üniversitesi tarafından görevlendirilmiş bir psikolog ve Türkiye Alzheimer Derneği Konya Şubesi gönüllü üyesi psikologlar ile birlikte hasta yakını destek programları yapılmakta ve hasta yakınlarının yaşadıkları sorunlarla başa çıkma yolları gösterilmektedir. Haftada bir gün de ilahi okuma, dua etme gibi manevi danışmanlık faaliyetleri Karatay İlçe Müftülüğü tarafından görevlendirilmiş hocalarımızla ve Türkiye Alzheimer Derneği Konya Şubesi gönüllü üyelerimizle birlikte yapılmaktadır. Konya Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezinin ikinci katında yer alan Necmettin Erbakan Üniversitesi Yaşlı ve Engelliler Eğitim Bakım Uygulama Araştırma Merkezinde multidisipliner anlayışla Sosyal Hizmet Bölümü, Hemşirelik Bölümü, Psikoloji Bölümü, Fizyoterapi Rehabilitasyon Bölümü öğrencileri de uygulamalı eğitim almaktadır. Aynı zamanda Türkiye’de

bir ilk olarak “Alzheimer Yüksek Lisansı” Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çatısı altında Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı koordinatörlüğünde Sosyal Hizmet Bölümü, Fizyoterapi Rehabilitasyon Bölümü, Psikoloji Bölümü ve Hemşirelik Bölümüne yönelik olarak 2017 Eylül ayında açılmıştır. Merkezimizde bir yandan lisans ve yüksek lisans öğrencilerinin eğitimi gerçekleştirilirken bir yandan hastaların huzurlu güvenli bir ortamda profesyonel ellerle gündüzlü sağlık hizmeti ve rehabilitasyon bakımı almaları sağlanmaktadır. Bu sırada hasta yakınları da kendilerinde suçluluk hissetmeden rahatlıkla hastalarını bırakabilecekleri güvenli bir mekana yakınlarını emanet etmiş olmanın huzurunu yaşamakta kendilerine kısa bir süreliğine de olsa vakit ayırmabilmektedirler.

Konya Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezi, önce hayal etme ile başlayan “Hayaldi, Gerçek Oldu” mottosunun somut bir örneğidir. Türkiye’deki tüm illerimizde Konya’dakine benzer şekilde sivil toplum kuruluşu, yerel yönetim ve üniversite iş birliği ile “Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezleri”nin açılması hem Alzheimer hastalarına hem de Alzheimer hasta yakınlarına umut olacak bir kapı aralarken eğitimin de bu merkezin içinde yer alması projeyi gönüllülük esaslı, bilimsel ve sosyal iş birliği açısından taçlandıracaktır.

Kaynaklar

- 1) Gürvit H., Emre M., Tınaz T., Bilgiç B., Hanağası H., Şahin H., Gürol E., Kvaloy J. T., Harmancı H. The Prevalance of Dementia in an Urban Turkish Population. *Am J Alzheimer's Dis* 2008; 23 (1): 67-76.
- 2) Bulut S., Ekici İ., Polat A., Berilgen M. S., Gönen M., Dağ E., ÇF Demir. Elazığ İli Abdullahpaşa Bölgesinde Demans Prevalansı ve Demans Alt Grupları. *Demans Dergisi* 2002; 2: 105-110.
- 3) Güngör C.D., Güney F. Konya İl Merkezinde Alzheimer Hastalığının Prevalansı. *Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, 2017.*
- 4) Dileköz A. Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Yakınlarının Tükenmişlik ve Stresle Başa Çıkma Tarzlarının Karşılaştırılması. *Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, 2003.*
- 5) Yacı Ö., Kulaksızoğlu İB. Çeşitli Evrelerdeki Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Yakınlarındaki Bakıcı Yükü ve Depresyonun Karşılaştırılması. *Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, 2011.*
- 6) Karin JF, Sandra HF, Deborah F. Caregivers of Chronically in Elderly: Perceived Burden. *J Commun Health Nurs* 1999; 16 (4): 243-253.
- 7) Chou KR, Chu H., Tseng CL vd. The Measurement of Caregiver Burden. *J Med Sci* 2003; 23 (2): 73-82.

Otizm ve otizmlili birey yakını olmak

Prof . Dr Muzaffer Şeker



1961 yılında İzmir'de doğdu. 1986'da Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. İngiltere'de Leicester Üniversitesi Tıp Fakültesinde insan anatomisi doktorasını tamamladı (1995). 2000 yılında doçent, 2006 yılında da profesör oldu. 2008-2010 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Kurucu Mütevelli Heyetinde görev aldı. Aynı zamanda kamu yönetimi lisans mezunu olan Şeker, Aralık 2010'da Konya Necmettin Erbakan Üniversitesine kurucu rektör olarak atandı. Aralık 2014'te bu görev yeniden kendisine verildi. TÜBİTAK Bilim Kurulu ve Üniversitelerarası Kurul (ÜAK) üyeliklerinin de aralarında olduğu pek çok görevi üstlenen Şeker hâlen TÜBA Başkanı olarak görev yapmaktadır.

Ümit Savaş Taşkesen



1974 yılında Kahramanmaraş'ta doğdu. 2004-2010 yılları arasında Türkiye Yazarlar Birliği Konya Şubesi Yönetim Kurulu ve İl Sekreterliği görevlerinde bulundu. Kültür ve edebiyat dergilerinde, Dünya Bizim gibi edebiyat sitelerinde öykü, deneme ve eleştiri yazıları yayımladı. 2010-2015 yılları arasında MEB Dış İlişkiler Genel Müdürlüğü'nün görevlendirmesi ile İngiltere'de Londra Büyükelçiliği Londra Eğitim Müşavirliğinde Türk Dili ve Kültürü Öğretmeni olarak görev yaptı. Konya Bilim ve Sanat Merkezindeki görevine döndükten sonra 2017 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Özel Eğitim Bölümü Öğretim görevlisi oldu. Taşkesen halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Otizm Çalışmaları Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdür Yardımcısı olarak görev yapmaktadır.

Otizm teriminin ilk olarak 1911 yılında Eugen Bleur tarafından kullanıldığı varsayılmakla birlikte bu alanda ilk bilimsel çalışmalar birbirinden bağımsız şekilde 1943 yılında Leo Kanner ve Hans Asperger tarafından yapılmıştır. Kanner kendi hastası olan 11 çocuğun "aşırı otistik yalnızlık" gösterdiğini söylerken Hans Asperger ise daha sonradan "Asperger Sendromu" olarak anılacak grubun özelliklerinden söz edip bu grubu "otistik psikopati" ifadesiyle tanımlamıştır (1, 2). 1950'li yıllarda otizmin ilgisiz annelerden kaynaklanıyor olduğu görüşüyle "buzdolabı anne" kavramı ortaya çıkmış fakat daha sonra bu iddiaların yersiz olduğu anlaşılmıştır. Bu iddialardan duyulan rahatsızlık ile aileler bir araya gelerek ilk örgütsel çalışmalarını 1960'lı yıllarda yapmaya başlamışlardır (3). 1980'li yıllarda dünyada otizmi tanılama ile ilgili gelişmeler olurken ülkemizde otizm hakkındaki farkındalık çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamıştır. Otizme yönelik bilimsel eğitim uygulamaları ise 2000'li yıllarda yaygınlık kazanmıştır.

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), belirtileri erken gelişimsel dönemde ortaya çıkan sosyal iletişimde yaşanan

eksiklikler ve tekrarlayıcı davranışların bulunduğu karmaşık bir gelişimsel yetersizliktir. OSB doğumdan itibaren muhatabın gözüne bakma, ortak dikkat ve işaret etme davranışlarında görülen yetersizlik ve isteksizlik ile belli olmaya başlayan, üç yaşından önce ortaya çıktığı görülen, ciddi anlamda iletişim ve sosyal etkileşim bozukluğunun yanı sıra sosyal davranış, dil, algısal fonksiyonlar, tekrarlayan davranışlar ve ilgiler ile kendini gösteren, hayat boyunca devam eden, belirtilerin görünümünde ve derecesinde kişiden kişiye değişiklik gösterebilen ve özellikleri itibarıyla de hafiften ağıra kadar olacak şekilde değişkenlik arz eden gelişimsel nörobiyolojik bir bozukluktur (4, 6).

OSB, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 2013'de yayınlanmış olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabına (DSM-V) göre sınırlı/yineleyici davranış örüntüleri, sosyal iletişim ve etkileşimdeki kalıcı yetersizlikler, aynılıkta ısrarcılık, rutinlere aşırı derecede bağlılık ve duyuşal uyarılara aşırı derecede hassasiyet ya da duyarsızlıkla kendini gösteren, doğum sonrasında 24. aydan itibaren belirtileri çok yoğun bir şekilde görülen gelişimsel bir yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (4, 6).

Sosyal iletişimde yaşanan eksiklikler olarak duygu durumlarını paylaşmama, sosyal etkileşime cevap vermemeye, sosyal iletişim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışları anlamama ve kullanamama, davranışlarını sosyal ortama uygun şekilde ayarlayamama gibi davranışlar sayılabilir. Tekrarlayıcı davranışlar ise ekolali, nesneleri dizme, oyuncakları çevirme, işlevine yönelik oynamama gibi kalıplaşmış ve tekrarlayan motor hareketleri, bir rutine ısrarla bağlı kalma rutinleri bozulduğunda sinir ve stres gösterme, ritüel olarak aynı davranış ya da cümleleri kullanma, çok sınırlı bir konuya karşı aşırı ilgi duyma ve duyuşal girdilerden çok rahatsız olma ya da tam tersi olarak duyuşal girdilerden olağan dışı haz alma gibi duyuşal olarak aşırı duyarlılık gösterebilirler.

Bunların yanı sıra pek çok OSB'li birey için öğrencilikten yetişkinliğe geçiş zor olmaktadır. Bazı OSB'li bireyler bu geçiş dönemlerini başarıyla tamamladıkları hâlde, büyük bir kısmının karşısına okul-ış-toplumsal katılım ve bağımsız yaşama konusunda çoklu engel çıkabilmektedir. Eğitim, iş, toplumsal yaşam ve topluma entegrasyon yetişkinliğe geçiş dönemindeki dört önemli anahtardır (7). OSB'li birey için bu geçiş dönemi değişim ve

belirsizlik zamanıdır. Okul çağının sonuna gelen OSB'li birey için okulda kendisine sunulan hizmetlerin kesilmesi ve yetişkin bireylerin hayatında tam bağımsız olarak bulunamaması yinelenen sorunlar yaşamasına sebep olacaktır. Lise bitirme dönemi her birey için yetişkin yaşamına geçiş açısından bir dönüm noktası olarak kabul edilirse, OSB'li birey için bu dönem daha fazla sorunun yaşandığı bir dönemdir (8). Söz konusu bireyin tüm bu problemlerle baş edebilmesinin en önemli anahtarı öğrenmedir. Öğrenen birey hayatı daha iyi anlamaya ve hayata katılmaya başlayacaktır. Anlama ile kendini gösteren kalıcı öğrenmenin temelleri arasında ise gözlem ve dinleme vardır. Aytaş, gözlem ve dinlemenin tamamlanmasında okumanın büyük önemi olduğunu, dolayısıyla okumanın anlamının en önemli ögesi olduğunu vurgulamıştır (9).

Otizm spektrum bozukluğu, erken çocukluk devresinde belirtileri ortaya çıkan, çoğunlukla etkilerini bir ömür sürdüren, bireylerin sosyal etkileşimlerini ve iletişim kurma becerileri üzerinde etkisi olan, belli ilgi ve tekrarlanabilen davranışlara sebebiyet veren nöro-gelişimsel bir bozukluk şeklinde tanımlanmaktadır (10). Otizm kavramının John Hopkins Üniversitesinde görev yapan psikiyatri uzmanı Leo Kanner'ın araştırmaları sonucu ortaya atıldığı (1), Leo Kanner'ın yaptığı çalışmaları takiben otizmin sebeplerini ve otizmlili bireylerin karakter özelliklerini tespiti yönelik birçok çalışmanın yapıldığı görülmüştür. Günümüzde otizmlili bireylerin karşılaştığı sorunlar iki açıdan aşağıdaki şekilde gruplanarak ele alınmaktadır (6, 11): Birincisi sosyal ilişkilerindeki ve sosyal gelişimlerinde yetersizlikler, ikincisi ilgi alanları, etkinlikleri kısıtlı ve tekrarlayıcıdır.

Otizmlili bireylerin sosyal becerileri, dil gelişimleri ve davranışlarında problem yaşamaları muhtemel görünmektedir. Bu sorunlar genelde diğer insanlar ile iletişim kurarken, arkadaşlıklarında ve söylenenleri uygularken güçlükler yaşama şeklinde kendini gösterir. Otizmlili bireyler kimi durumlarda çok üzgün olabilir ve de kendisini neyin etkilediğini tam ifade edemeyebilir, kimi zaman da kendilerini ne şekilde sakinleştireceklerini bilemeyebilir. Büyük çoğunlukla deyim, atasözü gibi mecaz anlamdaki söz öbeklerini anlayamazlar. Fakat sistemli bir eğitim, arkadaş, okul, aile ve öğretmen desteğiyle bu sorunların daha kolay üstesinden gelmeyi öğrenebilirler.



Otizm Spektrum Bozukluğu ve Eğitim Desteği

Otizmlili çocuklar için geliştirilen ilk eğitim programları olarak Ivar Lovaas'ın uygulamalı davranış analizini temel alarak yürüttüğü çalışmaları ve Eric Schopler tarafından geliştirilen TEACCH programı gösterilebilir. Bu çalışmalar otizmlili çocuklar için oldukça olumlu sonuçlar ortaya koyarken günümüzde hala geçerliliklerini korumaktadırlar. Eğitsel yerleştirme, bireyin otizmden etkilenme şiddetine göre farklılık göstermektedir. Düşük işlevli veya ağır otizmlili bireylerle orta düzeydeki otizmlili bireylerin, kendi yetersizliklerine, öğrenme özelliklerine uygun ayrıca geliştirilmiş programlar ile eğitim veren özel okullarda eğitimlerini almaları daha uygun görülmektedir. Buna karşın, yeterliliği yüksek veya hafif otizmlili bireylerin normal gelişimdeki akranlarıyla birlikte ama eğitim programında yeni uyarlamalar yapılması şartıyla eğitim almaları desteklenmektedir. Son yıllarda gerek ülkemizde gerekse yurt dışında otizmlili bireylerin teşhisi ve rehabilitasyonu, özel eğitim teknikleri konularında birçok bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir. (7, 9, 11, 13, 17) Otizmlili bireylerin doğru eğitim ortamına yerleştirilmesinde, bireylerin ayrıntılı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi büyük öneme sahiptir. Ayrıntılı değerlendirmenin standart testler, aileyle görüşme ve doğal ortamlarda gözlem

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) doğumdan itibaren muhatabın gözüne bakma, ortak dikkat ve işaret etme davranışlarında görülen yetersizlik ve isteksizlik ile belli olmaya başlayan, üç yaşından önce ortaya çıktığı görülen, iletişim ve sosyal etkileşim bozukluğunun yanı sıra sosyal davranış, dil, algısal fonksiyonlar, tekrarlayan davranışlar ve ilgiler ile kendini gösteren, hayat boyunca devam eden ve belirtilerin görünümünde ve derecesinde kişiden kişiye değişiklik gösterebilen gelişimsel nörobiyolojik bir bozukluktur.

gibi değerlendirme kriterleri kullanılarak iletişim-dil becerisi, sosyal-uyumsal davranış, bilişsel-akademik beceri alanlarında yapılması çocuğa en uygun eğitsel yerleştirmenin ve bireyselleştirilmiş eğitim programının hazırlanmasında temeli oluşturmaktadır (18).

Ülkemizdeki otizm spektrum bozukluğu tanısı olan bireyler diğer özel gereksinim gruplarındaki bireyler gibi kaynaştırma eğitimi sınıfında, genel eğitim okullarındaki özel eğitim sınıfında ve otizm veya diğer gelişimsel yetersizliklerdeki bireyler için hazırlanan özel eğitim merkezleri ya da okullarda öğrenim görebilmekteler. Ayrıca, örgün eğitimde devam edebilen otizm spektrum bozukluğu tanısı olan bireyler özel eğitim okullarındaki örgün eğitimden, özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerindeki destek eğitim hizmetlerinden faydalanabilmektedirler (11). Otizmli bireyler okulöncesi, ilkokul, ortaokul, lise (meslek eğitimi verilen liseler dâhil) ve yükseköğretim gibi her düzeydeki kaynaştırma eğitiminden faydalanabilmektedirler. Kaynaştırma eğitiminin olduğu ortamlarda öğrenim gören otizm spektrum bozukluğu olan bireyler, normal gelişim gösteren akranlarına uygulanan müfredat programını, Bireysel Eğitim Programı (BEP) temelli yapılan uyarlamalarla, düzenlemeler çerçevesinde ve destek eğitim hizmetlerden yararlanarak takip etmelidir (11).

Bir Annenin Anlatımı ile Otizm ve Sosyal Hayat:

OSB'li olan özel bir evlada sahip bir annenin duyguları:

"Otizm ile 2002 yılında tanıştık. O yıllarda sanki kimse bu hastalığı duymamıştı. Oğlumuz iki yaşındaydı ve tek fark edebildiğimiz bir şeylerin ters gittiğiydi. Teşhis iki buçuk yaşında kondu. Teşhiste nispeten geç kaldık, çünkü ilk bebeğimizdi ve tecrübesizdik. Hastalığın klinik bulgularını bizim gibi çevremiz de duymamıştı ve güzel görünümü, fiziken iyi gelişen oğlumuza kimse bir hastalık yakıştıramıyordu. Klişe cümle: "Babası da geç konuştu."

Teşhisi almak çok korkunçtu. Otuz yaşındaydım ve hayatım yatılı okul gibi yerlerde sıkıntılarla geçmişti. Şimdi 47 yaşındayım ve hâlâ diyebilirim ki yaşadığım en büyük acıydı. Bu acı her gün yenilenen, her gün bambaşka sıkıntılarla zorlaşan ve her geçen gün biraz daha dibe battığımı



düşündüğüm, moral ve motivasyonumun sürekli düşüşte olduğu, artık yeni bir günün gelmesini istemediğim günler yaşıyordum. Zannediyorum böyle on yıl yaşadık.

Oğlumuz daha doğmadan başlayan harika hayallerimiz sadece teşhisi alana kadar devam etti. En iyi okulda okuyup başarılı ve iyi bir hayatı olma ihtimali artık yoktu. Geçelim bunları meğer oğlumuz iki buçuk yıldır biz, anne babasının bile farkında değilmiş. Yaşadığımız şehirde güven veren, ehil bir rehabilitasyon merkezi yoktu. Haftada üç gün, 45 dakikalık ders için, arabayla 3-4 saatlik mesafedeki başka bir ilde bulunan rehabilitasyon merkezine başladık. Şansımıza -ki o günlerde işini iyi yapan bir merkeze rastlamak tamamen şans işiydi- okul iyi bir okuldu. Merkezde oğlumuzu değerlendiren eğitmenin "Berke çok şanslı, erken fark etmişsiniz, bunlar halledilemeyecek sorunlar değil," cümlesi hâlâ gücümün en büyük dayanağıdır. O günlerin gerçekten tek güzel şeyiydi. İyi ki de söylemiş, yoksa ayakta kalamaz ve savaşamazmışım.

Teşhisle artık normal hayatımız bitmişti. Çünkü elimizde haftada sadece üç saat eğitim alabileceğimiz bir rehabilitasyon merkezi vardı. Bize hastalığı tam olarak anlatacak, gelişimi ve eğitim adımlarını takip edip rehber olabilecek genel olarak kabul görmüş bir otizm uzmanı yoktu.

Büyük illerde duyabildiğimiz isimlerden randevu almaya çalışıyorduk ama ya alamıyorduk ya da çok masraflıydı. Zaten önerilen tedavilerin hepsi döviz cinsinden ücret istiyordu. Oğlumuzun kreş ortamında akranlara ihtiyacı vardı ama hiçbir kreş oğlumuzu kabul etmiyordu. Oğluya oğlumuzu oynatsın diye bir kadın tutmuştuk ve aylık ücret ödüyorduk. Resim yapmayı çok seviyordu ama düzen bir resim kursuna gönderemedik. Ders verdirmek isteseniz ders ücretini çok yüksek tutuyorlardı. Yemek yapmayı severdi ama gönderebileceğimiz bir yemek kursu yoktu. Müziği severdi ama müzik eğitimi aldıramadık çünkü bütün bu kurs ve eğitimlerin, otizmin eğitim ve rehabilitasyonu ile eşgüdümlü yürütülmesi gerekiyordu. Tüm bu çalışmaların kapısı normal çocuklara açıktı. Kimse otizmli çocukla ilgilenmek istemiyor, ilgileneneğini söyleyenler de yüksek ücret istiyordu. Oğlumun genel olarak on sekiz yılı böyle geçti. Aslında bu süreçte anlatılacak daha çok şey var ama bana böyle bir fırsat verilmişken önce kendime sonra sizlere söylemek istediğimi sıkmadan şöyle özetleyeyim:

1- Otizm veya başka ömür boyu sürebilecek bir hastalık veya engel, bir anne-babanın başına gelebilecek en büyük sıkıntı. Otizm özeline dönersem, hastalığın şiddetine göre anne ve babanın kıyameti kopuyor. Öyle ağır ve

aciz bırakan bir rahatsızlık ki maddi ve manevi yönden bir anne-babanın kendi başına üstesinden gelebilmesi mümkün değil. İyi bir eğitimle de her şeyin daha iyiye gideceğini bilirken elinizden bir şey gelmeyip gerekene gücünüz yetmeyince sorunlar kat kat ağırlaşıyor ve iyice hayattan kopuyorsunuz. Çok vaka biliyorum. Boşanmalarla babalar alıp başını gidiyorlar, anneler bir başına evlatlarıyla kalıyorlar. İyi bir tedaviyle mucize gibi iyileşeceği vadedilen çocukların aileleri, banka kredisi çekip borç içinde kıvranıyor. Anne baba hastalanıyor... Bu nedenle insanın insana en çok muhtaç olduğu zamanlar böyle zamanlar.

Mesela oğlumuz on yaşına gelinceye kadar en büyük hayalim evimizin ev gibi olduğu, sabah kahvaltının yapıp akşam yemeğin yendiği sonra da uyunabilen bir gecesi olan yuva. O yüzden bu durumdaki insanlara karşı hassas olmayı öğrenmeliyiz. Kendimizi bu hususta özel olarak eğitelim. Bir şekilde günlük yaşamımızda işimiz vesilesiyle veya komşumuz olarak hayatımız kesişirse, bu insanlara karşı mesafeli olmak yerine "sen de bizdensin sadece bugünlerde sorunların çok ağır ama geçecek," anlamında yaklaşalım. Çünkü o günlerde kendimi normal yaşayan insanlardan farklı boyutta ve artık onların yaşadığı gibi bir hayata sahip olamam gibi düşünürdüm. Dışlandığımı hissederdim. Yine hatırlıyorum da inanmasam bile birilerinin bana geçecek demesini beklemişim. Oysa ben "Siz ne yaptınız da başınıza bu geldi," cümlesini duydum. Hâlbuki çok değil belki kısa bir süre sonra o cümleyi sarf eden de başka ağır bir sorunla uğraşacak. Çünkü hayat gördüğüm kadıyla genellikle herkesi uğraştırıyor.

2- Bu kadar ağır sorunlar için devletin tüm kurumları ile bir eylem planı geliştirmesi gerekir, zira insanlar veya sivil toplum kuruluşları da devlet gücü olmaksızın küçük lokal iyilikler dışında bir şey yapamazlar. Çünkü sorunun giderilmesi için etkili ve ülke genelinde uygulanabilen çözümler ve kolaylıklar geliştirilmelidir. Ancak böylece bir hasta çocuk ve ailesinin yok oluşuna veya büyük sorunlar yumağına dönüşmesine engel oluruz. Öteki türlü de anne-babayı kaybetmediğimiz gibi belki de otizm teşhisi almış birçok çocuğumuzdan özel yetenek ve ilgi alanlarına göre ülkede veya dünyada parmakla gösterilecek özel bireylere sahip oluruz. Artık istatistikler 67 doğumda bir otizm vakası görüldüğünü bildirdiğinden, kabul edelim

ki otizm sadece bizim değil ülkemiz ve insanlık için ağır ve ciddi bir tehdit. Yine istatistikler gösteriyor ki, ilköğretim yaşına kadar isabetli bir rehberlikle alınan doğru eğitim ve rehabilitasyon sonucunda çocuklarımız normal bir okula başlayabiliyor ve nerdeyse sorun olmaktan çıkıyor.

Şu an yaşadığım şehirde otizmlı bir çocuğun, eğitimi için gidebileceği, yeni harika bir özel okul var. Bu okul ilimiz Selçuklu Belediye Başkanlığı, Büyükşehir Belediyesi başkanlığı, Necmettin Erbakan Üniversitesi iş birliği ve ilin üst düzey bürokratları ile hayırsever vatandaşların maddi destekleri sonucu oluşturulan bir vakıf (SOBE Vakfı) tarafından özverili bir şekilde hızlı ve emin adımlarla işini yapıyor. Yaşadıklarımın sonuna böyle bir gerçekliğe inanmıyorum. Eğer oğlumu teşhis aldığı gün böyle bir okula getirebilseydim kuvvetle muhtemel şu an hayatımızda otizm diye bir sorun olmayacaktı. Oğlum kuvvetle muhtemel özel yeteneği olan bir konuda alkış alıyor olacaktı. Eşim ve ben mesleklerimizin başında üretimden düşmeyecek, oğlumuzun eğitimini işi iyi bilen ellere teslim edecektik. Şehir şehir uzman arayıp varımızı yoğumuza harcamayacaktık, hatta Amerikalara tahlil için saç, kan numunesi göndermeyecektik.

Neticede böyle ağır hastalıklarla karşı karşıya kalındığında bir de rehberlik ve tedavi imkanları da bulamıyorsanız nefes bile alamıyorsunuz. Lütfen bu durumdaki insanların dertleriyle baş başa bırakmayalım. Onlar için yer demir gök bakır olmasın. Bilelim ki böyle bir durumdan sadece o insanlar değil toplum da zarar görür ve mutlaka o sorun bir gün bambaşka bir boyutuyla bizim hayatımızı da etkiler. Her insan kıymetlidir. Her insan hayatı değerlidir. Dilerim otizm ve diğer tüm ömür boyu süren rahatsızlıklar ve ağır travmaların üstesinden gelebilecek bireysel, kurumsal ve toplumsal donanımlarımız en ideal düzeye erişir ve hassasiyetimiz hep canlı kalır. Çünkü her şeyin başı sağlık...

Kaynaklar

- 1) Kanner, L. Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child*, 2 (3), 217-250, 1943.
- 2) Kırcaali-İftar, G. Otizm Spektrum Bozukluğuna Genel Bakış. E. Tekin-İftar (Ed.), *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar ve Eğitimleri*, Ankara: Vize Basım Yayıncılık, 17-46, 2013.
- 3) Dogoe, M. S., Banda, D. R., Lock, R. H., ve Feinstein, R., *Teaching Generalized Reading of Product Warning Labels to Young Adults with Autism Using the Constant Time Delay Procedure*. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*, 46 (2), 204-213, 2011.

4) Amerikan Psychiatric Association: *Desk Reference to the Diagnostic Criteria From APA (American Psychiatric Association)*. Amerikan Psikiyatri Birliği: Tanısal Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders). Washington DC: American Psychiatric Association 2010–DSM V, 2013.

5) <http://www.nationalautismcenter.org/pdf/NAC%20Standards%20Report>. National Autism Center: NAC, 2009. (Erişim Tarihi: 03.04.2019)

6) Chowdhury, E.H. "A Grounded Theory Study Of The Experiences, Process, And Transitional Needs Of People With Autism". Master Thesis. Saskatchewan University, 2015.

7) Hendricks, D.R., and Wehman, P. *Transition From School to Adulthood for Youth With Autism Spectrum Disorders*. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. Cl: 24 No: 2, s. 77-88.

8) Taylor, J. L., Seltzer, M. M. *Employment and Post-secondary Educational Activities for Young Adults with Autism Spectrum Disorders during the Transition to Adulthood*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41 (5), 566-574, 2011.

9) Turhan, C., Vuran, S. *Otizm spektrum Bozukluğu Gösteren Çocuklara Sosyal Beceri Öğretiminde Sosyal Öykü ve Video Model Uygulamalarının Etkililik ve Verimlilikleri*. *International Journal of Early Childhood Special Education (INT-JECSE)*, 7 (2), 294- 315, 2015.

10) Leblanc, L., Richardson, W., Burns, K. A. *Autism Spectrum Disorder and the Inclusive Classroom: Effective Training to Enhance Knowledge of ASD and Evidence-based Practices*. *Teacher Education and Special Education*, 32(2), 166-179, 2009.

11) Güneş, Y., Okur, N. ve Erdugan, F.E. *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylere Yönelik Ulusal Eylem Planı (2016-2019)*. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2016.

12) Akçin, N., Teyyare, B., & Mandan, S. *Bağımsız Otistik Çocuklar Eğitim Merkezinde Yaşanan Sorunların Öğretmen Görüşlerine Dayalı Olarak İncelenmesi*. *Firat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 24(2), 61-84, 2016.

13) Volkmar, F. R. ve Wiesner, L. A. *Healthcare for Children on the Autism Spectrum: A Guide to Medical, Nutritional, and Behavioral issues*. Bethesda, MD: Woodbine House, 2004.

14) Smith, A. *Vocational and Personal Independence Training for Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorder: Effectiveness of the Practical Assessment Exploration System*, YL Tezi. Calgary Üniversitesi, 2013.

15) Özkan, Ş., Ergenekon, Y., Çolak, A. ve Kaya, Ö. *Otizm Spektrum Bozukluğu. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını*, 2014.

16) Kahraman, F.B. *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklara İletişim Kurarken İleri Düzey Teknolojileri Kullanma Becerisi Kazandırma*. İstanbul Aydın Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Psikoloji Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Haziran, 2017.

17) Rakap, S., Birkan B. ve Kalkan, S. *Türkiye'de Otizm Spektrum Bozukluğu ve Özel Eğitim*. *Tohum Otizm Vakfı Raporu*, 2017.

18) Sucuoğlu, B. *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Değerlendirilmesi*. E. Tekin-İftar (Ed.) *Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar ve Eğitimleri (2. Baskı)*. Ankara: Vize Yayıncılık, 2012.

Çocuklarda genetik hastalıklar ve yeni eğilimler

Doç. Dr. İbrahim Akalın



1977'de Düzce'de doğdu. 2002'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümünden mezun oldu. Tıbbi Genetik ihtisasını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında 2007 yılında tamamladıktan sonra ABD'de Houston/Texas'da bulunan Baylor College of Medicine'da gen tedavisi alanında iki yıla yakın çalıştı. 2009 yılında Türkiye'ye dönerek mecburi hizmetini yaptığı Trabzon Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi Laboratuvarını kurdu. 2012 yılında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalını kurdu, 2013 yılında doçent oldu. Ayrıca 2018 yılında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hukuk Fakültesi Tıp Hukuku Anabilim dalında da yüksek lisansını tamamladı. Dr. Akalın halen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapmaktadır.

Genetik hastalıkları alta yatan nedenlerine göre kromozomal hastalıklar, tek gen hastalıkları ve hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisinde ortaya çıkan multifaktöryel hastalıklar olarak üç sınıfta incelemek mümkündür (1). Bu oluş nedenleri günümüzde Tıbbi Genetik hekimleri tarafından genetik tanı merkezleri bünyesinde gerek kromozomların incelenmesi gerekse moleküler düzeyde kodlayan ve kodlamayan DNA bölgelerinde bulunan mutasyonların saptanması yolu ile ortaya konulmakta ve genotip-fenotip ilişkileri yapılarak hastalıklara tanı konulabilmektedir.

Bu aşamada tanı koymak hastalığa sahip birey açısından bazı hastalıklarda çok önemli olmakla birlikte birçok genetik hastalıkta DNA'da meydana gelmiş olan değişikliklerin normale dönüşü ya da wild yani yaban hale getirilmesi henüz rutine girebilmiş bir uygulama değildir. Ancak moleküler biyolojide yapılan yoğun çalışmalarda kaydedilen son ilerlemeler bu konuda oldukça umut vericidir. Bu nedenle şimdiye kadar tanı için yapılan gerek yoğun çabalar gerekse maliyeti yüksek harcamalar boşuna olmayıp ileride rutine girebilmesi durumunda bu yeni tedavi yaklaşımlarının uygulanması için olmazsa olmaz olacaktır. Genetik hastalıkların ise bazı yaş faktörü gözetilen hastalıklar dışında (örneğin Huntington hastalığının ileri yaşta ortaya çıkması ya

da multifaktöryel bir hastalık olan tip II diyabetin kırklı yaşlarda ortaya çıkması gibi) birçok tipi çocukluk çağında klinik bulgu vermekte ve bu nedenle çocuk genetik hastalıkları olarak sınıflanabilmektedir. Bu kapsamda özellikle tek gen hastalıkları büyük bir pay olmakta ve bu grup içinde ise enzim eksiklikleri ve depo hastalıkları geniş yer tutmaktadır. Bu gruplara iskelet displazileri, hematolojik kanserler ile diğer onkolojik hastalıkların yanı sıra sık görülen ve yaşla bağdaşan kromozom anomalilerini de ekleyebiliriz. Genel anlamda ise aslında 2000'de bir sıklıktan daha az görülen hastalıklar nadir hastalıklar olarak adlandırılmaktadır ki sonuçta hemen hemen bütün genetik hastalıklar bu grupta yer almaktadır (2). Klinikte görülen yukarıda bahsedilen hastalıklar başta olmak üzere genetik hastalıkların temelinde DNA da meydana gelen tek bir nükleotid (baz) değişimi (Single Nükleotid Polimorfizm-SNP) değişiminden tutunda tüm bir kromozomun kaybı ya da kazanımı kadar geniş bir ölçekte değişikliğe neden olan mutasyonlar yer almaktadır. Bu açıdan yazımı bu nedenlere yönelik olarak dizayn edecek ve gerek önleme gerekse günümüzdeki genetik tedavilerinden bahsetmeye çalışacağım.

Kromozomal Hastalıklarda

Çocukluk çağı kromozom hastalıklarında en sık karşımıza çıkan klinik bulguları, yaşla bağdaşması nedeni ile Turner Sendromu, Down Sendromu, Edward ve

Patau Sendromları gibi monozomi ya da trizomilerdir (1). Burada gametogenez sırasında kromozom segregasyonunda gerçekleşen mayotik ayrılmama (nondisjunction) en önemli nedenlerdir ki konvansiyonel kromozom analizleri ile tanı koyulabilmektedir. Daha nadir olarak ise önemli dismorfik bulgular veren kromozom düzeyinde basit sitogenetik analiz dışında floresan insitu hibridizasyon, kromozom microarray ya da array CGH (comperative genomik hibridizasyon) gibi moleküler sitogenetik analizler ile tanı konulabilen kromozomal mikrolelesyon sendromlarıdır. Buna ek olarak daha nadir ve de aileye özgü olan dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerden doğan dengesiz translokasyon taşıyıcısı çocuk hastalardır. Bu son durumda parsiyel trizomiler ya da monozomiler eşlik edebilmekte ve etkilenen kromozom boyutuyla bağlantılı klinik bulgular görülebilmektedir. Bu tür hastalarda basit sitogenetik analizler ile tanı koyulabilse de farklı durumlarda algoritmik olarak FISH ya da array CGH uygulamaları gerekebilmektedir.

Ayrıca DNA dizileme teknolojisinde son 10 yılda yaşanan sıçrayıcı gelişmeler özellikle anne kanında dolaşan serbest DNA'nın (cfDNA) saptanmasına ve bu DNA üzerinde genetik analizlerle analizlerle bazı trizomi ve monozomiler ile bir kısım mutasyonların varlığının gebelik sırasında anne kanından saptanmasına imkân sağlamıştır. Ancak yine de bu çalışmalar tarama niteliğinde kalarak

amniyosentez ile doğrulanması gerekliliğini korumuştur.

Bu noktada gerek mayotik ayrılmama gerekse benzer DNA dizisi nedeniyle eşit olmayan çaprazlanma (unequal crossing over) ya da doğru eşleşmeme (misalignment) nedeniyle veya bir translokasyon nedeniyle olduğu kabul edilsin kromozom anomalilerini kromozom düzeyinde henüz tedavi edici yetimiz ya da yöntemimiz bulunmamaktadır. Bu nedenle etkilenmiş bir bireye tedavi imkânı bulunmamaktadır. Ancak bir sonraki nesil için önleyici ya da koruyucu tedavi düşünülebilir ki burada daha öncelleri etkilenmiş ancak henüz doğmamış bireyin gebeliğinin sonlandırılması uygulanagelmekte iken günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin genetik tanı yöntemleri ile birleştirilmesiyle sağlıklı olan embriyonun anne rahmine yerleştirilmesini öngören preimplantasyon genetik tanı (PGD) yöntemi kullanılabilir. Bu sayede hasta olmayan bireylerin doğması sağlanabilir ki tedaviden ziyade tanı destekli önleyici tedavi olarak tanımlanabilir. Bu yöntemde taşıyıcı anne ve babadan tüp bebek yöntemiyle elde edilen yumurta ve spermeler dış ortamda birleştirilir ve dördüncü günde sekiz hücre aşamasındaki embriyodan alınacak tek hücrede genetik tanı yöntemleri kullanılarak kromozom anomalisi bulunmayan embriyolar anne rahmine yerleştirilerek gebelik sağlanmış olur. Böylece ilgili kromozomal hastalığı bulunmayan bireylerin yaşam bulması sağlanabilir.

Tek Gen Hastalıklarında

Moleküler genetikte yaşanan gelişmeler ve keşfedilen yeni yöntemler tek gen hastalıklarının tedavisi adına önleme ve korunmadan ziyade hasta birey için de tedavide yeni umutlar doğurmuştur. Önceleri gen tedavisi olarak bilinen ve DNA'yı düzeltme çabaları için kullanılan Çinko Parmak (Zinc-Finger), TALEN'ler ve transpozon yöntemlerinin yerine günümüzde son 5 yılda keşfedilen ve geliştirilen daha ucuz ve daha kolay uygulanabilir olan CRISPR-CAS9 sistemi kullanılmaya başlanmıştır (3). Özellikle bakteriler bir immün yanıt gibi kendilerini enfekte eden virüsleri yeniden tanıyabilmek adına kendi genomlarına o virüse ait belirli DNA parçalarını entegre etmesi ve bu yolla bir sonraki aynı virüsle enfekte olmaları durumunda virüsün DNA'sını parçalayabilme yeteneği kazandıkları bu yöntemde düzenli aralıklarla serpiştirilmiş



palindromik tekrar kümelerini ve bir kesim enzimi olan Cas9 sistemini kullanmaktadır (4). Rehber bir RNA parçasıyla hangi DNA bölgesine bağlanacağını belirlediği bu yöntem günümüze gen susturulmasına ya da bir DNA bölgesine istenilen uzunlukta bir genom parçası yerleştirebilmeye olanak sağlamaktadır (4-6). Bu yolla genom düzenlemede yeni ufuklar açmış ve tengen hastalıklarında mutasyonlu bölgenin yeniden yaban hâle getirilebileceği öngörülmüştür (3-7). Bu kapsamda yapılan bazı çalışmalarda başarı elde edilebilmiş ancak henüz spesifikitesi üzerinde %10'luk başarı düzeyi aşılamamıştır. Bütün bir genom içinde tek bir noktayı spesifik olarak hedeflemek yerine hedef dışında bilinmeyen başka bölgelere de bağlanabilme özelliği yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bu sebeple oluşabilecek görülemeyen yan etkiler nedeni ile daha spesifik bağlanma bölgesini tanıyabilecek referans RNA'lar geliştirilmeye çalışılmaktadır (8). Tahmin ederim ki gelecek on yılda birçok genetik hastalık genetik nedeni düzeltilmek yoluyla tedavi edilebilir olabilecektir.

Öte yandan preimplantasyon genetik tanı ile ilişkilendirilerek de genomu mutasyonlu embriyonun elimine edilmesine yönelik etik kaygıların da önüne geçilebilecek, ilgili embriyo üzerinde CRISPR yöntemi kullanılarak yapılabilecek genom düzenleme ile embriyonun ve hatta daha geriden yumurta ve spermin hastaliksız hale getirilmesi bir nevi embriyonun

Kanser hücrelerinin doğası gereği genetiği farklı yollarla bozulmuştur ve tedavide bu hücrelerin şimdilik öldürülmesi amaçlanmaktadır. Bu bakımdan hücresel tedaviler önem kazanmış ve T hücre mühendisliği geliştirilmiştir. T hücre mühendisliği ile geliştirilen ve kimerik antijen reseptörü (CAR) ile donatılmış sitotoksik hücrelerin ilgili kanser hücrelerine karşı daha özgün ve etkili öldürücü gücü başarıyla tatbik edilmektedir.

genetik tedavisi mümkün olabilecektir. Bu sayede hem tedavi hem de önleme ve korunma sağlanmış olabilecektir.

Ancak bu aşamada eşey hücreleri üzerinde yapılabilecek genom düzenlemenin yeni etik ve hukuki kaygıları da doğuracağı aşıkardır. Nitekim ülkemizin de imzaladığı Biyotıp Sözleşmesi'nin 13. maddesine göre "insan genomunu değiştirmeye yönelik bir müdahale, yalnızca, önleme, teşhis ve tedavi gayeleriyle ve sadece amacının, herhangi bir altsoyun genomunda değişiklik olmaması hâlinde yapılabilir" denilmektedir (9). Bu kapsamda embriyo ya da öncesinde sperm veya yumurta genomunda yapılacak bir düzenleme tedavi amacı gütsen bile bir altsoyun genomunda dişilik yapılması anlamı kazanacaktır. Bu durum hukuki süreçleri de beraberinde getireceğinden tıbbın gelişmesine bağlı yeni ulusal ve uluslararası hukuki düzenlemelerin de gerekliliği ortadadır. Bu aykırılıkları "Karşılaştırmalı Hukukta Genom Düzenleme" başlıklı tıp hukuku yüksek lisans tezimde etraflıca tartıştığım buradan kısaca değindim (10). Bu kapsamda CRISPR yöntemi kullanılarak genetik hastalıklarda yapılmaya çalışılan bazı çalışmaları ve elde edilen başarıları özetleyebiliriz. Gerek nadir hastalıkların hayvan modelleme çalışmalarında gerek ilaç endüstrisinde gerekse genom düzenleme ile genomdaki mutasyonların düzeltilmesinde yaygın bir araştırma alanı olarak yer bulmuştur (11-13).

Çocukluk Çağı Tümörlerinde T Hücre Mühendisliği ile Hücresel Tedaviler ve Gen Tedavileri

Kanser hücrelerinin doğası gereği genetiği farklı yollarla bozulmuştur ve tedavide bu hücrelerin şimdilik öldürülmesi amaçlanmaktadır. Bu bakımdan hücresel tedaviler önem kazanmış ve T hücre mühendisliği geliştirilmiştir. T hücre mühendisliği ile geliştirilen ve kimerik antijen reseptörü (CAR) ile donatılmış sitotoksik hücrelerin ilgili kanser hücrelerine karşı daha özgün ve etkili öldürücü gücün başarıyla tatbik edilmesi kemoterapilerin etkinliğinin yanında özellikle son dönem hastalara yeni umutlar doğurmuştur (14-15). Bu konuda geliştirilen CAR-T cell'ler lösemiler yanında beyin gibi solid tümörleri ve diğer metastatik kanserlerde de etkinlik gösterebilmiştir (16). Burada strateji hastanın kendi immün hücrelerini alıp onların genetik modifikasyonlarla yine

hastanın kendi kanserine karşı daha etkin hale getirilmesi ve kanser aşısı olarak bu hücrelerin yine hastanın kendisine verilmesi yoluyla antikanser tedavi yaklaşımı olarak sunulmasıdır (17). Bu yöntemler henüz son safhada son çare şekliyle hastalarda denenmeye başlanmış ve son birkaç yıldır elde edilen sonuçlarda tümörler küçültülebilmektedir. Özellikle son birkaç yılda bu yeni stratejiler CRISPR yöntemi ile de birleştirebilmiş ve genetik modifikasyonlara ek olarak regülatör T hücrelerinde yapılan CRISPR aracılı gen susturması ile sitotoksik hücrelerin etkinliği artırılarak antikanser çabada önemli başarılar elde edilmeye başlanmıştır (18).

İskelet Displazilerinde Yeni Umur

DNA üzerindeki hasarların giderilmesine yönelik çabalar sürerken bir yandan hala sinyal iletiminde görev alan kaskadlarda aktif olan ve mutasyon etkisini de gerek fonksiyon kazanımı (gain of function) ile aktif olan gerekse fonksiyon kaybı (loss of function) ile sonuçlanan proteinleri hedef alan moleküllerin de geliştirilmesine devam edilmektedir. Bu kapsamda yakın bir zamanda geliştirilen C-tip natriüretik

Önümüzdeki on yıl, insan genom projesi ile insan genom haritasının ortaya konulmasını takiben geçtiğimiz son 20 yılda keşfedilen yeni genom düzenleme yöntemleri ile gerek çocuk genetik hastalıkları için gerekse erişkin çağa ulaşmış genetik hastalıkları için gen tedavisi uygulamalarında önemli gelişmelerin yaşanacağı bir zaman dilimi olacaktır.





peptit analogunun çocukluk çağında tanı konulmuş ve henüz erken yaşta uygulanması ile FGFR3 mutasyonuna bağlı cücelikte (akondroplazi) boy kısalığı sorununu aşabilecek tedavi edici uygulaması Faz 1 aşamasına gelmiştir (19). Bu konuda da önceleri büyüme hormonu tedavisi, ortopedik ekstremitelere uzatma çabalarının önüne geçerek akondroplazinin tedavisinde yeni umutlar belirmiştir. Aynı molekülün kafa kemiklerinin erken kapaması (kraniyosinostoz) ile giden Crouzon Sendromu'nda da etkili olabileceğine de dikkat çekilmiştir (20).

Sonuç olarak moleküler genetikte yaşanan hızlı teknolojik gelişmelerle gerek DNA düzeyinde gerekse protein düzeyinde yeni tedavi modaliteleri gelişmektedir. Önümüzdeki on yıl, insan genom projesi ile insan genom haritasının ortaya konulmasını takiben geçtiğimiz son 20 yılda keşfedilen yeni genom düzenleme yöntemleri ile gerek çocuk genetik hastalıkları için gerekse erişkin çağa ulaşmış genetik hastalıkları için gen tedavisi uygulamalarında önemli gelişmelerin yaşanacağı bir zaman dilimi olacaktır.

Kaynaklar

1) Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 15th ed: Elsevier; 2017. 416 p.

2) Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade RV, Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. *Rare Genetic Diseases: Update on Diagnosis, Treatment and Online Resources*. *Drug Discov Today*. 2018;23(1):187-95.

3) Doudna JA, Charpentier E. *Genome editing. The New Frontier of Genome Engineering with CRISPR-Cas9*. *Science*. 2014; 346(6213): 1258096.

4) Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. *RNA-Guided Genetic Silencing Systems in Bacteria and Archaea*. *Nature*. 2012; 482 (7385): 331-8.

5) Jiang F, Doudna JA. *The Structural Biology of CRISPR-Cas Systems*. *Curr Opin Struct Biol*. 2015; 30: 100-11.

6) Jennifer Doudna, *Tailoring the Genome*. *Trends Cancer*. 2016; 2(10): 536-7.

7) Wright AV, Nunez JK, Doudna JA. *Biology and Applications of CRISPR Systems: Harnessing Nature's Tool-box for Genome Engineering*. *Cell*. 2016; 164(1-2): 29-44.

8) Gorski SA, Vogel J, Doudna JA. *RNA-based Recognition and Targeting: Sowing the Seeds of Specificity*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017; 18(4): 215-28.

9) Metin S. *Biyo-tıp Etiği ve Hukuk*. İstanbul: XII Levha; 2010.

10) Akalın I. *Karşılaştırmalı Hukukta Genom Düzenleme*. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, 2018.

11) Ruan GX, Barry E, Yu D, Lukason M, Cheng SH, Scaria A. *CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing as a Therapeutic Approach for Leber Congenital Amaurosis*. *Mol Ther*. 2017;25(2):331-41.

12) Izmiryan A, Ganier C, Bovolenta M, Schmitt A, Mavilio F, Hovnanian A. *Ex Vivo COL7A1 Correction for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa*

Using CRISPR/Cas9 and Homology-Directed Repair. *Mol Ther Nuc-leic Acids*. 2018; 12:554-67.

13) Papasavva P, Kleanthous M, Lederer CW. *Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases*. *Mol Diagn Ther*. 2019; 23(2):201-22.

14) Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, vd. *T Cells Expressing CD19 Chimeric Antigen Receptors for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults: A Phase 1 do-se-Escalation Trial*. *Lancet*. 2015; 385(9967): 517-28.

15) Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, vd. *Intent-to-treat Leukemia Remission by CD19 CAR T Cells of Defined Formulation and Dose in Children and Young Adults*. *Blood*. 2017; 129(25): 3322-31.

16) Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, et al. *HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial*. *JAMA Oncol*. 2017; 3(8): 1094-101.

17) Akalin I, Perna SK, Angelis BD, Okur FV, Rooney CM, Heslop H, vd. *Effects of Chimeric Antigen Receptor (CAR) Expression on Regulatory T Cells*. *Molecular Therapy*. 2009; 17(S1): S25.

18) Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, Gate RE, Ye CJ, Lim WA, vd. *CRISPR/Cas9-mediated PD-1 Disruption Enhances anti-tumor Efficacy of Human Chimeric Antigen Receptor T Cells*. *Sci Rep*. 2017;7(1):737.

19) Legeai-Mallet L. *C-Type Natriuretic Peptide Analog as Therapy for Achondroplasia*. *Endocr Dev*. 2016; 30:98-105.

20) Holmes G, Zhang L, Rivera J, Murphy R, Assouline C, Sullivan L, vd. *C-type Natriuretic Peptide Analog Treatment of Craniosynostosis in a Crouzon Syndrome Mouse Model*. *PLoS One*. 2018;13(7): e0201492.

Çocuklarda kronik hastalıklar ve yeni eğilimler

Prof. Dr. Fahri Ovalı



Orta öğrenimini Özel Darüşşafaka Lisesinde tamamladı. İstanbul Tıp Fakültesindeki lisans eğitiminin (1985) ardından çocuk sağlığı ve hastalıkları ihtisası yaptı (1991). 1993-2003 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde, 2003-2005 yıllarında da Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yaptı. 1996'da doçent, 2003'te profesör oldu. 2005-2015 arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Eğitim Sorumlusu ve Başhekim olarak görev yaptı. Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) Üyeliği ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektör Yardımcılığı görevlerinde bulunan Dr. Ovalı halen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanıdır.

Çocukların kronik hastalıkları önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hastalıkların çeşitli tanımları yapılabilir. İlk yapılan tanımlardan birine göre kronik hastalık "Herhangi bir yıl içinde üç aydan fazla süren veya bir aydan uzun süre hospitalizasyon gerektiren ve çocuğun günlük hayatını herhangi bir şekilde engelleyen ölümcül olmayan fiziksel bir durum" olarak tanımlanır (1). En çok kabul edilen bir diğer tanım ise şöyledir: "Biyolojik, psikolojik veya kognitif temeli olan bir yıldan uzun süren ve şunlardan en az bir koşulu sağlayan durumlardır: 1) sağlıklı akranlarına kıyasla fiziksel, kognitif, duygusal ve sosyal alanlardaki fonksiyon veya sosyal rol kaybı olması, 2) fonksiyon veya sosyal rol kaybını telafi edebilmek için ilaç, özel diyet, medikal teknoloji, yardımcı cihaz veya kişisel yardım ihtiyacı olması, 3) yaşına göre olağandan fazla tıbbi hizmet, psikolojik destek veya eğitim hizmeti veya özel tedavi, girişim veya okul veya evde özel koşul ihtiyacı olması (2)."

Çocukların geçirdiği kronik hastalıklar hayat boyu süren etkiler meydana getirir. Son yıllarda korunma, tanı ve tedavi yöntemlerinde ortaya çıkan yeni gelişmeler, yeni görüntüleme teknikleri, tanısal genetik testler ve geliştirilen ilaçlar, 1970'lerin sonlarına kadar ölümcül kabul edilen veya pek fazla bilinmeyen birçok hastalığı azalttığı gibi bu hastalıkların yol açtığı uzun dönemli morbiditelerin bir kısmını azaltmış, bir kısmını ise çoğaltmıştır. Çocuklukta tanı alan birçok hastalığın erken tanı, agresif tıbbi tedavi ve yeni teknolojilerin kullanımı ile erişkin yaşlara ulaşması sonucu bu kişilerin sağkalım

süreleri artmış, bununla birlikte okula devam etme, bir işyerinde çalışma ve aile ve topluma katkıda bulunma oranları da artmıştır. Eskiden tedavisinin olmadığı kabul edilen ve çok uzun süre sağkalım sağlanamayan başta kanserler olmak üzere kistik fibroz, serebral palsy, juvenil romatoid artrit, astım, obezite, orak hücreli anemi, hemofili, AIDS gibi birçok hastalığa sahip bireyler artık daha uzun süre yaşayabilmektedirler ve bu hastalıkların artık birer erişkin hastalığı olarak da kabul edilmeleri gerekir (3).

Kronik Hastalıkların Önemi

Özellikle beyin gelişiminin ve nörolojik maturasyonun sağlandığı ilk 3 yaşta ortaya çıkan kronik hastalıkların uzun dönemdeki etkileri daha belirgindir. Beyin gelişiminin erken dönemde etkilenebilmesi bazı yapısal, metabolik ve hormonal değişikliklere yol açabilir ve bunların sonucunda kısa veya uzun dönemli bilişsel, duygusal veya sosyal fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir (4-7). Myelin ve sinapsların oluşumunun bozulması, mikrovasküler yatağın gelişiminin bozulması ve beyin gelişimini sağlayan biyokimyasal yolların bozulması zamanla ortaya çıkan özüllere yol açar. Hastalığın ortaya çıkış zamanı, hastalığı etkileyen çevresel faktörler (genetik zemin, doğum şekli vb.), hastalığın ağırlık derecesi ve süresi, tedavinin süresi, hasarın akut veya kronik etki bırakma derecesi ve etkilenen beyin yapılarının cinsi ve ciddiyeti gibi birçok faktör kronik hastalığın gidişatını ve engellilik durumunu etkiler (8, 9). Bu mekanizmaların bilinmesi tedavide yol gösterici olabilir.

Kronik hastalıklar hastanın kendisini olduğu kadar ailesini de ciddi şekilde etkiler. Kronik hastalıkların prevalansındaki artışın hastalar üzerinde fiziksel, psikososyal duygusal ve davranışsal etkileri olduğu kadar sağlık hizmetleri üzerinde de finansal ve organizasyonel etkilerinin olması kaçınılmazdır. Bu hastaları "kabul etmeye" hazır olmayan sağlık sisteminin ve erişkin hekimlerinin uygun düzenlemeleri, eğitimi ve yapısal değişimleri yapmaları gerekir. Diğer yandan bu oranlar, ülkeler arasında ve zaman içinde sağlık sisteminin karşılaştırılması için yapılan çalışmalarda da bir parametre olarak kullanılabilir (10). Kronik hastalığa sahip olan çocuklar daha fazla hastaneye yatar, sağlık kuruluşlarına daha fazla başvurur ve daha fazla kaynak harcarlar (11).

Kronik Hastalıkların Prevalansı

Kronik hastalıkların toplumda ne kadar çocuğu etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bunun en büyük nedeni, tanımlamalardaki farklılıklardır. Prevalans çalışmalarında %5 ile %30 arası rakamlara ulaşılmıştır (12). Bu durum, kronik hastalığın tanımından kaynaklandığı gibi vakaların ulaşılma yöntemlerinden de (kendisinin ifadesi, velisinin ifadesi, öğretmenin ifadesi, hastane kayıtları veya klinik muayeneler) kaynaklanır. Yüksek rakamlar çocukların günlük aktivitelerindeki hafif etkileri ve sağlık kurumlarını kullanma oranlarını dikkate alırken düşük rakamlar yalnızca engelli olan çocukları dikkate alır. ABD'de yapılan bir araştırmada, 18 yaşından küçük çocukların %6,5'unda kronik hastalıklara bağlı olarak günlük aktivitelerinde sınırlılıklar mevcuttu (13).

Engellilik, çocuğun sağlığını ve fonksiyonlarını ciddi şekilde etkiler. Bu etkilenme hastalığın cinsine göre farklılık gösterebilir. Örneğin kronik enfeksiyonlar, parazit hastalıkları ve kanserler yılda altı haftadan daha uzun bir süre aktivite kaybına yol açarken deri hastalıklarında bu süre sekiz gün, dolaşım sistemi hastalıkları 35 gün, genitoüriner hastalıklar ise 14 gün işgücü kaybına neden olur (12). Engelli çocukların %18'i sağlık durumlarını orta veya kötü olarak tanımlamıştır. Ancak kronik enfeksiyon veya parazitik hastalığı olanlar ile endokrin, beslenme, metabolik veya kan hastalığı olanların çoğu sağlıklarını kötü olarak nitelendirmez iken ortopedik bozukluğu olanlar, ekstremitte kaybı olanlar ile konuşma, duyu ve zekâ bozukluğu olanlar sağlıklarını kötü olarak nitelendirmişlerdir (12). Engelli olanların yaklaşık dörtte biri düzenli olarak okula gidememektedir. Kronik hastalığı olanların doktora başvurma oranları yılda 8,8 iken bu oran engelli olmayan çocuklarda 2,9 olarak hesaplanmıştır. Bu oranlar ABD'de engelliler için yılda 26 milyon ilave doktor viziti anlamına gelmektedir (12). Günümüzde engelli bireylerin %90'dan fazlası 20 yaşından daha uzun süre yaşamaktadır. (7, 8). Adolesan çocukların en az %30'unda en az bir kronik hastalık veya engellilik bulunduğu ve bunların de en az üçte birinin orta veya ağır şiddette olduğu tahmin edilmektedir (15). Engelli çocukların hastaneye yatma olasılıkları diğer çocuklara kıyasla dört kat artmıştır ve hastanede geçirdikleri süre de 8 kat daha fazladır. Bu oran da yılda 5 milyon hastane gününe tekabül etmektedir. Engellilik prevalansı demografik ve sosyoekonomik faktörlerden de etkilenir. Büyük çocuklar, erkekler, fakir aile çocukları ve tek ebeveyni olan çocukların engelli olma olasılığı daha yüksektir (12). Dolayısıyla kronik hastalıklara ve engelliliğe yönelik sosyal ve sağlık politikaları geliştirilirken sosyoekonomik özelliklerin göz önüne alınması gerekir. Bu hastaların sağlık harcamalarının yanı sıra özel eğitim ve sınıf tekrarlarının yarattığı maliyetleri de dikkate almak gerekmektedir.

Kronik Hastalıkların Etkileri

Çocuklardaki kronik hastalıkların etkileri Uluslararası Fonksiyon, Yetiştirme ve Sağlık Sınıflamasına (ICF) göre sınıflandırılabilir. Bu bağlamda kronik bir hastalığın etkileri biyomedikal, fiziksel, psikolojik ve sosyal alanlar olmak üzere dört başlıkta incelenebilir. Kronik hastalığa bağlı olarak büyümenin geri kalması öz güven eksikliğinde ve

okulda akran zorbalığına yol açabileceği gibi bunların sonucunda depresyon da gelişebilir (16, 17). Bu çocuklarda tipik somatik semptomlar yerine davranış bozuklukları, iritabilite ve haz yitimi görülebilir. Depresif semptomlar, karşılama bozukluğu semptomları tarafından örtülebilir. Bu depresif semptomlar ve sosyal fonksiyon bozuklukları okul-öncesi çağda bile ortaya çıkabilir (18).

Adolesan dönemdeki en büyük sorunlardan biri kimlik sorunudur. Çocuğun bu dönemde çevresi, akranları, okulu ve diğer kişiler ile kurduğu sağlıklı ilişkiler, sağlıklı gelişmesini sağlar. Bu ilişkiler kurulamadığı zaman ise çocuk belirli bir noktada tıkanır. Kronik hastalıklar ve hastane yatışları bu gelişimsel süreçte büyük bir engeldir. İnvazif girişimler, aile, okul ve arkadaşlarından ayrı yaşamak, istediği her şeyi yapamamak ve öz benliğini geliştirememek, duygusal gelişmeyi önler. Zamansız tanınma testleri, ağırlı girişimler ve uykuların bölünmesi bu süreci daha da ağırlaştırır. Hastane ortamında aile dinamikleri ve disiplin süreçleri de sekteye uğrar. Çocuğun kırılan olduğunun düşünülmesi, kırılan çocuk sendromuna yol açabilir ve daha sonra çocuğun bağımsızlık kazanmasını engellediği gibi sağlık kaynaklarının aşırı kullanımı ve aşırı koruyucu ebeveynler ile sonuçlanır (19). Aileler, ağırlar içinde kıvranan veya yaşam umudu azalmış bir çocuğu disipline etmek istemezler. Hastane personeli de bu konuda nasıl davranacağına tam karar veremez. Aslında bu durum çocuğun kendi duyu ve davranışlarını düzeltmesini daha da zorlaştırır. Psikiyatristler çocuğun davranışlarını değiştirmede aileler kadar etkili değillerdir.

Kronik hastalığın cinsine göre her bir hastalıkta yapılması gereken akut ve kronik tıbbi tedaviler, korunma yöntemleri ve tedavilerin komplikasyonlarının düzeltilmesi takip eden hekimin sorumluluğundadır. Bu hastalarda birçok duygusal, davranışsal ve psikiyatrik sorunların ortaya çıktığı görülmektedir. Bu sorunların doğru olarak tanımlanması ve algılanması, ailenin tedavi programına entegrasyonu ile psikopatolojinin çözümü olarak öncelikle esas hastalığın optimal şartlarda takibi önem kazanır (20). Nörobilişsel gelişimin geri kaldığı durumlarda çocuğun kronolojik yaşı ile mental yaşı farklı olabilir. İşlemler, enjeksiyonlar, cerrahiler ve bunlardan kaynaklanan ağrılar sürekli bir endişe hali doğurur ve sonraki ağrı algısı ve nörolojik gelişimi etkiler (21).

Hastanede uzun süre yatmak, tıbbi açıdan gerekli olsa bile hastanın fiziksel ve duygusal çevresini, disiplin düzenini, okul başarısını, aile yaşantısı ve nörobiyolojisini değiştirir. Hastanedeki deneyimler çocukların bilişsel, duygusal, sosyal ve cinsel gelişimlerini de ciddi şekilde etkiler (22). Okul devamsızlığı ve sosyal kısıtlılıklar da buna katkıda bulunur (23). Dolayısıyla bu çocukların hastane ortamlarının mümkün olduğunca normalleştirilmesi büyük önem taşır. Çocuklardan kan alınması, damar yolu açılması, aşılamalar gibi girişimler, sağlık personeli tarafından zararsız olarak, günlük hayatın bir parçası gibi algılanabilir. Ancak uzun süre hastanede yatan çocuklarda, bu tip aşırı girişimlerin sonrasında, posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) ortaya çıkabilir. Kanser hastalığında PTSB'nin %12-35 arasında görülebileceği bildirilmiştir (24). Posttravmatik stres bozukluğunun sonuçları ise, artmış stres, psikiyatrik bozukluklar, tıbbi tedavilere uyum göstermeme ve hayat kalitesinde genel olarak yaşanan düşüş olarak karşımıza çıkar. Bu çocuklarda ailenin verdiği destek son derecede önemlidir. Bu aileler, çocuklar hakkında kararlar alınırken mutlaka işin içinde olmalı ve sağlık personeline yardımcı olmalıdır. Bazı çocukların aileleri, hastalıklardan kendilerini sorumlu tutarak suçluluk duygusu ile kendilerini çocuktan uzakta tutabilirler. Bu konuda da sağlık personelinin ailelere yardımcı olmasında fayda vardır. Her girişimden önce aileler ve çocuk girişim hakkında bilgilendirilmeli ve hazırlanmalıdır. Çocukların hayatında önemli olan doğum günü, mezuniyetler ve özel günler unutulmamalıdır. Psikolog, psikiyatrist ve sosyal hizmet uzmanlarıyla birlikte çalışmak, en az el yıkamak kadar önemli bir tıbbi görevdir. Bu davranışlar, çocuğun girişimler sırasında maruz kalacağı ağrı ve endişeyi de anlamlı derecede azaltır (25).

Kronik hastalıklar, hastalığın kendisine veya yapılan tedavilere bağlı olarak sıklıkla boy kısalığına neden olur. Boy kısalığı ise sosyal ve psikolojik olarak önemli bir dezavantaj kabul edilir ve genellikle bu çocuklar alay konusu olabilirler veya "çocukça" muamele görürler (26). Birçok kronik inflammatuar hastalıkta, otoimmün hastalıklarda ve kanser vakalarında, inflammatuar bağırsak hastalığı, astım, kistik fibroz, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği, sistemik lupus eritematosus ve juvenil artrit vakalarında sıklıkla kortikosteroidler kullanılır. Kortikosteroidler

çocukların kemiklerindeki büyüme kırırdağı üzerine doğrudan etkilidir. Ayrıca böbreklerden kalsiyum kaybına neden olduğu gibi büyüme hormonu sekresyonunu da baskılar (27). Kronik beslenme bozukluğunun eklendiği durumlarda boy kısalığı daha da belirgin hale gelir. Boy kısalığı ile sıklıkla birlikte bulunan bir diğer sorun, obezitedir. Kortikosteroidler ayrıca diyabet, katarakt ve osteoporoz risklerini de artırır.

Kronik hastalığı olan çocukların okul ve iş başarılarının diğerlerine kıyasla daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu çocukların mesleki eğitimleri de zayıftır ve iş yerinde de uzun süreli çalışamazlar. (28). Bu çocuklar birçok komplikasyon ile karşı karşıya olmalarına rağmen bazı durumlardan da korunurlar. Örneğin diyabetli gençlerin madde kullanımı, suça karışma ve sigara içme oranları daha düşüktür (29). Konjenital kalp hastalığı ve romatizmal hastalığı olanlarda depresyon daha sık iken, kistik fibroz hastalarında depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar çok fazla değildir (30, 31) Buna karşılık lupus hastalarında depresyon %30 gibi oldukça yüksek orandadır ve bununla birlikte psikoz, ayniyete, bilişsel bozukluklar ve duygusal sorunlar da çok daha fazla görülür (32). Anne babanın sıkıntıları ve depresyonu, hasta çocukta daha fazla davranış sorunlarına yol açar (33).

Çocuk Hekiminden Erişkin Hekimine Geçiş

Daha önceleri çocukluk çağı hastalıkları olarak tanınan ve yukarıda bahsi geçen birçok hastalığı günümüzde “çocuklukta başlayan erişkin hastalığı” olarak tanımlamak daha doğrudur. Adolesan çağda sağlık ihtiyaçları değiştiği gibi çocuğun davranış şekilleri de değişir. Bu dönemde adolesanların tıbbi tedavileri düzenli uygulama oranları azalır. Özellikle diyabet, AIDS veya organ transplantasyonu olmuş olan adolesanlarda bu durum çok daha belirgindir. Ailelerin çocuğun hastalığına odaklanması ancak cinsel sorunlar, sigara ve madde kullanımı, eğitim, meslek seçimi gibi diğer önemli sorunları göz ardı etmesi de durumu daha ciddi hale getirir. Çocuk küçük iken geçiş süreci genellikle pek akla gelmez veya göz ardı edilir. Genel olarak ebeveynler ve pediatrik hastanın kendisi veya erişkin hekimlerine kıyasla geçiş sürecini daha fazla önemser (34). Hastalar genellikle geçiş süreci fazla önemsemez ve herhangi bir plan yapmaz. Erişkin yaşa

ulaşan bu çocuklar artık yalnızca acil durumlarda sağlık kuruluşuna başvurur hâle gelirler.

Çocuklukta tanı konan kronik hastalıklarda en sorunlu alanlardan biri, çocuk hekiminin takibinden erişkin hekiminin takibine geçiş sürecidir. Tıbbi geçiş süreci, beklenen ve koordine edilen bir süreç olup kronik tıbbi veya psikiyatrik sorunu olan adolesan ve genç yetişkinlerin çocuk merkezli bakımdan erişkin merkezli bakım sistemine geçmeleri olarak tarif edilir. Buradaki amaç, hastanın bakımını aksatmadan kapsamlı ve gelişimine uygun bir tedavi ve bakım sürecini gerçekleştirmektir. Transfer (nakil) ise anlık bir durum olup, yalnızca yeni bir hekime gitmeyi kapsar ve tıbbi geçiş sürecinin yalnızca bir parçası olarak kabul edilir (35). Örneğin pediatrik muayene masası için büyük gelme, gebelik veya intihar girişimi gibi durumlarda erişkin hekimine başvurma sıklığıdır (36). Birçok durumda hastayı takip eden pediatrik hastanın özel durumunu çok iyi bildiğini düşünerek hastaya en iyi yardımı kendisinin yapabileceğini, dolayısıyla yaşı ne olursa olsun hastasını kendisinin tedavi etmesi gerektiğini düşünebilir (37). Diğer yandan erişkin hekimleri de bu hastalıkların çoğunun “pediatrik hastalık” olduğunu düşündükleri için takip ve kabule çok yatkın değillerdir. Hatta, hekim hazırlıklı olsa bile çoğu kez hastaneler veya klinikler hazırlıklı değillerdir. Birçok durumda gerek pediatrik gerekse hastanın ailesi için birbirinden ayrılmak zordur. Pediatrikler genellikle aile merkezli bir bakımı öncelerken erişkin hekimleri ise hasta odaklı bir bakımı öncelerler. Erişkin hekimleri için hastanın otonomisi, üreme ve çalışma güçleri çok daha önemlidir ancak büyüme, gelişme ve aile ikinci sırada gelir (38, 39). Ayrıca erişkin hekimleri, birçok komplikasyonu olan yaşlı hastaların arasında daha az komplikasyona sahip genç hastalara zaman ayırmakta zorlanabilirler. Pediatrikler ise erişkin hekimlerinin bilgi, yetenek ve fleksibilitesinin yeterli olmadığını düşünebilir (40). Tüm bunlardan dolayı bazı durumlarda pediatriklerin kendisi, tıbbi geçiş süreci önündeki en büyük engel olmaktadır. Ayrıca, hasta kaybının meydana getireceği maddi kayıplar da bazı durumlarda önem kazanmaktadır. Aileler de yeni durumda karar alma süreçlerinde artık kendilerinin etkili olamayacaklarına inanırlarsa, tıbbi geçiş sürecini bilinçli bir şekilde baltalayabilirler. Ani bir transfer ise adolesan tarafından bir ceza veya önceki hekimi tarafından reddedilme

olarak algılanabilir (41). Adolesanlar için ise kendilerini uzun süre takip eden sevgili doktorlarından ayrılmak kolay değildir. Erişkin hekimine gidiyor olmak bazı genç erişkinler tarafından komplikasyonlara ve ölüme bir adım daha yaklaşmak gibi algılanabilir ve reddedilebilir (42).

Uygun geçiş zamanı hastanın fiziksel, psikolojik ve duygusal durumuna bağlı olmakla beraber erken dönemlerde geçiş süreci hakkında konuşmak ve hazırlık yapmak uygun olur. 1938 yılında Amerikan Pediatri Akademisi pediatri yaş grubunu 16-18 yaş olarak belirlemiştir. 1972 yılında bu yaş sınırı 21'e yükseltilmiştir. 1990 yılında ise Amerikan Pediatri Akademisi 21 yaş sonrasında da çocukların optimal sağlık kaynağının pediatrik olabileceğine dikkat çekmiştir çünkü kronik hastalıklı çocukların erişkinliğe geçişi uzayabilmektedir (40). Bazı klinikler geçiş için yaş kriteri kullanırken (15-20 yaş arası) bazı klinikler ise okuldaki mezun olma gibi olayları kullanabilmektedir. Birçok klinikte ise geçiş için 16-18 yaş kullanılmaktadır. 15-16 yaş gibi erken dönemde geçiş ise pek fazla önerilmez zira henüz büyüme ve gelişmesini tamamlamamış bu adolesanlarda erişkin hekimleri büyüme ve gelişmeye pek fazla önem vermeyebilir. Genç erişkinlerden beklenebilen sosyal roller arasında; evden ayrılma, evlenme, işe başlama, yeni bir evi yönetme, kendine uygun bir sosyal grup bulma ve bazı sosyal sorumlulukları alma sayılabilir. Kronik hastalığı olan bireyler bu rolleri üstlenmekte çekimser davranabilir ve destek ihtiyacı olabilir. Hastalığın alevlendiği dönemlerde veya sınavların olduğu dönemler gibi stresin arttığı dönemlerde geçiş sürecinin yapılmaması önerilir.

ABD'de konjenital kalp hastalığı bulunan ve yıllık olarak görülmesi gereken 1 milyondan fazla erişkin bulunmasına rağmen bunların ancak dörtte birinin 18 yaş sonrasında görülebildiği bildirilmektedir (43). Hatta erişkin kardiyologların neden olduğu bazı “felaketlerden” de bahsedilmektedir (44). Çocuk büyüdükçe, kendi kararlarını kendisinin verebilmesi için giderek daha fazla sorumluluk verilmelidir. Bunun için küçük çocuklara bile günlük hayatta kendi kararlarını almayı öğretmek ve yardımcı olmak büyük önem taşır. 13 yaşından başlayarak kendi ilaçlarını alma sorumluluğunu üstlenmeleri ve doktorlarına kendilerinin gitmelerinin sağlanması (aileler daha sonra katılabilir) önem taşır. Adolesanın geçiş sürecine hazırlıklı olup olmadığını anlamak için geliştirilmiş bazı check-listler

bulunmaktadır (15). Erişkin hekimine tam olarak geçiş sağlamadan önce en az bir kez ebeveyni ve çocuk hekimi ile birlikte erişkin hekimini ziyaret etmesi, hastane kurallarını öğrenmesi faydalı olur. Erişkin klinikleri, bakım, hizmet ve konfor açısından pediatri kliniklerine eşdeğer olmadığı sürece hastalar tarafından kabul edilmez ve geçiş süreci tamamlanamaz (45).

Geçiş sürecinde, hastanenin alt yapısının da uygun olması önemlidir. Tıbbi kayıtlar ile laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının erişkin hekiminin erişimine açılması gerekir. Bu dönemde her iki grup hekimin de tam olarak hastadan sorumlu olmaması durumunda hastaya farklı tedaviler uygulanabilir, farklı önerilerde bulunulabilir ve hem tıbbi kazalar hem iletişim kazaları yaşanabilir. Aynı hastane içinde kliniklerin yan yana olması bile geçiş sürecinin sorunsuz yaşanacağı anlamına gelmez ve mutlaka uygun girişimlerin yapılmasında fayda vardır.

Geçiş süreci, her hastalık için farklı olmalı ve mümkünse bu hastalar için farklı klinikler oluşturulmalıdır. Diyabet, böbrek hastalıkları, kistik fibroz ve konjenital kalp hastalıkları için yalnızca genç erişkinlerin gideceği farklı klinikler açılmasında fayda vardır. Örneğin diyabet hastası bir genci birçok şişman, yaşlı, düşkün hastanın bulunduğu erişkin diyabet polikliniğine sokmak doğru değildir. Benzer şekilde böbrek hastalarının diyaliz ünitelerinin de gençler ve erişkinler için farklı olmasında fayda vardır. Buna karşılık erişkin kistik fibroz veya hemofili kliniklerinin hemen hepsinde genç erişkinler bulunduğu için ayrı bir klinik açılmasına gerek yoktur.

Sonuç

Pediatrinin ana görevi, çocukların fonksiyonel yeteneklerini en üst düzeye çıkarmak, çocuğun iyi hissetmesini sağlamak, hayat kalitesini yükseltmek ve onları sağlıklı ve üretken birer erişkin olarak yetiştirmektir. Kronik hastalıkları olan erişkinlerin çocuklukta başlayan hastalıklarının düzenli takibi sağlanmalı ve bu hastaların devam eden psikososyal, psikiyatrik, eğitimsel ve mesleki ihtiyaçlarına dikkat edilerek erken dönem girişimleri yapılmalıdır. Disiplinler arası iş birliği sağlanarak çocuklar için en uygun hastane ve aile ortamı oluşturulmalı ve çocukların sağlıklı birer erişkin olmalarına yardımcı olunmalıdır. Bu hastaların yaşamında erişkin kliniklerine geçiş önemli bir dönüm noktasıdır ve uygun bir şekilde tamamlanması gerekir.

Kaynaklar

- 1) Pless IB, Douglas JW. Chronic Illness in Childhood. *Epidemiological and Clinical Characteristics*. *Pediatrics* 1971; 47: 405-414.
- 2) Stein RE, Bauman LJ, Westbrook LE, Coupey SM, Ireys HT: Framework for Identifying in Children Who have Chronic Conditions: The Case for a New Definition. *J Pediatr* 1993; 122: 342-347.
- 3) Van der Lee JH, Mookink LB, Grootenhuis MA vd. Definitions and Measurement of Chronic Health Conditions in Childhood. *JAMA* 2007; 297: 2741-2751w.
- 4) Beebe DW, Ris MD; Armstrong FD vd. Cognitive and Adaptive Outcome in Low Grade Pediatric Cerebellar Astrocytomas: Evidence of Diminished Cognitive and Adaptive Functioning in National Collaborative Research Studies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5198-5204.
- 5) Chadduck WM, Duong DH, Kast JM vd. Pediatric Cerebellar Hemorrhages. *Child's Nerv Syst* 1995; 11: 579-583.
- 6) Agha A, Thompson CJ. Anterior Pituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 481-488.
- 7) Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC vd. Ischemic Stroke in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 153-177.
- 8) Mulhern RK; Merchant TE, Fajjar A vd. Late Neurocognitive Sequela in Survivors of Brain Tumors in Childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5: 399-408.
- 9) Reddick WE, Russell JM, Glass JO vd. Subtle White Matter Volume Differences in Children Treated for Medulloblastoma with Conventional or Reduced Dose Craniospinal Irradiation. *Mag Reson Imaging* 2000; 18: 787-793.
- 10) Newacheck PW, Rising JP, Kim SE. Children at Risk for Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2006; 118: 334-342.
- 11) Newacheck P, McManus M. Financing Health Care for Disabled Children *Pediatrics* 1988; 81: 385-394.
- 12) Newacheck PW, Halfon N. Prevalence and Impact of Disabling Chronic Conditions in Childhood. *Am J Public Health* 1998; 88: 610-617.
- 13) Adams PF, Marano MA. Current Estimates from the National Health Interview Survey. *Vital Health Stat* 1994; no. 193.
- 14) Gortmaker S, Sappenfield W. Chronic Childhood Disorders: Prevalence and Impact. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 3-18.
- 15) Callahan ST, Feinstein R, Keenan P. Transition from Pediatrics to Adult Oriented Health Care: A Challenge for Patients with Chronic Disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 310-316.
- 16) Bregnballe V, Thastum M, Schiotz PO. Psychosocial Problems in Children with Cystic Fibrosis. *Acta Pediatr* 2007; 96: 58-61.
- 17) Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP vd. The Association between Depression, Lung Function and Health Related Quality of Life among Adults with Cystic Fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1: 231-237.
- 18) Curtis CE, Luby JL. Depression and Social Functioning among Preschool Children with Chronic Medical Conditions. *J Pediatr* 2008; 153: 4078-413.
- 19) Thomasgard M, Metz WP. The Vulnerable Child Syndrome Revisited *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16: 47-53.
- 20) Turkel S, Pao M. Late Consequences of Pediatric Chronic Illness. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 819-835.
- 21) Fitzgerald M, Beggs S. The Neurobiology of Pain: Developmental Aspects. *Neuroscientist* 2001; 7: 246-157.
- 22) Pao M, Ballard ED, Rosenstein DL: Growing up in the Hospital. *JAMA* 2007; 297: 2751-2755.
- 23) Armstrong FD. Neurodevelopment and Chronic Illness: Mechanisms of Disease and Treatment. *Mental Retard Dev Disab Res Rev* 2006; 112: 168-173.

24) Stuber ML; Shemesh E. Post Traumatic Stress Response to Life Threatening Illnesses in Children and their Parents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15: 597-609.

25) Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S. Psychological Interventions for Needle Related Procedural Pain and Distress in Children and Adolescents. *Cochrane Databases Syst Rev* 2006; 4: CD005719.

26) Voss LD. Short Normal Stature and Psychosocial Disadvantage: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 701-711.

27) Mushtaq T, Ahmed SF. The Impact of Corticosteroids on Growth and Bone Health *Arch Dis Childhood* 2002; 87: 83-96.

28) Aris RM; Renner JB, Winders AD vd. Increased Rate of Fractures and Severe Kyphosis: Sequelae of Living into Adulthood with Cystic Fibrosis. *Ann Int Med* 1998; 128: 186-193.

29) Jacoson AM, Hauser ST, Willett JB vd. Psychological Adjustment to IDDM: 10 Year Follow-up of an Onset Cohort of Child and Adolescent Patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 811-818.

30) Lip GYH, Lane DA, Millane TA, Tayebjee MH: Psychological Interventions for Depression in Adolescent and Adult Congenital Heart Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD004394.

31) von Weiss RT; Rapoport MA, Varni JW vd. Daily Hassles and Social Support as Predictors of Adjustment in Children with Pediatric Rheumatic Disease. *J Pediatr Psychol* 2002; 27: 155-165.

32) Denberg SD, Carbotte RM; Denburg JA. Psychological Aspects of Systemic Lupus Erythematosus: Cognitive Function, Mood and Self Report. *J Rheumatol* 1997; 24: 998-1003.

33) Frank RG, Hagglund KH, Schopp LH vd. Disease and Family Contributors to Adaptation in Juvenile Rheumatoid Arthritis and Juvenile Diabetes. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 166-176.

34) Schonilow DV, Fiel SB *Life beyond Pediatrics: Transition of Chronically Ill Adolescents from Pediatrics to Adult Health Care Systems*. *Med Clin NA* 1990; 74: 1113-1120.

35) Ansell BM, Chamberlain MA. Children with Chronic Arthritis: The Management of Transition to Adulthood. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 363-373.

36) Sawyer S, Blair S, Bowes G. Chronic Illness in Adolescents: Transfer or Transition to Adult Services? *J Pediatr Child Health* 1997; 33: 88-90.

37) Johnson CP. Transition into adulthood. *Pediatr Ann* 1995; 24: 268-273.

38) Rosen DS. Transition from Pediatric to Adult Oriented Health Care for the Adolescent with Chronic Illness or Disability. *Adolesc Med State Art Rev* 1994; 5: 241-248.

39) Viner R. Effective Transition from Pediatrics to Adult Services. *Hosp Med* 2000; 61: 341-343.

40) Schidlow D, Fiel S. *Life beyond Pediatrics. Transition of Chronically Ill Adolescents from Pediatric to Adult Health Care Systems*. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1113-20.

41) Viner R. Transition from Pediatric to Adult Care. Bridging the Gaps or Passing the Buck? *Arch Dis Child* 1999; 81: 271-275.

42) Viner R. Barriers and Good Practice in Transition from Paediatric to Adult Care. *J R Soc Med* 2001; 94: Suppl 40: 2-4.

43) Summerville J. Near Misses and Disasters in the Treatment of Grown up Congenital Heart Patients. *J R Soc Med* 1997; 90: 124-127.

44) Reid GJ, Irvine MJ, McCrindle BW vd. Prevalence and Correlates of Successful Transfer from Pediatric to Adult Care among a Cohort of Young Adults with Complex Congenital Heart Defects. *Pediatr* 2004; 113: 197-205.

45) Rosen D. Transition to Adult Health Care for Adolescent and Young Adults with Cancer. *Cancer* 1993; 71: 3411-14.

Kronik hastalıklarda ilaç yönetimi

Prof. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. 1991 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. Aynı yıl Van Kapalı Cezaevine tabip olarak atandı. 1993'te Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık-Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı tabip kadrosuna naklen geçti. Van Türk Musiki Derneğini kurdu. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümünün kuruluşunda görev aldı. 1998'de farmakoloji ve toksikoloji doktorasının ardından Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde göreve başladı. 2008 yılında Sağlık Bakanlığına İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti. 2011'de tıbbi farmakoloji alanında doçent unvanını aldı. Çalışmalarına İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Müdürü ve Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi olarak devam etmektedir.

Sağlık hizmetlerinde görülen gelişmeler ve iyileşmelerle birlikte ortalama insan ömrü uzamış olup özellikle kronik hastalıklarda ve yaşlılıkta görülen hastalıklarda süre ve çeşitlilik yönünden göreceli de olsa kısmen bir artış meydana gelmiştir. Bu durum hastalar, sağlık meslek mensupları ve sağlık kurum ve kuruluşları arasındaki ilişkilerin süresini ve niteliğini etkilemiş, dolayısı ile sosyal güvenlik kurumlarının politikaları da bundan payını almıştır. Özellikle kronik hastalıklar ile yaşlılıkta görülen hastalıklara bağlı olarak yaşlı bakımı, evde bakım hizmetleri, hospis hizmetleri, geriatri, farmakoekonomi, farmakovijilans, akılcı ilaç kullanımı gibi alanlar ile çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) ve ilaç kullanımına uyuncu (compliance) gibi durumlar daha fazla görünür olmaya başlamıştır. Kronik hastalıklar gelişmiş ülkelerde veya gelişmekte olan ülkelerde ölüm sebeplerinin başında yer alan, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, temelinde birden fazla risk faktörünü barındıran, genel itibarıyla komplike bir seyre sahip olup yavaş ilerleyen, üç ay veya üç aydan daha fazla sürebilen ve ülkelerin sağlık giderlerinin yaklaşık olarak %60-80 kadarına mal olan hastalıklar olarak tanımlanabilir (1). Bu durum kronik hastalıklarda hastalığın yönetimi, dolayısı ile ilaçla tedavinin yönetimi gibi konuları ön plana taşımaktadır.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de 22 milyon kişi hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve koroner kalp hastalığı gibi kronik has-

talıklardan biri veya birkaçına sahiptir (2). Ölüm nedenleri arasında kalp ve damar hastalıkları %42, kanserler %21 oranı ile başı çekmektedirler (3). Bu sayılar halk sağlığı hizmetleri ve sağlık giderleri yönünden kronik hastalıkların önemini göstermesi yanında bu hastalıklardan korunma ve tedavi konusunun da ciddiyetini ihbar etmektedir. Kronik hastalıklardan korunma konusunda erken tanı amacıyla tarama testlerinin yaptırılması, sigaranın bırakılması, vücut ağırlığının normal sınırlar içine çekilebilmesi için gereğinde kilo verilmesi, beslenmede kırmızı etin azaltılıp meyve ve sebzelerin artırılması, tuzun azaltılması, yemeklerde sıvı yağ kullanılması ve günlük fiziksel aktivite yapılması gibi hususların öneminden bahsedilebilir. Kronik hastalıkların ilaçla tedavisinde ise tedavinin zamanında ve yeterli bir şekilde yapılabilmesi, ayrıca uzun süreli ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek ilaç yan etkilerinin ve organ hasarlarının en aza indirilebilmesi için yapılacak her şey kronik hastalıklarda ilaç yönetimi olarak adlandırılabilir. İlaç yönetimine geçmeden önce hastalık yönetimi kavramının içinin doldurulmasına ihtiyaç vardır. Buna göre hastalık yönetimi için gereklilikler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Hastalığa multidisipliner bir yaklaşım
- Entegre sağlık hizmeti sunumu
- Hasta bakımının sürekliliğinin sağlanması
- Hastaların hastalıkları konusunda eğitilmesi ve bunun sonucu olarak hastalığın hasta tarafından yönetimi
- Kanıta dayalı rehberlerin hazırlanması ve tedavide bu rehberlere uyulması

- Sağlık hizmetlerinde ve tedavide kalitenin iyileştirilmesi hususunda sürekliliğin sağlanması (1)

Kronik hastalıklarda ilaç yönetimi farmakoloji, toksikoloji, farmakoekonomi, farmakovijilans, akılcı ilaç kullanımı, farmakoterapi gibi pek çok alanla irtibatlı olup bu yönetimi başarılı bir şekilde yapabilmek için aşağıdaki hususların dikkate alınması gerekir (4):

- Hastaların genetik yapısı, yaşı, cinsiyeti, hastalık durumu ve bedensel işlevleri yönünden tanımlanması
- Hastaların entellektüel yetenek, bireysel alışkanlıklar, mahremiyet, anksiyete, depresyon, korku ve heyecan gibi psikolojik faktörler yönünden tanımlanması ve takibi
- Hastaların kültür, inanç, ahlâkî değerler, üstlendiği rol, statü, ilişkiler, ait olduğu sosyal grup gibi faktörlerinin tanımlanması
- Hastaların içinde yaşadığı çevreye ait faktörlerin (hava kirliliği, ilaçların saklandığı ortam gibi) tespit edilmesi
- Hastaların ekonomik durumunun ve sosyal güvencesinin olup olmadığının tespit edilmesi
- Hasta-hekim ilişkisi yanında hasta-hemşire ve hasta-eczacı ilişkisinin doğru ve yeterli bir şekilde sağlanması
- Hasta-laboratuvar ilişkisinin özellikle lityum, valproik asit, fenitoin, kalp glikozidleri, varfarin gibi güvenlik indeksi düşük ve belirli aralarla kan-ilaç düzeyinin ölçülmesi gereken ilaçlar yönünden sağlanması
- Kronik ilaç kullanımına bağlı istenmeyen ve beklenmeyen etkilerin belirlenebilmesi ve zamanında önlem alınabilmesi için farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi

- İlaça zamanında ve uygun maliyetle erişimin sağlanması
- İlaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-besin etkileşimleri yönünden hastaların bilgilendirilmesi ve takip edilmesi
- İlacın uygun olmayan kullanımları hususunda (polifarmasi, ilaç suistimali, klinik rehberlerle uyumlu olmayan ilaç kullanımı, pazara yeni sunulmuş ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranma) hastaların bilgilendirilmesi ve takip edilmesi
- Akılcı ilaç kullanımı ilkelerine uyulması
- İlaç klinik araştırmaları sonuçlarının takip edilmesi suretiyle tedavide yeni bir ilaca erişim, daha düşük dozda ilaç uygulama imkanı yeni bir farmasötik form, daha farklı bir popülasyona erişim, yan etkisi daha düşük ilaç, daha düşük maliyetli ilaca erişim gibi imkanların gözden geçirilerek uygun olanların hastalara sunulması
- İlaçlara karşı tolerans gelişmesi, ilaçların dönüşümlü olarak kullanılması ve ilaç tatili gibi hususların tedavide göz önünde bulundurulması ve hastanın bu konuda takip edilmesi
- Tıbbi farmakolog ile iş birliği yapılması sonucu tedavinin farmakoterapi ilkelerine göre düzenlenmesi

Yukarıda sayılan maddelerin her biri üzerinden ayrı ayrı geçerek konuyu daha açık bir hale getirmek mümkündür. Ancak derginin sayfa sınırları aşılacağından dolayı ilaç yönetimi hususunda bazı maddeler üzerinde kısaca durulmuştur:

Polifarmasi, kronik ilaç kullanımında önemli bir durum olup hastanın ihtiyacından daha fazla sayıda ilaç çeşidini (bazı kaynaklarda reçetede en az dört ilaç, bazı kaynaklarda ise en az beş ilaç bulunması) kullanması şeklinde tanımlanabilir (5). Polifarmasi sonucu ilaç-ilaç etkileşimleri, hastanın ilaç kullanımında uyuncu sorunu yaşaması, ilaçların yanlış kullanımı, ilaç yan etkilerinin daha sık görülmesi gibi durumların sıklığı artmaktadır.

En az iki farklı ilaç birlikte veya birbirine yakın zamanlarda alındıklarında ilaç-ilaç etkileşimi durumu ortaya çıkabilmektedir. Bu durum hekimin tedavisini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Örneğin statinler ile gemfibrozil, siklosporin veya nikotinik asit birlikte alındığında miyozit ve miyopati riski artmakta (5, 6); beta blokerler ile digoksin, verapamil veya diltiazem birlikte kullanıldığında kalpteki sinirsel iletide depresyon, bradikardi, kalp üzerinde negatif inotrop etki meydana gelebilmektedir.



Kronik hastalıklarda ilaç yönetimi uygulamasından beklenen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- İlaç tedavisine uyuncun (hastanın ilaçlar hakkında hekimin tavsiyelerine uyma isteği ve uyma derecesinin) sağlanması (7)
- Hastanın hastalığının seyrini takip edebilmesi
- Önlenebilir ilaç yan etkilerinin sayı ve şiddet yönünden azaltılması
- İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimlerinin önlenmesi veya azaltılması
- Hastanın hekim ve laboratuvar kontrollerini takip edebilmesi
- Kronik ilaç kullanımına bağlı organ hasarı gelişmesinin önlenmesi veya sayısının ve şiddetinin mümkün olduğunca azaltılması
- İlaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması
- İlaçlara karşı tolerans gelişiminin önlenmesi veya azaltılması, bu yolla tolerans nedeniyle tedavinin aksamasının önlenmesi
- Bitkisel ürünler veya gıda takviyesi kullanmadan önce hekime danışma alışkanlığının kazandırılması
- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarından (GETAT) yararlanma hususunda hastanın hekimle birlikte karar vermesinin sağlanması
- Gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi sonucu tedavi maliyetlerinin düşürülmesi

Kronik hastalıkların yönetiminde ve ilaçla tedavisinde bazı problemlerle karşılaşabilmektedir. Bu problemlerden sıkça görülenler şöylece sıralanabilir:

- Hizmet sunumunun tek bir merkezden yapılamaması
- Tedavide ve bakım hizmetlerinde sürekliliğin sağlanamaması
- Sağlık hizmetlerine veya hastaya

erişimde güçlük

- Tedavinin etkisizliği ve/veya verimsizliği
- Hastaların tedaviye bağlı güvenlik sorunları
- Tedavinin maliyeti
- Hasta, sağlık meslek mensubu ve tedavi kurum ve kuruluşlarının koordinasyonunda görülen eksiklikler (8).

Sağlık kurum ve kuruluşlarının kronik hastalıklarda ilaç yönetimi konusu üzerinde ciddi olarak durmaları ve konunun gereklerini sıkı bir şekilde yerine getirmeleri suretiyle hastaların tedaviden dolayı göreceği olumsuzlukların azalacağı, tedavilerin etkililiğinin artacağı ve sosyal güvenlik kurumlarının tedaviye bağlı mali yükünün kayda değer oranda düşeceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1) Akalın HE, Kronik Hastalıklarda Güncel yaklaşımlar http://saglikpolitikaları.omegacro.com/wp-content/uploads/2014/12/Kronik_Hastalıklar_Guncel.pdf (Erişim Tarihi: 05.05.2019).

2) T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Kronik Hastalıklar Raporu" 16 Şubat 2006.

3) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara, 2013.

4) Kaya H, Turan N, Çulha Y, Özdemir Aydın G, Yaşlı Bireylerde İlaç Yönetiminde Hemşirenin Rolü, G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN 2018;4(2):120-126.

5) Yıldırım AB, Kılınç AY, Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi, Türk Kardiyol Dem Arş. 2017;45 Suppl 5: 17-21.

6) Ertaş FS, Yaşam boyu tedavi perspektifinde statinler, Türk Kardiyol Dem Arş. 2009;37 Suppl 2:29-36.

7) Kayaalp SO, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. Baskı, Ankara 2012, 1. Cilt, s: 103.

8) Boulton, Karm and Groves, Improving chronic care, The Permanente Journal, Winter 2008, 12 (1):50-54.

Kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde aşılar

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında viroloji bilim doktoru, 2005 yılında klinik mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Dr. Altındış, Mayıs 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atanmış, Haziran 2013'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçmiş olup halen Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıkları görevlerini yürütmektedir.

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında İkizdere'de (Rize) doğdu. Tulumpinar Köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu, Rize Lisesi ve İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (1984). Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlığını İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yaptı. 1994'te doçent, 2000'de profesör oldu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliğinden 2016'da emekli oldu. 2009-2013'te Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Üyeliği, 2011-2015'te Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği ve başkan vekilliği yapmıştır. Sağlık Bakanlığı Ulusal Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Kurulu ile Bağışıklama Danışma Kurulu üyesidir. Öncelikli uğraş alanları hastane enfeksiyonları, enfeksiyöz ishaller, enfeksiyon hastalıkları laboratuvar tanısı ile yükseköğretimde kalite ve akreditasyondur. Dr. Öztürk, hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Üniversite Kalite Koordinatörüdür.

Aşılar, bulaşıcı hastalıklardan korunmada hâlâ en yararlı/gerekli araç olmaya devam etmektedir. Aşılama, hedef hastalıkları tamamen ortadan kaldırma konusunda ciddi bir geçmişe sahiptir. Örneğin çiçek hastalığı, çocuk felci ve difteri gibi. Benzer şekilde kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde de aşılar kullanılabilmektedir. Akılcı aşı tasarımının, kronik hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini hedeflemesi ve hastalıkları en aza indirmek için kullanılması, insanlığın modern çağda "yeni zararlıların" tehdidini kontrol etmesine yardımcı olacaktır. Önemli olan nokta, aşılamanın insan vücudundan ayrı, farklı bir hedefi olması ve böylece mikrobun konağa zarar vermeden imha edilmesini sağlamasıdır. Aşının diğer önlemlerden ayıran bir diğer özelliği de memeli vücudunun güçlü immün sistem desteği ile nedeni ile kazanılmış bağışıklığa dayanmasıdır.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, dünyanın her yerinde toplum sağlığını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu

olmuştur. Makul olmayan beslenme/diyet, fiziksel aktivite eksikliği, sigara-alkol ve diğer zararlı alışkanlıklar ve bazı bulaşıcı hastalıklar kronik hastalıklar ve bunların ciddi sonuçlarının birçoğu ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Diyabet, kalp hastalığı ve akciğer hastalıkları gibi önceden var olan kronik bulaşıcı olmayan hastalıkları olan insanlarda grip, zatürree ve diğer bulaşıcı hastalıklar gibi enfektif hastalıkların riski de artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, hedeflenen aşı/aşılama yoluyla, karaciğer kanseri, rahim ağzı kanserinin etkili bir şekilde önlenebileceğini, grip veya zatürree aşısının, çeşitli kronik hastalıklarla (kalp hastalığı, akciğer hastalığı ve diyabet vb.) ilgili olarak hastaneye yatış veya ölüm ve dolayısı ile hastaneye yatış masraflarının azaltılmasıyla ilgili olduğunu doğrulamıştır. Örneğin, yaşlı insanları (> 65 yaş) gribe karşı aşılamak, hastane yatışlarını, kalp hastalığı, akciğer hastalığı ve diyabet gibi bazı kronik durumların değişik olumsuz etkilerini etkisini azaltabilir. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bazı profesyonel kuruluşlar, kronik hastalık için de hastaların aşılanması konusunda önerilerde bulunmaktadır.

Bulaşıcı faktörleri hedef alan programlar ayrıca kronik hastalıkların önlenmesi ve kontrolünün önemli bir yönüdür, bu nedenle gelecekte ilgili araştırmaların güçlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Hipertansiyona Karşı Aşılama

Hipertansiyon, kalp krizi ve inme (felç) gibi potansiyel olarak ölümcül sonuçları olan kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Anjiyotensin II gibi kan basıncının temel düzenleyicilerini (regülatörlerini) hedef alan uzun ömürlü antikorların uyarılmasını amaçlayan aktif aşılama, hipertansiyon tedavisinde ve kliniğinin muhtemel daha ciddi sonuçlarının en aza indirilmesi için alternatif bir yaklaşım sunar. İmmünoterapi ayrıca organizma ile uyumluluk ve sabahları basınç dalgalanması konularını da ele alma potansiyeline sahiptir. Yılda birkaç enjeksiyondan oluşan bir immünizasyon rejimi, tedaviyi oldukça basitleştirecek ve böylece tedaviden daha yüksek başarı elde edilecektir. Ayrıca aşılama, antikor seviyeleri herhangi bir 24 saatlik bir süre boyunca sabit kaldığından ve sabahın erken saatlerinde kalanlar, günün geri



kalanındakinden farklı olmayacağından aşılama, sabah basınç dalgalanmasının kontrolünü artırabilir. Bu yaklaşımın bir başka avantajı, angiotensin II'nin milyonlarca hipertansif hastada farmasötik müdahale ile kronik olarak bloke edilmiş olmasıdır. Angiotensin I ve II, sırasıyla 10 ve 8 aminoasidin küçük çözünür peptidleridir ve bu nedenle immün komplekslerin oluşmasına izin vermez. Bu peptidlerin her ikisi de aşılar için hedef seçilmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (DM) pankreastan insülin salgılayan beta hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarı nedeniyle insülin sekresyonunda veya aktivitesindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen genetik kökenli; klinik, metabolik ve endokrinolojik açılardan heterojen olan kronik hiperglisemiyle karakterize metabolik hastalıktır. Patogenezinde; genetik yatkınlığı olan kişilerde önceden öngörülemeyen bir zamanda tetikleyici çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu otoimmün olayda hücreli mi yoksa humoral immün mekanizmaların mı rol aldığı tam olarak kesin değildir, ancak günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda daha çok hücreli immünitinin rol oynadığı görüşünde birleşilmektedir. BCG, 1908 yılında, Fransa'da Calmette ve Guérin tarafından bulunan tüberkülozdan korunma amacıyla uygulanan bir aşıdır. İnsanda ilk uygulama tarihi olan 1921'den beri zaman zaman karalanmış, zaman zaman da "itibarı iade" edilmiştir. Bacille-Calmette-Guérin (BCG) aşısının immünite üzerine olan etkisinden dolayı, tip 1 DM gelişimine karşı koruyucu etkisi üzerine olan çalışmalar vardır.

Tip 1 DM'un remisyona girmesi ve insülitisin önlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda varılan ortak sonuç; tip 1 DM'un erken döneminde ve birden fazla dozda BCG aşısının verilmesiyle insülitisin önleildiği ve klinik remisyona ulaşıldığı şeklindedir. BCG'nin bunu nasıl yaptığı tam olarak bilinmemekle beraber bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Temel mekanizma BCG'nin bazı suprese edici hücrelerin rejenerasyonunu gerçekleştirerek yaptığıdır, bunların da makrofajlar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BCG'nin Th1/Th2 oranını yıkıcı olmayan ve IL4 salgılayan yardımcı T2 lenfosit (Th2) yönünde artırdığı, bu sonucunda diabet patogenezine karşı etkili olduğu düşünülmektedir.

BCG aşısı aynı zamanda tüberküloz hastalığının önlenmesinde kullanılmaktadır. BCG, tüberküloz basiliinin bütün yapısal özelliklerini taşıyan, ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir *M. bovis* suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır. Virulan basilin oluşturduğu enfeksiyondaki gibi T lenfositleri ve makrofajları aktive ederek tüberküloza karşı savunmada immün yanıt mekanizmasını geliştirir. BCG aşısı yapılan kişiler dışarıdan basil alabilirler yani ekzojen reinfeksiyona açıktırlar. Fakat dışarıdan alınan virulan basiller de aşının oluşturduğu immün yanıtı uyarak bu basilleri akciğerlerde sınırlar. Çocukluk çağı tüberkülozu, toplumda tüberküloz enfeksiyonunun yayılmasının sürdüğünü gösterir. Bu yüzden çocuk yaşta bir tüberküloz hastası tanıldığında, erişkin kaynak olgu mutlaka aranmalıdır. Erişkin bir tüberküloz hastası için temaslı taraması yapılırken çocuklar özellikle değerlendirilmelidir. Çünkü yaş küçüldükçe, enfeksiyondan

Mikroorganizmaların neden olabileceği birçok kronik hastalık için farklı aşılama stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar iki temel tipte sınıflandırılabilir: biri, birincil akut enfeksiyonu önleyen ve ikincisi kalıcı enfeksiyonu tedavi eden. Aşı gelişimi, akut enfeksiyonun önlenmesinin ölçülen sonuç olacağı klinik etkinlik denemesine kadar basit ve kolay olacaktır.



Değişik aşılar, kanser dahil kronik hastalıkların tedavisine karşı umut vermektedir ama daha kat edilecek çok yolun olduğu açıktır. Elbette bir hastalığı önlemenin, tedavi etmekten her zaman daha kolay ve daha güvenli olduğunu daima hatırd tutarak koruyucu aşıların özenle uygulanmasına gayret edilmelidir.

hastalık daha fazla gelişir (adolesan %15, 1-5 yaş arası %24, 1 yaş altı %43) ve tüberkülozun miliyer ve menenjit tüberküloz gibi ağır formları çocuklarda daha fazladır. BCG aşısı yapılanlarda, özellikle 0-1 yaş grubunda milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit gibi ağır formlar çok seyrek görülmektedir. Ayrıca tüberküloz menenjit gelişen çocuklarda hastalığın ağır seyretmemesinde ve tedaviye iyi yanıt alınmasında BCG aşısının rolü vurgulanmaktadır.

Enfeksiyöz Bir Ajanla İlişkili Kronik Hastalıkları Önlemek için Aşılama Stratejileri

Mikroorganizmaların neden olabileceği birçok kronik hastalık için farklı aşılama stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar iki temel tipte sınıflandırılabilir:

biri, birincil akut enfeksiyonu önleyen ve ikincisi kalıcı enfeksiyonu tedavi eden. Aşı gelişimi, akut enfeksiyonun önlenmesinin ölçülen sonuç olacağı klinik etkinlik denemesine kadar basit ve kolay olacaktır. Böylece, bir kronik hastalığın patogenezi hakkında endişelenmenize gerek kalmayacaktır. Bu yaklaşımın başarısı gerçekten de hepatit B aşısında gözlenmektedir (bebeklik döneminde aşılamadan sonraki 10 yıl içinde toplumda kronik hepatit ve karaciğer kanseri gelişmesindeki azalma gösterilmiştir). Yüksek bir kapsama oranına ulaşan etkili bir aşılama programının, enfeksiyöz ajanın bulaşma zincirini kırması ve dolayısıyla programın genel etkisini daha da arttırması için sürü bağışıklığına (herd immunity; toplum bağışıklığı) yol açması da muhtemeldir. Bu tip aşılama, enfeksiyonun ajanla bağlantısını kurup mevcut aşısı varsa, örneğin çocuklarda diyabet gibi, yaşamın nispeten erken döneminde kronik hastalığa yol açan enfeksiyonların önlenmesinde çok çekici görünmektedir.

Kronik Hastalıkların Tedavisinde Aşılar

Geleneksel aşılar hastalıklara karşı koruma amaçlı kullanılırken yeni bir bakış açısıyla aşıların hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi konusunda araştırmalar devam etmektedir. Aşıların tedavi amacıyla kullanılması konusundaki ilk deneme 1960'larda cilt kanseri için geliştirilmişti. Konuyla ilgili uzun yıllar bir gelişme olmamakla birlikte son yıllarda konu tekrar gündeme girmiştir. Kronik hastalıklara karşı aşılamada risk faktörü olarak ana moleküller hedef alınmakta ve böylece ilişkili hastalıkların gelişiminin

önlenmesi ve/veya tedavisinin sağlanması tasarlanmaktadır. HIV enfeksiyonu, HSV enfeksiyonları, HPV enfeksiyonları, hepatit B ve C enfeksiyonları, obezite, Alzheimer hastalığı, Kanser, nikotin bağımlılığı gibi değişik kronik hastalıkların/durumların tedavisinde yararlı olabilecek aşılar üzerinde çalışmalar yapılmakta veya planlanmaktadır. Kronik hastalıklarda rolü olan "self" antijenlere karşı terapötik antikor tepkilerini ortaya çıkaracak aşılar bir tedavi aracı olabilir. Tedavi edici aşıların, bağışıklık sisteminin bir hastalığa vereceği tepkiyi artırarak işe yarayacağı tasarlanmaktadır. Terapötik aşılar, bağışıklık sistemini bir virüsü veya kanserli bir hücreyi tanımaya zorlayarak yardımcı olur. Bu amaçla kullanılan değişik aşı adayları için birkaç örnek: 1) antijen aşıları: spesifik kanser antijenleri, 2) DNA aşıları, 3. tümör hücresi aşıları (ameliyatla çıkarılan otolog veya allojenik kanser dokularından elde edilen aşılar)

HIV terapötik aşı çalışmaları: HIV enfeksiyonundan korunmada kullanıma giren henüz etkili bir aşı mevcut değildir. Araştırmacılar, öldürülen HIV suşlarının yüklendiği dendritik hücreleri kullanarak etkili bir bağışıklık tepkisi tetikleyebilmiştir. Aşı enjekte edilen gönüllü HIV enfekte kişilerin kandaki virüs miktarı %80 oranında düşmüştür. Bir yıl sonra %44 ünde düşüş devam etmekteydi.

Alzheimer hastalığı: Alzheimer hastalığı için yapılan deneysel bir aşı, bağışıklık sisteminin hastalıkta kilit rol oynayan bir proteine saldırmasına yardımcı olup, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmeyi sağlayan aşı adayı ile ilgili bazı yan etkiler nedeniyle çalışmalara devam edilmemiştir. Son yıllarda amiloid kodlayan DNA



aşılarının amiloid plaklarını serebral korteksten temizlediği bulgularının elde edildiği çalışmalar mevcuttur.

Kanser aşıları: Meme kanseri, kolorektal kanser, böbrek kanseri, lösemi, akciğer kanseri, lenfoma, melanom, yumurtalık kanseri, prostat kanseri ve pankreas kanseri için aşı geliştirilme çalışmaları devam etmektedir. Dendritik bir aşının prostat kanserinde yaşamı uzattığı gösterilmiştir. Serviks kanseri etkeni HPV'ye karşı koruma amaçlı aşılardan dışında enfeksiyon devamı ve transformasyon için gerekli proteinlere (E2/E6/E7) karşı bağışıklık cevabına dayalı tedavi edici aşı çalışmaları devam etmektedir.

Hipertansiyon ve Tip II Diabetes Mellitus: Anjiyotensin II veya interlökin-1 β 'ye karşı antikorları uyarmak için tasarlanmış virüs benzeri iki partikül (VLP) bazlı (rekombinant olarak eksprese edilmiş, 25-100 nm çapında, ikozahedron formunda supramoleküler yapılar) aşı geliştirme çalışmaları ile sırasıyla hipertansiyon ve tip II diyabetin potansiyel bir tedavisinin sağlanması hedeflenmektedir. Anjiyotensin II'ye karşı immünizasyonun, hipertansif hastalarda kan basıncında önemli ölçüde azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, oluşan antikor miktarlarına ek olarak antikorların kalitesini de (uygun afinite de uyarlama) dikkate almak gerekir.

Sigar (nikotin) bağımlılığı: Sigara bağımlılığına karşı dünya genelinde alınmaya çalışılan bütün önlemlere rağmen sigara içilmesinin önüne geçilememiştir ve başta akciğer kanseri olmak üzere sigaranın neden olduğu zararlar halk sağlığını tehdit etmeye devam etmekte-

dir. Aşılama bu konuda da denenmiştir. Anti-nikotin antikorlarını indükleyen aktif aşılar çalışmaları söz konusudur. Nikotine, karşı antikorları uyarmak için tasarlanmış virüs benzeri partikül (VLP) bazlı (rekombinant olarak eksprese edilmiş) aşı geliştirme çalışmaları ile sigara bağımlılığının potansiyel bir tedavisinin sağlanması hedeflenmektedir.

Anti-nikotin antikorları, kandaki nikotini tecrit (sekestre) eder. Nikotin-antikor kompleksi, kan-beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyüktür. Sonuç olarak beyine nikotin akışı değiştirilir. Sonuçta sigara bağımlılığının sigarayı bırakanlarda nüksetmesi önlenmeye çalışılır. Mevcut veriler, nikotine karşı bir aşının, yeterince yüksek anti-nikotin antikor seviyeleri elde edildiğinde insanlarda sigarayı bırakma konusunda etkili olabileceğini göstermektedir. Sigara içenlerin çoğunluğunda yeterli kalite ve miktarda antikor üretmenin zorluğu aşılanabilirse başarı sağlama potansiyeli vardır. Değişik aşılardan, kanser dahil kronik hastalıkların tedavisine karşı umut vermektedir ama daha kat edilecek çok yolun olduğu açıktır. Elbette bir hastalığı önlemenin, tedavi etmekten her zaman daha kolay ve daha güvenli olduğunu daima hatırla tutarak koruyucu aşılardan özenle uygulanmasına gayret edilmelidir.

Kaynaklar

- Allen HF, Klingensmith GJ, Jensen P., Effect of BCG Vaccination on New-onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(10):1703-1707
- Bachmann MF, Jennings GT., *Therapeutic Vaccines for Chronic Diseases: Successes and Technical Challenges*. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2011 Ekim 12; 366 (1579): 2815-2822.
- Becker DJ., Weber B., *Tip 1 Diabetes Mellitus in Clinical Pediatric Endocrinology 4*. Baskı Brook C.

Editorial Offices Australia 1995; 616-677

Chackerian B, Fietze KM, *Moving towards a New Class of Vaccines for Non-infectious Chronic Diseases, Expert Review of Vaccines*, 2016; 15:5, 561-563

European Patients' Forum. *Vaccination and Patients with Chronic Conditions*, <http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/vaccination/resources/background-report---vaccination-and-patients-with-chronic-conditions.pdf> (Erişim Tarihi, 23 Mayıs 2019)

Griffin M. *Treating Disease With Vaccines*, <https://www.webmd.com/vaccines/features/treating-disease-with-vaccines#1> (Erişim Tarihi, 23 Mayıs 2019)

Igiertseme JU, Kara CM, Caldwell HD. *Chlamydia Vaccines: Strategies and Status*. *Biodrugs*. 2002; 16: 19-35.

Lee CL, Ko YC. *Hepatitis B Vaccine and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan*. *Pediatrics*. 1997; 99: 351-353.

Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. *Therapeutic Vaccines for Chronic Diseases: Successes and Technical Challenges*. 2011 Ekim 12; 366 (1579): 2815-2822.

Parent M., Siemiatycki J., Menzies R. *Bacille-Calmette Guérin Vaccination and Incidence of IDDM in Montreal Canada*. *Diabetes Care* 1997; 20 (5): 767-777

Qin HY, Singh B. *BCG Vaccination Prevents IDDM in NOD Mice after Disease Acceleration with Cyclophosphamide*. *J of Autoimmun.* 1997; 10 (3): 271-278

Simone EA, Wegmann DL, Eisenbarth GS. *Immunologic Vaccination for the Prevention of Autoimmune Diabetes*. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2:B7- 15

Toida I, Nakata S. *Severe Adverse Reactions after Vaccination with Japanese BCG Vaccine: A Review*. *Kekkaku* 2007; 82: 809-24

Vijayakumar K, Michael SL, Clive HW vd. *Immunization Therapies in the Prevention of Diabetes*. *J of Autoimmun.* 1997; 10 (3): 287-292

Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. baskı Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2001; 1-1024

Yagi H, Matsumoto M, Kishimoto Y. *Possible Mechanism of the Preventive Effect of BCG against DM in NOD Mouse*. *Cell Immunol* 1991; 138(1): 142-149

Aydın: Kadı sicilleri Osmanlı toplumunun MR'ı gibi

Ömer Çakkal

Eski İSAM Başkanı, İstanbul Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Mehmet Akif Aydın, SD'nin yeni sayısının röportaj konduğu oldu. 100 cilt olarak neşredilen kadı sicillerinin, diğer bir adla Osmanlı mahkeme defterlerinin mimarı olan Prof. Aydın ile Osmanlı hukuk sistemini konuştuk, mahkeme kayıtları üzerinden Osmanlı toplumu ve sağlık yapısının izini sürdük.

Hocam evvela şunu sormak isterim; Osmanlı mahkeme defterleri, diğer adıyla kadı sicillerinin hukuk tarihimiz için önemi nedir?

Osmanlı idari yapısının merkezinde kadı bulunurdu. Bir hâkim olarak yaptıkları yargılamaların yanı sıra bugün kaymakamların, belediye başkanlarının, belediye teşkilatların ve noterlerin yaptığı birçok işi Osmanlı Devleti'nde genelde kadılar yapmıştır. Bunlarla ilgili belgeler kadı sicillerinde bulunmakta. Bu sicilleri okuduğunuzda tabiatıyla ilk önce Osmanlı hukuk tarihi hakkında bilgi sahibi olmaktadır. Bunun yanı sıra insanların birbiriyle olan ticari ilişkileri, aile ilişkileri, daha genel olarak da sosyal ilişkileri hakkında bilgi sahibi olmaktadır. Osmanlı kadı sicillerinde o kadar farklı alanda bilgiler yer alır ki bu siciller için 40 ambar tabirini kullansak yanlış olmaz. Nitekim biz bu defterlerden ilk kırk cildini yayımlayıp üniversite kütüphanelerine gönderdiğimiz, keza kolay ulaşılması için metinlerini internete koyduğumuzda çok güzel geri dönüşler aldık. Çok farklı

alanlarda çalışanların etkin olarak sicilleri kullandığı gördük. İktisat tarihçileri geniş anlamda bu kaynaklardan yararlanıyorlar; pazardaki malların fiyatlarını, kimi özelliklerini bu defterlerden öğrenmek mümkün. Siciller sosyal tarih bakımından zengin bir malzemeler içeriyor; aile ilişkileri, evlenmeler, boşanmalar, nafakalar, aile işi problemler ve miras ilişkileri bu defterde kendisine yer bulmakta.

Bu defterler o zaman kültür tarihimiz bakımından da önemli olmalı...

Elbette! Tereke kayıtlarında rastlanan kitap listeleri hangi tür kitapların Osmanlı toplumunda ne kadar yaygınlıkta mevcut olduğunu göstermesi bakımından dikkat çekici. Mesela bir hocamız "Bu defterler bizim için çok kıymetli: Benim çalışma alanım Osmanlı ev hayatı ve eşyaları, kılık kıyafetleri. Diğer Osmanlı kaynaklarında bu alanda çok az bilgi var. Evet saraydaki kıyafetler, eşyalar hakkında bilgimiz var, ama normal bir Osmanlı evinde kullanılan eşyalar bunların isimleri hakkında çok ayrıntılı bilgilerimiz yok. Kadı sicillerindeki tereke kayıtlarında mirasa dahil bütün eşyalar, kıyafetler teker teker sayılıp kaydedildiği için ilk defa bu kadar zengin bilgilere ulaştık" dedi. Hocamızın da dediği gibi miras kayıtlarında evdeki bütün eşyalar yazılır, sonra toplanır ve ölen kimsenin mal varlığı ortaya çıkar ve belirli hukuk kuralları çerçevesinde mirasçılara paylaştırılır. Bu işte görevli hâkimin yardımcısı kassâm vardır. Görevi ölen kimsenin mal varlığı tespit etmek. Bunu yaparken de ev eşyalarını ve şahıslara ait kıyafetleri isimleriyle teker







“Osmanlı’da kadılar en azından 16.yüzyıldan itibaren sürekli değil, süreli olarak görev yaparlardı. Küçük şehirlerde 20 ay; İstanbul, Bursa, Edirne gibi büyük şehirlerde ise 12 görev yapar, sonra görevlerini yeni gelen kadıya devrederdi. Bir bölgede çok fazla süre görev yaparlarsa o yerin nüfuslu insanlarıyla dostluk kurabilir; bu da yargılamada bu dostlukların tesiri altında kalmasına yok açabilirdi.”



teker kaydetmek ve değerlerini takdir etmek durumunda. Dolayısıyla biz tereke kayıtlarından bir Osmanlı evinde ne tür eşyaların bulunduğunu, isimlerini, ortalama değerlerini öğrenme imkanına sahip olmaktadır. Bu da kültür tarihi bakımından gerçekten önemli. Biz bu sicilleri yayımlarken sicilin bu yönü doğrusu hiç aklımıza gelmemişti. Bu malvarlığından ölenin cenaze masrafları, varsa borçlarını ve yerine getirilmesi gerekli vasiyetini yerine getirdikten sonra kalan terekeyi mirasçılar arasında kurallara uygun olarak paylaştırmaktır. Vezir, kazasker gibi yüksek görevliler dışındaki Osmanlı vatandaşlarının çok mütevazı bir hayatı vardı. Sıradan bir Osmanlı insanının geride bıraktığı mirasında yer alan eşyaların çok mütevazı olmasından bunu anlamak mümkün. Kullanılmış bazı ev eşyaları bile bu tereke kayıtlarında yer alıyor zira. Eski bir havlu, kilim, zati eşyalar bile tek tek yazılmış.

Kadı sicilleri İstanbul hakkında bize başka ne gibi bilgiler veriyor?

Kadı sicillerinin İstanbul bakımından şöyle bir önemi daha var: Osmanlı’da İstanbul 4 bölgeden oluşurdu. Suriçi İstanbul ki

asıl İstanbul burasıdır, Galata, Üsküdar ve Eyüp. Buralardaki bütün davalarda taraflar oturmakta olduğu mahallenin ismi ile zikredilirdi. Dolayısıyla o günkü İstanbul’un tüm mahalle isimlerini kadı sicillerinden bulmak mümkün. İşin ilginç tarafı bu mahalle isimlerinin birçoğunun da bugün muhafaza ediliyor olması. Mahalle isimleriyle ilgili tereddüt yaşadığımızda internette araştırma yaptığımızda aynı mahalle isimleriyle karşılaşıyoruz. Kadı sicillerine 40 ambar dememin sebebi bu. Sicillerde hukuk tarihi, sosyal tarih, iktisat tarihi, siyasi tarih ve hatta askeri tarih alanında bilgiler karşımıza çıkmakta. Osmanlı ordusunun doğuya veya batıya askeri seferleri esnasında yol güzergahında bulunan kadıların lojistik desteği küçümsenemeyecek boyutlarda. Siciller Osmanlı devletinin ve toplumunun adeta aynası. Bizler hiçbir yorum katmıyoruz, o gün defterde nasıl kayda geçmişse Latin harflerine çevirdik. Orijinalini ilk 40 ciltte basılı metinlerin arkasına ve internet sayfasına, yeni yayınlamakta olduğumuz 60 ciltte ise internet sayfasına koyduk. Böylece bu defterde herkes kendi alanıyla ilgili bilgi bulabilir. Osmanlıca metinlere aşinalığı varsa internet üzerinden orijinal metne de ulaşabilir. Ayrıca çok gelişmiş bir indeks hazırlayıp internet sitemize koyduk. Metinde geçen her kelimeyi kullanıp arama yapılabilir.

Bu defterler hangi yıllarda yazılmaya başlanmış Hocam?

Osmanlı mahkemeleri, 1800’li yıllardan itibaren kendine özgü binalara kavuştu. O zamana kadar daha çok bulundukları şehrin büyük bir camisinin müsaitsi bir köşesinde yargılama yaparlardı, yine aynı caminin bir dolabında, bir odasında tuttukları sicilleri muhafaza ederlerdi. İstanbul’un fethini takiben tutulan siciller, kendilerine has mahkeme binalarının çok sonra tahsis edilmiş olması sebebiyle eksiksiz olarak bize gelebilmiş değil. Ama yine de İstanbul mahkemelerine ait bugüne kadar ulaşmış on binden fazla kadı sicili var. Bunun büyük bir servet, emsalsiz bir bilgi kaynağı olduğunu belirtmeliyim. Elimizdeki ilk defterler 1500’li yılların tarihlerini taşıyor. Mahkemedeki kayıtların defterlere geçirilmesi Osmanlı öncesine kadar giden uzun bir tarihe sahip. Bunlar çok önceden de tutuluyordu. Osmanlı öncesinde de tutuluyordu. İslam hukuk tarihinde Emeviler dönemine kadar giden bir geçmişi var. İlk defa tutan kimdir onu da biliyoruz. Ancak bu dönemlerde tutulan defterler bize kadar gelmiş değil. Anadolu Selçuklularında tutulan mahke-

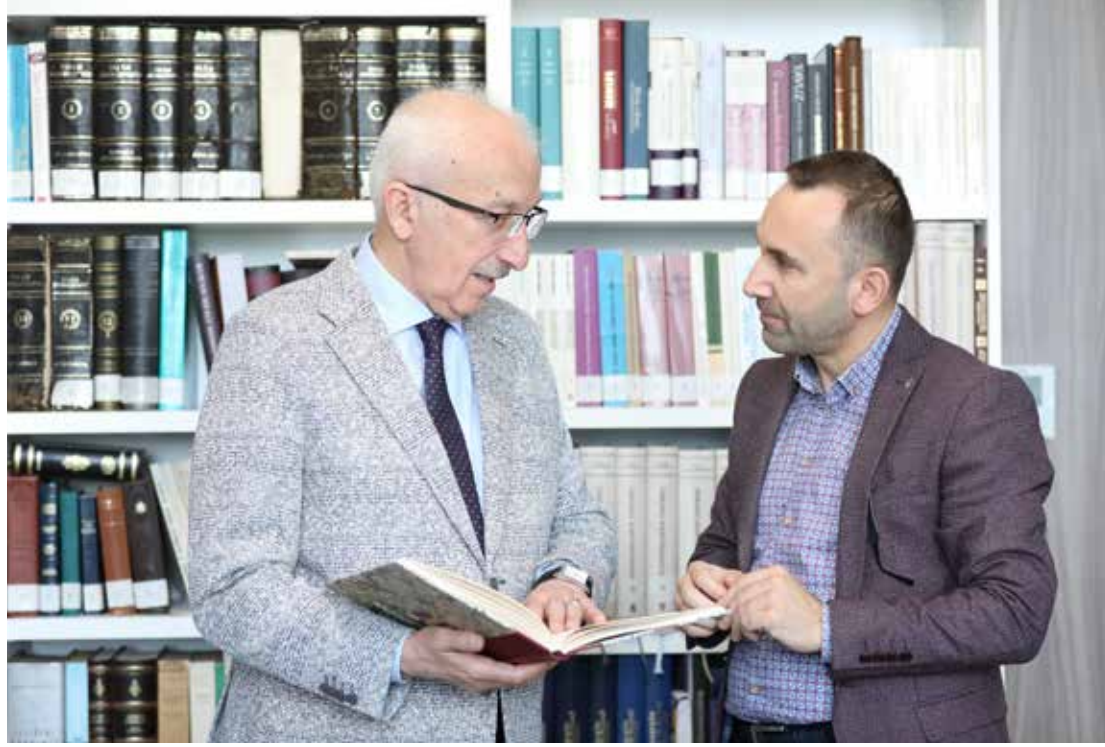
me defterleri de ne yazık ki bize kadar gelmemiş. Osmanlı devletinde 1400'lü yıllarda Bursa'da tutulan sınırlı sayıdaki defter günümüze kadar gelmiş. Bütün Osmanlı coğrafyasında mahkemelerde tutulan mahkeme defterlerinin sayısının 30 bin kadar olduğunu söyleyebiliriz. Bunların 20 bin kadarı bugün Türkiye sınırları içindeki şehirlere, 10 bin kadarı da bu sınırlar dışındaki Osmanlı şehirlerine ait. Türkiye'de bulunan ve 10 bin tanesi İstanbul'a ait sicillerin elektronik kopyaları İslam Araştırmaları Merkezi'nde (İSAM) okuyucuların istifadesine sunulmuş durumda. Ayrıca bu merkezde defterlere ilaveten Osmanlı şehirlerine ait 5 bin kadar mahkeme defterinin elektronik kopyası, kısacası 25 bin kadı sicilinin elektronik kopyası bulunuyor.

Osmanlı hukuk sistemi üzerine neler söyleyebilirsiniz Hocam? Örneğin kadılar kesintisiz şekilde belli bir yerde mi görev yaparlardı?

Hayır. Osmanlı'da kadılar en azından 16.yüzyıldan itibaren sürekli değil, süreli olarak görev yaparlardı. Küçük şehirlerde 20 ay; İstanbul, Bursa, Edirne gibi büyük şehirlerde ise 12 görev yapar, sonra görevlerini yeni gelen kadıya devrederdi. Bir bölgede çok fazla süre görev yaparlarsa o yerin nüfuslu insanlarıyla dostluk kurabilir; bu da yargılamada bu dostlukların tesiri altında kalmasına yok açabilirdi. Günümüzde de hakimler bir yerde fazla kalmazlar. Bu tür süreli kadılık uygulamasının bir önemli sebebi de 16. asırdan itibaren medreseden mezun olup hâkim olmak isteyenlerin artması, devletin buna yetecek hakimlik kadrosunun ve ihtiyacının bulunmamasıdır. Buna çare olarak Osmanlı yönetimi kadılıkları sürekli olmaktan çıkarıp süreli hale getirmiştir. Kadılar 20 ay veya 12 ay görev yapmakta, sonra İstanbul'a gelerek bir süre dinlenmektedir. Tabiatıyla bu sürede maaş da almamaktadır. Ne var ki kadıların mahkeme harçlarıyla toplanan gelirleri hayli yüksek olduğundan maaşsız geçirdikleri dönem onlar bakımından bir problem oluşturmamış. Tabi kadıların açıkta geçirdikleri süre uzamaya başlayınca bu durum kadılar ve tarafsız yargılama için problem oluşturmuş. 1700'lü yıllarda bu problemin zaman zaman had safhaya çıktığını görmekteyiz.

Çok teşekkürler Hocam. Gelelim kadı sicillerinin kitaplaştırılması projesine. Evvela genel olarak projeyi anlatabilir misiniz?

Ben İSAM Başkanı iken rahmetli Üsküdar



Belediye Başkanı Mehmet Çakır kültür tarihi açısından önemli olan Üsküdar mahkeme defterlerinin Latin harflerine çevrilmesi için bizi teşvik etti. Zaten bizim de böyle bir düşüncemiz vardı. Belediye başkanımızın teşvikiyle işe başladık. 2010'da İstanbul 2010 Avrupa Kültür Başkenti Ajansı kuruldu. Birçok etkinlik yapıyordu. Biz de Üsküdar için çalışıyorduk. Sadece Üsküdar'la kalmayıp bütün İstanbul mahkemelerine ait belirli sayıdaki defteri neşretmek, böylece fotoğrafın bütününü görmek için Ajans'a başvuru yaptık. Projemizi kabul ettiler, çok da yardımcı oldular. Ajans'ın bugüne kadarki desteklediği çalışmaların en kalıcı olanlarından birisi hiç şüphesiz bir yaptığımız 40 ciltlik çalışma oldu. Biz böylece 10 defter Üsküdar'dan, 10 defter Galata'dan, 10 defter Suriçi İstanbul'dan, 10 defter de Eyüp'ten seçtik. Yaklaşık her 10 yıldan bir defter seçerek bir asrı ortaya çıkarmaya çalıştık. Toplam 40 defter 40 cilde tekabül etti. Bu durum oldukça ses getirdi. İnternet sitemizi de açtık, bunu herkes kopyalayabilsin, okuyabilsin istedik. Basılı 40 ciltlik metni de karşılıksız olarak üniversitelere de gönderdik.

Ama 40 cilt ile bitmedi çalışma...

Evet bitmedi. Dönemin İBB Başkanı Kadir Topbaş Bey, "Bunun devamını getirin" dedi. Bazı tarihçi dostlar da ondan böyle bir şey talep etti. Bizler 16.yüzyılı içine alan bir dönemi kapsayan defterleri yayımlamıştık. O ise 19.yüzyıla kadar olan defterleri de çalışmamızı istedi.

"Bir tabibin tedavi edeceği hastanın rızasını istemesi ve bunu mahkeme defterine kaydettirmesi çok dikkat çekici bir olay. 1600 ve 1700'lü yıllara ait kadı sicillerinde cerrahi müdahalelerle ilgili rıza beyanlarına rastlıyoruz. Bir de yayımladığımız defterlerde Müslüman hekim ve cerrahlarla birlikte daha çok gayrimüslim cerrahların kayıtları olduğunu görüyoruz. Hatta aralarında kadın cerrahlara da rastlanıyor."



“Osmanlı’dan bize çok sayıda bilgi ve belge kalmış. İdari yapıda her işlemin ne kadar basit olursa olsun mutlaka kaydı tutulmuş. Şu anda Osmanlı arşivinde 100 milyondan fazla belge bulunmakta. Bu belgeler tasnif edilip kullanıma sunuldukça yerli-yabancı araştırmacıların Osmanlı Devleti hakkında daha gerçekçi bilgilere ulaşmasının yolu açılacaktır. Bizler şu an bize kadar gelmiş 30 bin kadı sicilinden 25 binine rahatlıkla ulaşma ve okuma imkanına sahibiz.”

Böylece bu yeni yayınlara 17, 18 ve 19. yüzyıllara kadar geldik. Çoğunlukla sur içi İstanbul merkezli olmak üzere 4 bölgeden 60 defter daha seçtik. Yaklaşık 10’ar yıllık dönemler olarak belirlemeye çalıştık. Yeni dönemde İstanbul Medipol Üniversitesinde çalıştığım için bu yeni projeyi İstanbul Kültür A.Ş. ile Medipol Üniversitesi iş birliği ile yürüttük. Böylece önce 40, sonra 60 defter olmak üzere toplamda 100 defter olarak İstanbul’da mevcut ilk sicillerden 1900’lara kadar içine alan bir koleksiyonu tamamlamış olduk.

Bu çalışmanın tamamlanması ne kadar zaman aldı?

100 ciltlik bu eserin tamamı yaklaşık 7 senelik bir çalışmanın ürünü. Benim proje yöneticiliğimde ve Dr. Coşkun Yılmaz’ın editörlüğünde Prof. Dr. Feridun Emecen, Prof. Dr. İdris Bostan, Prof. Dr. Mehmet İpşirli, Prof. Dr. Erhan Afyoncu, Prof. Dr. Bilgin Aydın, Prof. Dr. Mehmet Akman ve Dr. Mustafa Oğuz’dan oluşan bir bilim kurulu oluşturuldu. Seçilecek defterleri titiz bir araştırma ile bu bilim kurulu seçti. Defterlerin seçiminde mümkün olduğunca on yıllık sürelerle ve yeniçeri ocağının kaldırılması, isyanlar gibi Osmanlı tarihinde önemli olayların gerçekleştiği dönemlere öncelik verdik. Arşiv uzmanlarından oluşan 15-20 kişilik bir ekip kurduk. Bu ekip önce bu defterleri Latin harflerine aktardı. Aktarılan

metinler 2’şerli gruplar tarafından kontrol edildi. Sonrasında metinler bize geldi, bilim kurulunda yer alan bir tarihçi ve bir hukuk tarihçisi hocamız metinleri aynı ayrı okudu. İlk 40 defteri hukuk tarihi açısından ben okumuştum. Sonra benimle birlikte Feridun Emecen, İdris Bostan ve Mehmet İpşirli’den oluşan kurul her defterin problemlerini asıl metinleri de önümüze alarak çözmeye çalıştık. Böylece nihai metin ortaya çıkmış oldu. Bu metnin son tashihlerinin yapılması, tasarımının hazırlanması yine yoğun bir mutfak çalışmasını gerektirdi. Şu anda bu 60 ciltlik çalışma Kültür AŞ’ye teslim edilmiş ve basılmaya başlamış bulunmaktadır. Zannediyorum önümüzdeki haftalarda tamamı yayımlanmış ve internete açılmış olur.

Tabi biz SD olarak en çok sağlıkla ilgili kayıtları merak ediyoruz. Sağlıkla ilgili kayıtlara baktığımızda ne gibi örnekler dikkatinizi çekiyor?

Normalde Osmanlı dönemine ait bir mahkeme defterinde sağlık kayıtlarının bulunması beklenmez. Öte yandan bir tabibin tedavi edeceği hastanın rızasını istemesi ve bunu mahkeme defterine kaydettirmesi çok dikkat çekici bir olay. 1600 ve 1700’lü yıllara ait kadı sicillerinde cerrahi müdahalelerle ilgili rıza beyanlarına rastlıyoruz. Örnek olarak zikretmek gerekirse fıtık ameliyatına girecek kişiler mahkeme önünde rızasını belirten bir beyanda bulunuyorlar. Umumiyetle şöyle ifade ediyorlar rızalarını: “Ben falan hekime hür irademle ameliyat oluyorum. Eğer bu ameliyat sonucu kötü bir netice ortaya çıkar ve bana emr-i Hak vaki olursa; yakınlarım, mirasçılarım hekime yönelik bir dava açıp kan bedeli ve ceza/tazminat (dem ve diyet) talebinde bulunmasınlar”. Bu kayıtlar bugün de cerrahi müdahaleler öncesinde aranan bir tür aydınlanmış onam. Bu tür rıza beyanlarının Osmanlı sağlık sistemi içinde genel bir uygulama olduğu görülmekte. Cerrahlar bu tür rıza beyanlarıyla kendilerini muhtemel hukuki taleplere karşı garanti altına almak istemişler. Bir de yayımladığımız defterlerde Müslüman hekim ve cerrahlarla birlikte daha çok gayrimüslim cerrahların kayıtları olduğunu görüyoruz. Hatta aralarında kadın cerrahlara da rastlanıyor.

Hocam gene mahkeme defterlerinden gördüğünüz kadarıyla Osmanlı toplumunda en çok ne gibi hastalıklar görülüyordu, insanlar nasıl şifa buluyordu?

Kadıların sağlık alanındaki çalışmaları

daha çok koruyucu hekimlik alanına giren çalışmaları. Bir başka ifadeyle, kadınların çarşı pazarı denetlerken lokanta, kasap, sakatatçı, manav gibi yiyecek ve yiyecek malzemesi satan yerleri temizlik ve hijyen bakımından denetlediklerini görüyoruz. Bunu bazen kadılar bizzat yapmakta, çoğu kere ise kadıya bağlı olarak çalışan muhtesipler bu görevi yerine getirmekteydi. Mesela kalaysız kazanda hamur yoğrulması, yemek pişirilmesi kadılar tarafından denetleniyor ve defterlere işleniyor. Bu tür ihlalde bulunanları kadılar ilk önce uyarıyor, bazen para cezası veriyor, bazen de meslekten men ediyordu. Aşçıların önlüklerinin temiz, satılan sebzelerin hijyene uygun olması da yine kadınların dikkat ettikleri başka noktalar.

Osmanlı Devleti, Türklerin tarihteki devletlerinin zirvesi. Bize arşiv manasında da büyük bir miras kalmış değil mi?

Elbette, Osmanlı'dan bize çok sayıda bilgi ve belge kalmış. İdari yapıda her işlemin ne kadar basit olursa olsun mutlaka kaydı tutulmuş. Şu anda Osmanlı arşivinde 100 milyondan fazla belge bulunmakta. Bu belgeler tasnif edilip kullanıma sunuldukça yerli-yabancı araştırmacıların Osmanlı Devleti hakkında daha gerçekçi bilgilere ulaşmasının yolu açılacaktır. Bizler şu an bize kadar gelmiş 30 bin kadı sicilinden 25 binine rahatlıkla ulaşma ve okuma imkanına sahibiz. Türkiye'deki kadı sicilleri iki merkezde toplandı ve internet yoluyla bunlara ulaşım imkanı sağlandı. Yakın zamana kadar kimi araştırmacılar özellikle yabancılar da Osmanlı kadısının kafasına göre, rastgele hüküm verdiği şeklinde bir kanaat vardı.

Bu tez hakikati yansıtıyor mu?

Asla! Mahkeme defterleri üzerinde yapılan yeni araştırmalar ve hazırlanan tezler, bu peşin hükmün doğru olmadığını ortaya koydu. Osmanlı hukuku, ister şer'î hukuk ister örfi hukuk çerçevesinde olsun belirli kurallara dayanarak uygulanan bir hukuktur. Kadılar şer'î hukuk alanında fıkıh kitapları ve fetva mecmuaları ile, örfî hukuk alanında da kanunnamelerle hüküm vermişlerdir. Mahkeme defterlerinde ortaya çıkan hukuk tatbikatı büyük bir istikrar göstermekte. Bu bakımdan bugün gerek Osmanlı arşivinde daha fazla belgenin kullanıma girmesi, gerekse de kadı sicillerine ulaşımın kolaylaşması her alandaki Osmanlı araştırmalarında daha gerçekçi, daha ayakları yere basan değerlendirmeler yapılmasına imkân

sağlamıştır. Bizim yayımladığımız 100 ciltlik kadı sicilleri de bu açıdan Osmanlı araştırmalarına bir derinlik kazandıracaktır. Nitekim yayımladığımız ilk 40 defter bu açıdan büyük alaka gördü ve kullanılmaya başlandı.

Günümüz mahkemeleri yavaş karar almakla eleştiriliyor. Davalar yıllarca sürebiliyor. Osmanlı'da mahkeme kararları hızlı mı alınırdı?

Osmanlı Devleti'nde kadılar sadece bugünkü anlamda yargıçlık yapmıyordu. Bugünkü belediye başkanlarının, noterlerin, kaymakamların yaptıkları kimi hizmetleri de yerine getiriyorlardı. Hatta sefere çıkan Osmanlı ordusunun lojistik desteğinde de kadınların üstlendikleri rol vardı. Biz yayınladığımız defterlerde şunu görüyoruz: Kadının yoğun bir yargıçlık faaliyeti yoktu. İstanbul gibi nüfusun çok yoğun olduğu yerde bile mahkemeye intikal eden pür hukuki davalar bir ikiyi geçmez. Neden böyle? Her şeyden önce Osmanlı toplumu çok az hukuki problem üretiyor. Bu sebeple Osmanlı insanı Avrupa'nın Asya'nın "en büyük adliye saraylarıyla övünmek" imkanına hiçbir zaman sahip olamadı. Müstakil mahkeme binalarına sahip olmak için bile daha önce ifade ettiğim gibi 1800'lü yıllara ulaşması gerekti. Yargı yükünün az olmasının da etkisiyle davaların çok kısa sürede sonuçlandığı görülmekte. Mahkeme defterlerine genelde hüküm ve sonuç yazıldığından herhangi bir davadaki yargılama süresini kesin olarak bu defterlerden takip etme imkânımız yoktur. Ancak yine de davalarda yargılamanın kısa sürdüğü ve kararların hızlı alındığı görülmekte. Sadece kimi ağır ceza davalarındaki ceza uygulamasının tasdik işleminin belli bir zaman aldığı söylenebilir.

Osmanlı toplumunun problemlerini kendi aralarında çözmeye çalışmasının da bunda etkisi olmalı...

Hakimlere düşen yargı yükünün azlığının muhtelif sebepleri var. Osmanlı'da bugüne kıyasla şehirler küçük ölçekli. İhtilaflar hem daha az çıkmakta hem de bunların bir kısmı mahkeme dışında çözülebilmekteydi. Bu noktada müftülerin, esnaf teşkilatı yöneticilerin, toplumda söz geçiren kanaat önderlerinin ve muslihün adı verilen arabulucuların önemli fonksiyonları vardı. Dini değerlerin yüksek olduğu Osmanlı toplumunda kul hakkı endişesi de insanları daha bir hukuka uygun yaşamaya itmiş. Böylece mahkemeye daha az iş, daha az hukuki

ihtilaf düşmüş. Devlet yönetimi de hem bürokratik yapıyı ekonomik kullanma açısından hem de idari işlemlerin ve tasarrufların hukuka uygun olarak yapılması açısından kadınları idari işlerde özellikle denetim işlerinde yoğun bir şekilde görevlendirmiş, yetkilendirmişler. Osmanlı bürokrasisi çağdaşı devletlere göre daha az sayıda görevli istihdam etmiş. Bunun şöyle bir avantajı da var; devletin masrafı az olunca vatandaşın daha az vergi alma gereği doğmuş.

Son olarak, mimarlarından olduğunuz İslam Ansiklopedisi ile Büyük İstanbul Tarihi eserleri hakkında neler söyletiniz Hocam?

İslam ansiklopedilerinde baştan beri görev almış birisiyim. 28. ciltten itibaren İSAM Başkanı olmam hasebiyle 44. cilde kadar projenin başında oldum. İslam Ansiklopedisi Türkiye'deki sosyal bilimlerin ve İslam bilimlerinin en önemli çalışmasıdır denebilir. Çok önemli bir boşluğu doldurmuştur. İslam dünyasında Müslümanların yazdığı ilk ansiklopedi olması bakımından da önemlidir. Biliyorsunuz, İslam Araştırmaları Merkezi, Türkiye Diyanet Vakfı tarafından kurulan ve desteklenen bir merkez. Bu merkezin en önemli projesi de İslam Ansiklopedisi. Bu ansiklopedi peşinden birçok hayırlı gelişmeyi de sürüklemiş. Zengin bir kütüphanesi, çok yararlı veri tabanları, lisans üstü araştırmalarına ciddi anlamda destek vermesi bunlardan sadece birkaçı. Ansiklopedide çok sayıda bilim adamı, ilahiyatçı, tarihçi, edebiyatçı, hukukçu ve genel olarak sosyal bilimci yer aldı. Burada bana da bir rol düşüğü için gerçekten çok mutluyum, gururluyum. Hamdolsun. Büyük İstanbul Tarihi'ne gelirsek, İstanbul Kültür A.Ş. Genel Müdürlüğü bizden İstanbul'un her bakımdan tarihini içine alan bir çalışma istemişti. 10 ciltlik "Antik Çağ'dan XXI. Yüzyıla Büyük İstanbul Tarihi" adlı eser bu şekilde ortaya çıktı. Bu çalışmanın proje yönetimini ben, editörlüğünü Dr. Coşkun Yılmaz üstlendi. Bugün İstanbul İl Kültür ve Turizm Müdürlüğümüz olan Dr. Coşkun Yılmaz'ın hem kadı sicillerinde hem İstanbul tarihinde büyük emeği geçti. Bu eserin de sahasında önemli bir boşluğu doldurduğuna inanıyorum. İstanbul'un antik çağdan günümüze kadar olan tarihini muhtelif yönleriyle ortaya çıkarmaya çalıştık. Türkçesi basıldı, İngilizcesini de bitirdik Kültür A.Ş. teslim ettik. Onun da yakında basılacağını zannediyorum vesselam.

Statüko ve yerli ilaç üretimi

Doç. Dr. Mustafa Güzel



Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu (1987). 1988-1993 yılları arasında İstanbul'da MEB kadrosunda farklı liselerde kimya öğretmenliği yaptı. Doktora eğitimini ABD'de tamamladı. Medisinal ve organik kimya alanlarında uzmanlaştı ve farklı ilaç AR-GE firmalarında medisinal kimyacı ve uzman bilim insanı olarak çalıştı. 66 civarında patenti bulunmaktadır ve üç adet şeker hastalığı ilacı keşfetmiştir. Hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı ve REMER bünyesinde İlaç Keşif ve Geliştirme Laboratuvarı Direktörlüğü görevlerini sürdürmektedir.

Dünyada ciddi stratejik ve ekonomik soğuk savaşların olduğu bir gündemde bu yazıyı yazmak oldukça manalı. Venezuela'daki son gelişmeler ve İran'a uygulanan yaptırımlar gibi ülkelerin ekonomilerini ciddi etkileyebilecek müdahaleler, aslında yerli ilaç üretiminin geliştirilmesi konusunun her ülke için önemini daha da öne çıkarmaktadır. Statüko kelime anlamıyla mevcut durumun korunması için mücadele etmek ve onu korumak demektir. Şu an biyoteknoloji ve ilaç başta olmak üzere birçok sağlık alanında %86'lara varan dışa bağımlılığımızı düşünecek olursak sağlık ve ilaçta statükocu bir anlayış içerisinde olmak bu alanda dışa bağımlılığımızın devam etmesi anlamına gelmektedir. Statüko ancak mevcut durumun mükemmel bir şekilde işlemesi durumunda desteklenebilecek bir olgudur. İlaçta AR-GE ve yerli ilaç üretiminde durum bizim istediğimiz seviyede olmadığı için statükocu bir anlayışta olmak doğru değildir. Örneğin Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde yaklaşık 5000 SMA (Spinal Muscular Atrophy veya yerel adıyla Gevşek Bebek Hastalığı) hastası yakın zamanda ilaçlarının tedarikinde ciddi problemler yaşıyordu ve Sağlık Bakanlığımız bu konuda ciddi adımlar atarak ilacın tedariki için ABD'deki üretici firma ile iletişime geçti. Bu hastalıkla ilgili geliştirilen Nusinersen ilacını (Spinraza) her ne olursa üreten firma ile doz başına anlaşılan fiyatta sorun çıktı. Belki de üreten firma kâr marjını arttırmak için yüksek doz ve maliyetle ülkemize satış yapmak istiyordu. Bu ilacın bir dozu ABD'de 125.000 dolar ve yıllık bir hastaya maliyeti maalesef 875.000 dolar civarındadır. Ülkemizde

bu ilacı kullanabilecek hasta sayısının 2000 olduğu farz edilirse yıllık maliyetinin 1,75 milyar dolar, yani yaklaşık 9 milyar TL olduğu görülür. Bu maliyet sadece bir ilaca aittir. 2030 yılında patent hakkı bitecek olan bu ilacın yerli üretimini veya araştırma ve geliştirmesinin ülkemizde yapılmasını desteklememek ancak statükocu bir zihniyetin savunabileceği bir olgudur.

İlaçla ilgili tarihsel gelişime ve neden statükodan ziyade bu konuda değişimin olması gerektiğine bakacak ve bu konuda neler yapılabileceğini inceleyecek olursak sanayileşmeye paralel olarak ilacın kâr amacıyla üretilen, tüketilmesi için reklamı yapılan yani pazar yasalarına bağlanmış bir meta hâline geldiği görülür. 1940'larda yaşanan savaş yıllarının antibiyotiklere gereksinimi artırması ilaç üretiminde yeni bir dönemin başlangıcı oldu. Antibiyotiklerin ilaç üretiminde göreceli olarak ağırlığının artmasıyla penisilin, tetrasiklin ve kloramfenikol gibi ilaçlar piyasaya çıktı ve kullanılmaya başlandı. Antibiyotiklerin ilaç piyasasına canlılık getirmesiyle 1950'lerden sonra piyasaya çıkan ilaç sayısında önemli bir artış yaşandı. 1905-1935 yılları arasında ABD'de yılda 6 yeni ilaç, 1935-45 yılları arasında 37 ilaç piyasaya çıkarken, bu rakam 1948-58 yılları arasında 4,829'a fırladı. 1965'lerde reçetelere yazılan ilaçların %90'ının 1950'lerin başlarında kullanımı söz konusu değildi (1). Özellikle 1950'lerden itibaren son 50 yılda ilaç modern tıbbın en temel ve en önemli araçlarından biri oldu. Bu dönemde ilaç, hastanelerin ve eczanelerin sınırlarından çıkıp günlük yaşantımızın vazgeçilmez bir parçası ve alışkanlığı olarak gelişim gösterdi. Sınıfsal olarak koşulları kötü olanların sağlık koşulları da kaçınılmaz

olarak kötü olmaktadır. Aynı şekilde gelişmiş ülkelere ekonomik ve siyasi olarak bağımlı olan az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkeler de sağlık alanında çok daha büyük sorunlara sahip olmaktadır. Sağlık alanındaki eşitsizliklerin nedenlerini temel olarak dünya genelinde hâkim olan kapitalist üretim sisteminden ayrı düşünmek mümkün değildir. Bilindiği gibi kapitalizmin sağlık ideolojisi ya da anlayışı, toplum yerine bireyi, birey yerine hastayı, hasta yerine olguyu daha net ve somut bir anlatımla korumak yerine tedavi etmeyi, bu hizmetlerden de kâr elde etmeyi hedefleyen ve temel alan bir yaklaşıma sahiptir. Hastalıkların birçoğunun dolaylı ya da doğrudan nedeni olan kapitalizmin bu nedenleri ortadan kaldırmaya yönelmesi beklenemez. Özellikle ABD'de 50'li ve 60'lı yıllarda büyüyen bir gıda sektörünün "fast food" yani hamburger ve pizza türü hızlı yiyecekler ile gazlı içecekleri yaygınlaştırması koca bir neslin çeşitli hastalıklar, özellikle de metabolik bozukluklarla karşılaşmasına sebep oldu. Hatta son yıllarda obezitenin, bilhassa gelişmiş ülkelerde ciddi seviyede artışı bu sebeptendir. Global firmalar hâline gelen paketlenmiş gıda sektörünün hasta yaptığı bu nesil aslında ilaç sektörünün işine yaradı. Sektör, hasta olan bu yeni dünya neslini iyileştirmek, belki de ilaçlara ömür boyu mahkûm etmek için devreye girdi. Son 200 yıldır gelişen teknolojiyle beraber aşı ve ilaçların insan ömrünü uzattığı ve birçok önemli hastalıkta insanlığa fayda sağladığı kesindir. Yalnız sürekli kâr marjının öne çıktığı, insan sağlığından ziyade ekonomik kaygıların gözetildiği bu yeni dünya düzeninde ilaç sektörü de yerini almış oldu. 1970'lerde dünyada en çok satılan 51 ilacın 27'sinin tek, 8'inin iki, 10'unun

üç üretici şirketi vardı (2). Günümüzde durumun çok da değiştiği söylenemez. Aynı zamanda ilaç firmaları ürettiği ilaçlar hakkında bilimsel ve teknolojik bilgiyi patent yoluyla tekelleştirmektedirler. Bu da ilaç sektörünün kârlılığında önemli bir etken olmaktadır.

Ülkemizde Cumhuriyetin ilanından sonra İkinci Dünya Savaşı sonrası döneme kadar ilaç laboratuvarlarında bazı ilaçların üretimi ve büyük oranda ithalatına dayalı bir tablo söz konusuydu. İlaç sektörünün gelişimi, önceki yıllara göre 1950'li yıllarda niteliksel bir ağırlık kazandı. Özellikle 1954'te yabancı sermayeyi teşvik konusunda önemli kolaylıkların getirilmesiyle birlikte artan yabancı sermaye ve yatırımlar ilaç sektöründe hızlı bir gelişimi sağladı. 1954-1961 seneleri arasında gelen tüm yabancı sermayenin yaklaşık %22'si ilaç sektörüne yönelikti. İlaç sektörünün 1950'li yıllardaki bu gelişimini daha yakından inceleyip günümüzün üretim normlarıyla kıyasladığımızda çok daha farklı ve ilkel bir tablonun karşımıza çıktığı belirtilmelidir. Yabancı sermayenin doğrudan ya da dolaylı hakimiyeti, ülkemiz ilaç sektöründe zaten çok cılız olan yerli üreticileri süreç içerisinde ya yabancı ortaklar bulmaya ya da yok olmaya mahkûm kılmıştır. 1963-1972 dönemlerini kapsayan I.ve II. kalkınma planlarının hedeflerinden olan yerli ilaç sanayinin teşvikinin uygulamada bir anlamı olmamıştır. Bu politikaların yalnızca yerli ilaç sanayinin yabancı sermaye açısından ortaklıklar kurmaya geçecek kadar büyümesine yardım ettiği söylenebilir.

Türkiye dünyanın en büyük 15 ilaç pazarı arasındadır. Buna karşın ülkemizde ilaç sanayii oldukça zayıftır ve üretimi teşvik edici politika yok gibidir. Bizim gibi nüfusu büyük bir ülkenin ilaç konusunda dışa bağımlı olması ülke ekonomisine çok büyük bir yük getirmektedir. Kendi patentimizle üreteceğimiz ve bunu satacağımız pazar oldukça geniştir. Üstelik mesele sadece kendi iç tüketimimizi karşılamak değil gerek Orta Doğu gerekse Asya pazarlarına ulaşmaktır (3). Vurgulanması gereken bir diğer olgu da ülkemiz ilaç sektöründe üretimin niteliksel özellikleridir. Ülkemiz diğer birçok alanda olduğu ve tahmin edileceği gibi yeni ilaçlar için temel teknoloji üreten ve geliştiren bir konumda değildir. Özellikle 1980'lerden itibaren devletin verdiği teşviklerin de katkısıyla ilaç sektöründe



artan yatırımlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün ilaç üretiminde iyi imalat ve kontrol (GMP, GLP) standartlarına ulaşmayı ve kapasite arttırmayı hedeflemektedirler (4). Tüm bunların yanında mevcut genç nüfusumuzun AR-GE'ye yönlendirilip milli ilaç gibi ekonomiye katma değeri çok fazla olan konulara yoğunlaşması ve doktora çalışmalarının artması orta ve uzun vadede Türkiye'ye lig atlatacak bir önem arz etmektedir. Gelişmiş ülkelerde ilaç endüstrisi genel olarak kimya endüstrisinin altında yer almaktadır ve hemen hemen %25-30'unu teşkil etmektedir ki bu da çok büyük bir market olduğu anlamına gelmektedir. Ülkemizde lisansını elinde bulundurduğumuz ilaçların yapım ve dağıtım hakkına sahip olabilmelidir. Öncelikle Türkiye'nin belirlediği vizyon ve hedeflere ulaşabilmesi için sağlıklı bir topluma ihtiyacı vardır. Her vatandaşın eşit olarak sağlık hizmetlerine erişebilmesi gerekir. Sağlık alanında son 10 yıldır gözle görülen hatta başka ülkelerin de takdirini kazanmış önemli gelişmeler söz konusu olsa da sağlık alanında hâlâ yüksek bir cari açığımız mevcuttur. Yıllarca maliyet yaratan bir sektör olarak görülen ilaç sektöründe her yıl verilen bütçe açıklarını kapatmak isteyen Hükümet, önce Sağlık Bakanlığı üzerinden reçetesiz ilaç satışını yasaklayarak bilinçsiz ilaç tüketiminin önüne geçti. İlaç sanayisindeki dışa bağımlılığı azaltmayı hedefleyen Hükümetin yeni bir hamlesi ise geçen yıl gerçekleşti. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Türkiye'nin dış ticaret açığını kapatmak amacıyla

1905-1935 yılları arasında ABD'de yılda 6 yeni ilaç, 1935-45 yılları arasında 37 ilaç piyasaya çıkarken, bu rakam 1948-58 yılları arasında 4,829'a fırladı. 1965'lerde reçetelere yazılan ilaçların %90'ının 1950'lerin başlarında kullanımı söz konusu değildi. Özellikle 1950'lerden itibaren son 50 yılda ilaç modern tıbbın en temel ve en önemli araçlarından biri oldu. Bu dönemde ilaç, hastanelerin ve eczanelerin sınırlarından çıkıp günlük yaşantımızın vazgeçilmez bir parçası ve alışkanlığı olarak gelişim gösterdi.

önceliğe alınacak beş sektör belirledi ve ilaç sanayisini de bu çerçeveye dahil etti. Bu yaklaşım, artık geleneksel ilaç imalatından katma değerli ilaçlara geçiş yapmak isteyen ilaç endüstrisine de umut ışığı yaktı. Santa Farma Yönetim Kurulu Başkanı ve CEO'su Erol Kiresepi'ye göre Türkiye'nin ilaç sektöründe dünyada büyük oyuncu olabilmesi için Türk ilaç şirketlerinin ilacın keşif aşamasından hastalara ulaşana kadarki bütün süreçte küresel ölçekli firmalarla rekabet edebilir olması gerekiyor. Erol Kiresepi, uzun vadeli doğru stratejilerin uygulanmasıyla Türkiye'nin dışa bağımlılığı daha az ve uluslararası rekabet gücü yüksek bir endüstriye sahip olabileceğinin altını çiziyor. Türkiye ilaç sanayi, dünyadaki teknolojik cihaz gelişimini yakından takip edip yatırım yapsa da bir türlü geleneksel ilaç geliştirmenin ötesine geçemedi (5).

Türkiye'de Araştırma Yok, Geliştirme Var

Sağlık Bilimleri Derneği Başkanı Fatma Taman, Türkiye ilaç sanayinin güçlü bir AR-GE yapısına sahip olmasına rağmen sanayicilerin sadece ilaç geliştirme yaptıklarını söylüyor ve ekliyor: "Araştırma, bir molekülden başlayarak ilaç üretmek anlamına geliyor, fakat bu henüz Türkiye'de yok. Değer katılmış markalı jenerik geliştiriyoruz." Aynı düşüncede olan Erol Kiresepi de yenilikçi ilaçların ilk adımı olan molekül keşfinin Türkiye'de henüz yapılmadığının altını çiziyor ve şu ifadeleri kullanıyor: "İlaç sektöründe yukarı sıralara tırmanmak adına AR-GE'ye ve yüksek teknolojiye sahip tesislere olan yatırımımızı devamlı olarak artırmamız gerekiyor." Türkiye ilaç endüstrisinin yıllık AR-GE harcamasının 50 milyon Amerikan doları civarında olduğu belirtiliyor. Türkiye'nin küresel yatırımlardaki payı % 0,5 bile değil. Çünkü TEPAV'ın "İlaç AR-GE Ekosistemi Nisan 2015" raporuna göre yenilikçi ilaçlara dünya çapında, yılda 135 milyar dolar düzeyinde yatırım yapılıyor (6).

Türkiye'de ilaç endüstrisinde araştırma faaliyetlerinin çok yüksek harcamalar gerektirmesi ve endüstride kâr oranlarının çok düşük olması sebebiyle araştırmaya kaynak ayıramaması ve endüstrinin araştırma için gerekli meslek ihtisas gruplarına ve teknolojik donanımına sahip olmayışı yüzünden temel araştırma yapılmamaktadır. Sadece formül geliştirme ve adaptasyon çalışmalarına kaynak ayrılabilir. Dolayısıyla büyük ölçüde



dışa bağımlı olan Türk ilaç sanayisinde yüksek eğitimli personel olmasına karşın bir koordinasyon sağlanamamakta ve bu sebeple de AR-GE yok denecek kadar az olmaktadır. Üniversite-sanayi iş birliği hiçbir zaman sağlanamamıştır. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışması için bile büyük ölçüde dışa bağımlıdır. Yeni ilaç geliştirme ise bir hayaldir. Ülkemizde AR-GE faaliyetleri için yapılan harcamaların Gayri Safi Milli Hasıla'ya (GSMH) oranı %0,4'tür. Özel sektörün bu faaliyetler içindeki payı %25 gibi son derece düşük bir seviyededir. Yenilik ve icatlara dayalı uluslararası pazarlarda rekabet gücü olan mal ve hizmet üretimi ancak, kâr amaçlı AR-GE faaliyetleri ile mümkündür. Üniversitelerimizdeki bilimsel potansiyelin özel kuruluşlar ile karşılıklı etkileşim ve iş birliği içinde bu yöne yönlendirilmesi ve AR-GE'ye ayrılan kamu ve özel kaynakların artırılması artık bir zorunluluktur (7).

İlaç Sektörünün Avrupa Birliği Piyasasında Rekabet Edebilirliği Açısından Mevcut Durum

Yerli ilaç endüstrisi globalleşen, gittikçe maliyeti artırıcı daha fazla teknik kurala sahip olan ve rekabetin güçleştiği bir iklimde hem iç hem de dış pazarlarda başarılı olabilmek durumundadır. Bu bağlamda hem teknik yatırımlar hem de pazarlama yatırımları bu maliyetlere katlanmak zorundadır. TRIPS ve AB ile Gümrük Birliği çerçevesinde malların serbest dolaşımının teşviki yönündeki gelişmeler, ithalata getirilen sınırlamaların gevşemesi sonucu Türkiye'de pazarlama şirketlerini kuran çok uluslu firma sayısının artmasına yol açmıştır. AB'deki ilaç firmaları büyük ölçüde

AR-GE yatırımları yapan ve böylece hem terapötik yenilikler için yarışabilen hem de ürünlerini sürekli geliştirebilen bir yapıya sahiptir. Türkiye'nin terapötik olarak innovatör (öncü) ilaçların araştırma ve geliştirmesini finanse edecek gücü olmadığından ötürü bu yarışmada yer alması beklenmemektedir. Yerli ilaç sanayisinin üretim kapasitesi göz önüne alındığında gelecek için en olası senaryo, lisanslı üretimin yanında giderek artan bir fason üretim sayesinde özellikle biyoeşdeğerlik, GMP ve GLP gibi bazı koşulların yerine getirilmesine bağlı jenerik ilaç üretimi olacaktır. Bu yeni trend yerli ilaç şirketlerini, lisans anlaşmalarının da çözülmesi ile giderek jenerik ilaç üreticisi durumuna sokacaktır. Jenerik ilaç ruhsatlarının biyoeşdeğerlik koşuluna dayandırılması ve bu kuralın geriye dönük olarak ve çok kısa bir zaman dilimi içerisinde uygulanacak olması, ticari açıdan bir diğer olumsuzluktur ve jenerik ilaç üreticileri bakımından kaygı vericidir. Bu tür çalışmaların büyük maliyeti bir yana Türkiye'de hâlen biyoeşdeğerlik çalışmaları konusunda akredite edilmiş sadece bir klinik merkez bulunmaktadır. Öte yandan bu durum çok-uluslular açısından orijinal ürünleri için daha az rekabet anlamına gelen oldukça hoş bir gelişmedir. Görüldüğü gibi Türkiye ilaç sanayi mevcut yapısıyla büyük ölçüde dışa bağımlıdır. Diğer sektörler ile kıyaslandığında çok fazla nitelikli personelin çalıştığı ve yüksek tahsilli personel oranının %39,7'e ulaşmasına karşın AR-GE yoktur. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışması için bile dışa bağımlıdır. Yeni ilaç geliştirme diğer bir deyişle inovasyon bir hayaldir. İyiyetmiş eleman bulunmasına karşın üniversitelerle yeterli bir iş birliği sağlanamamıştır (8).

İhracat ve İthalat

İlaç ve eczacılık ürünleri 2015 yılı ihracatımızda ilk sırada 581,4 milyon ABD doları ile tedavide/korunmada kullanılmak üzere hazırlanan ilaçlar (dozlandırılmış) yer almaktadır. 2015 yılında ihracatımız önceki yıla göre %9,7 oranında artarak yaklaşık 939 milyon dolar olarak gerçekleşmiştir. Ülkemizin 2015 yılı ilaç ihracatında ilk sırayı Güney Kore almaktadır. İlaç ve diğer eczacılık ürünleri ithalatı 2015 yılında, bir önceki yıla oranla %2,6 oranında azalış göstermiş ve 4,6 milyar ABD doları seviyesine gerilemiştir. Söz konusu ihracatta olduğu gibi ithalatta

da önemli bir kısım perakende hâline getirilmiş ilaçlardan oluşmaktadır. İlaç sektörü 2015 yılı ithalatımızda ilk sırada Almanya, ABD, İsviçre, Fransa ve İngiltere yer almaktadır. TİM 2023 İhracat Stratejisi kapsamında ilaç ve eczacılık ürünleri sektörünün 2023 yılı hedefi 3,3 milyar ABD doları olarak belirlenmiştir. 2014-2018 yıllarını kapsayan Onuncu Kalkınma Planında belirlenmiş olan 25 adet öncelikli dönüşüm programlarından biri de Sağlık Endüstrilerinde Yapısal Dönüşüm Programıdır. Bu programla yüksek katma değerli ürün üretebilen, küresel pazarlara ürün ve hizmet sunabilen ve yurtiçi ilaç ve tıbbi cihaz ihtiyacının daha büyük bir kısmını karşılayabilen bir üretim yapısına geçilmesi amaçlanmaktadır (9).

Türkiye, gelişmekte olan ülke statüsüyle bu endüstride katkı sunabilecek bir paydaş niteliğiyle yerini almalıdır. Bu konuda Hükümete, sanayicilere ve bilim insanlarımıza çok önemli görevler düşmektedir. Yerli ilaç üretimi konusu uzun soluklu ve maliyeti oldukça yüksek bir proje olduğu için devlet kurumları (TÜBİTAK, TÜSEB vb.), bilim insanları ve sponsorlarımızın ortak projelere imza atmasıyla ancak mümkün olabilir. Akademik ortamda buna katkı yapan bilim insanlarımıza destek esirgenmemeli, fakat verilen kaynakların ve devlet desteğinin kontrolü belirli aralıklarla yapılmalıdır. Özel firmalar AR-GE'ye teşvik edilmeli fakat bu firmalar da her şeyi devletten beklememelidir. Dengeli bir çalışmayla adeta bir sac ayağı sistemiyle (devlet kurumları-özel ilaç firmaları-akademiye ve araştırmacılar) çalışmalar yürütülmelidir. ABD'de federal hükümetin ilaç AR-GE'sine ayırdığı yıllık pay 35 milyar dolar civarındadır. Bunun yanında özel ilaç firmalarının ayırdığı yıllık miktar ise 65 milyar dolardır. Yani her şeyi devletten beklemeyip bu iş için sanayici ve işletmeciler kurumların ciddi miktarlarda para akıtmaları gerekir. Dağıtım hakkına sahip firma bir ilaç geliştirip markete sunduğunda AR-GE masrafını çoktan çıkartmış olacaktır.

Türkiye'de yeni ilaç AR-GE çalışmaları yapılmamakta ancak müstahzar ilaç ve ilaç hammaddeleri üretimi ve formülasyon geliştirme çalışmaları gerçekleştirilmektedir. İlaç sektöründe rekabetin sağlanmasının önkoşulu haline gelen AR-GE yatırımlarının Türkiye'de çok az gerçekleşmesi patentli ilaç üretememeyi beraberinde getirmektedir. Bu durumda

ilaç alanındaki sorunlara ilişkin bazı somut öneriler şunlar olabilir:

- Sağlık herkes için doğuştan elde edilmiş ve vazgeçilmez bir haktır. Bu anlamda sağlık hizmetlerinde ve buna bağlı olarak ilaç alanında "serbest piyasa" ve "kâr" anlayışının egemenliği kırılmalıdır. Sağlık hizmetleri, özünde kamusal bir görev olarak yeniden düzenlenmelidir.

- İlaç sektöründeki üretim ve satış fiyatları doğrudan sağlık hizmetlerine bağlı olarak ele alınmalıdır. İlaç endüstrisinin organizasyonunda toplumsal gereksinimleri ön planda tutan politikalar izlenmeli ve bu konularda belirleyicilik sadece ilaç şirketlerine ait olmayıp sağlık alanındaki tüm örgüt ve kuruluşların ortak kararları şeklinde olmalıdır.

- İlaç şirketlerinin ulusal ve uluslararası faaliyetlerini, girişimlerini, satış ve kâr takiplerini, değerlendirmelerini, denetlemelerini ve bu konularda alternatif politikalar üretilmesini sağlayacak girişim ve örgütlenmeler olmalıdır.

- Tedavi edici değil koruyucu sağlık hizmetlerine ağırlık verilmesi gereksiz ilaç tüketimini ve savurganlığını önlemede temel yöntemdir. Ülkemizde koruyucu sağlık hizmetlerine gereken önem verilmelidir.

- İlaç tüketiminde gereksiz savurganlığı ve tüketimi önleyecek bir sağlık hizmeti anlayışı içerisinde bu konuda toplumun eğitilmesine ve bilgilendirilmesine ağırlık verilmelidir.

- Reçetesiz ilaç satışına ve ilaçların reklamının yapılmasına izin verilmemelidir.

- İlaçta yeni bir fiyatlandırma sistemi ile denetim ve kontrol sağlanmalıdır.

- Ucuz eşdeğer ilaç uygulamasının sağlık hizmetlerinde tüm kesimleri kapsayacak şekilde yaygınlaştırılması ve kamu hastaneleri eczanelerinden poliklinik hastaları için de ilaç verilmesi gündeme getirilmelidir.

- İlaç alanında patent uygulamasına geçilmesinin iptal edilmesi mümkün görünmemektedir. Bu konudaki uğraşlar yeterli olmamıştır. Yine de uygulamanın başlangıcının birçok başka ülkede olduğu gibi daha ileri bir tarihe alınması için çalışılmaktadır. İspanya gibi AB ülkelerinde bile 10 yıl olarak tanınan bu sürenin

Türkiye için baskın bir yasa ile birkaç yılla sınırlı tutulması yerli ilaç sanayi ve halk sağlığı açısından zararlı olmuştur. Bu konuda gereken yapılmalıdır.

- İlaçla ilgili sürekli eğitimlerinde hekimler için ilaç şirketlerinden bağımsız bilgi kaynakları oluşturulmalıdır. İlaç şirketlerinin doğrudan eğitim faaliyetleri düzenlemeleri veya maddi katkıda bulunmaları yerine hekimlerin bu konudaki eğitimine katkıda bulunmak üzere bir genel fona kaynak aktarmaları sağlanmalıdır.

- Sivil toplum örgütleri ilaç alanındaki sorunların çözümüne yönelik somut politikaların üretilmesine katkılarını arttırmalı ve konuya ilişkin diğer kuruluş ve örgütlerle iş birliğini geliştirmelidir. TTB gibi STÖ kuruluşları promosyon konusundaki etik ilkelerini paylaşmak, duyarlılık gelişmesini sağlamak ve uygulanabilirliği izlemek için çalışmalıdır. Bu etik ilkeleri uygulamayanlarla ilgili gereken yasal işlem yapılmalıdır (10).

Ümit ederim ki ülkemizde mevcut durumu korumaya yönelik statükocu bir bakış açısından ziyade yerli üretimin olabildiğince desteklendiği, inovatif projelerin devlet nezdinde dikkate alındığı, ilaçta ciddi bir ekosistem oluşturulup sanayi-devlet ve üniversite iş birliklerinin daha da arttığı ve ülkemizi bu alanda söz sahibi yapacak stratejik alanda ciddi atılımların yapıldığı güzel günleri görmemiz nasip olur.

Kaynaklar

1) Şemin, S., "Sosyal ve Ekonomik Yönleriyle İlaç", *Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi*, 1998.

2) Alkan, Ş.Ş., "İlaç Üretim Tekniklerinde Yenilikler", XXXVII. *Ulusal Hematoloji Kongresi*, 2011.

3) *Türkiye Kimya Petrol Lastik ve Plastik Sanayi İşverenleri Sendikası Periyodik Yayını Sayı 1/2018 İlaç Sanayisinde Hedef; Dışa Bağımlılığı Azaltmak*, s. 32.

4) Kanzık, İ., *Türk İlaç Sanayi* Ek.6, 2009

5) *İlaç ve Eczacılık Ürünleri Sektörü*, 2016. *Türkiye Cumhuriyeti-Ekonomi Bakanlığı*.

6) *Süren Bir Tartışma: Hekim, İlaç, Etik*, 2000, *Tıp Dünyası*, 64.

7) *SD Dergisi*, 2014, "Türkiye'de yenilikçi ilaç için yol haritası", s. 52-57.

8) "İlaç Endüstrisinin Küresel Sağlığa Katkıda Bulunurken Odaklandığı Başlıca Alanlar ve Gerçekleştirdiği Eylemler," *Uluslararası İlaç Üreticileri ve Demekleri Federasyonu Basın Bülteni*, Cenevre, 27 Şubat 2008.

9) "İlaç Sektöründe Ar-Ge ve İnovasyon," *Turgut Tokgöz (Genel Sekreter), İstanbul, 11 Nisan 2013 tarihli İlaç Temel Araştırma Merkezi (İTAM) Toplantısı Raporu*.

10) "Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2023 Raporu," 14 Eylül 2012 tarihli AİFD Basın Bülteni.

Bilim insanı ve inovatif düşünce zarureti

Prof. Dr. Fuat Akpınar



1958 yılında Erzurum'da doğdu. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesindeki eğitimini 1982 yılında tamamladı. Mardin Midyat'ta hekim olarak çalıştı. Uzmanlık eğitimini Diyarbakır Dicle Üniversitesinde tamamladı. Amasya ve Samsun devlet hastanelerinde çalıştı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında görev yaptı. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesinde Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğini kurdu. Bir dönem Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesinde çalışan Dr. Akpınar 2015 yılından beri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapmaktadır.

SD Dergisinin bir önceki yani 50.sayısında “Bir bilim insanının çileli yolculuğu” başlığı ile yayımlanan yazımızın sonundan bir önceki paragrafında “Yukarıdaki satırlar bir hayat hikayesinden ziyade, her bir paragrafta başarıya ulaştıran yolculukta birer muzaferiyet kaidesi sırrı taşımaktadır” ifadesini kullanmıştım. Bu sayıda ise bilim insanının asli görevlerinden biri olan yeni ve doğru bilgi üretirken inovatif düşünceye sahip olmasının gereği ile karşılaşılan zorluklar üzerinde duracak; bazı önerilerimizi kısaca açıklayacağız.

Ülkemizde bilim üretilmediğimiz sürece yeni teknolojilere sahip olamayız. Başlangıçta bilgi teknolojiye temel teşkil ederken sonrasında teknoloji kullanılarak yeni bilgiler üretilir. Böylece bilim ve teknoloji birbirlerine sinerji oluşturur ve ikisindeki gelişmeler süreklilik arz eder. Bilim üretememe problemimiz teknolojik olarak da çok gerilerde kalmamızın sebebi. Öyleyse bilim insanlarımızın inovatif düşünceye, yeni ve doğru bilgi üretmeye odaklanmaları mutlak zarurettir.

Bir şey ne kadar yeni, farklı, orijinal ve büyüleyici olursa olsun ekonomik ve sosyal katma değeri yoksa inovasyon olarak değerlendirilemez. Bu durumda şu soruların sorulması gerekir: İnovasyon nedir? Gerçek mi? Gerekli mi? Bilim insanının görevi nedir? İnovasyon yapma görevi var mı? İnovasyon yapamıyorsa engeller neler? İnovasyon yapmanın artısı kime?

Yenilik/yenileme, inovasyon kelimesinin tam karşılığı değildir. Çünkü inovasyonun temel dinamiği yeni olan her şey değil, ekonomik ve sosyal bir katma değere dönüşen ya da dönüştürülen yeniliklerdir. İnovasyon yeni olan bir şeyin ekonomik ve sosyal katma değere dönüştürülecek şekilde ticarileştirilmesidir.

Ürünlerin ve hizmetlerin giderek birbirine benzediği, hızla metalaştığı ve iletişim bombardımanı yapıldığı günümüz pazarlarında önemli olan artı değeri olan farklılık oluşturmaktır. Hiçbir ürün veya hizmet kalıcı değildir. Dolayısıyla, inovasyon yeteneğine sahip olmak esastır. İnovasyon bir hakikat ise pozitif bilimlerde altın standart tanımlaması/genellemesi büyük bir yalandır. Altın standart tanımlaması bilimsel düşüncenin önüne duvar örmektir, bilimsel düşünmeye engel olmaktır, bilim insanını kör ve sağır etmektir ve teknolojik gelişmeyi baltalamaktır.

Ülkemiz bilim insanı olarak bizlerin görevi; başkaları üretsinsin, biz de onları kullanalım, destekleyelim, tasdik edelim, doğrulayalım değildir. Öyleyse bir bilim insanının yeni bilgiye ulaşip onu kritik etmesi hakkı ve görevi olduğu kadar, yeni ve doğru bilgiyi üretip geliştirmesi ve aktarması da hakkı ve görevidir. Peki engelimiz ne? Neden üretmiyoruz, neden geliştirmiyoruz?

Bütün bunlara verilecek belki de tek bir cevap yok. Ancak kanaatimce en büyük ve en temel sorun; bizi insani ve ulvi erdemlerden uzaklaştırarak düşünme-

meye, akıl etmemeye, sürüleştirmeye, sömürülmeye ve köleleştirmeye yönelten eğitim sistemimizde. Yeni ve doğru bilgi ile teknolojik inovatif ürün geliştirememiz hastalığımızın nedenlerinden bazılarını şu şekilde sıralayabilirim.

Ülke dışı nedenler:

- Batılı ülkelerin sanayi, teknoloji ve endüstride önde olmaları.

- İnovatif (yenilikçi) üretime odaklanmaları.

- Oyun kurucu olmalarından ötürü koydukları kurallarla başkalarının bilim ve teknoloji üretmelerinin önüne duvarlar örmeleri.

- ‘Altın standart prangası’ ile bizleri uyutmaları.

- ‘Biz daha iyisini yapıncaya kadar en iyisi budur’ propagandası ile “Sizin aklınız ve zekânız yetmez. Siz bilemezsiniz, siz yapamazsınız” şeklindeki aşağılama oyunları.

Ülke içi nedenler:

- Güvensizlik problemimiz

- Devletin insanına güvensizliği = Bürokratik engeller

- İnsanın devletine güvensizliği = Ürkek ve korkak ruh hâli, proje üretmeme

- İnsanın insana güvensizliği = Yaralı

ve başarısız ortaklıklar/ekipler doğurur

- Ötekileştirme problemimiz = Bilgi, beceri ve tecrübeyi yok sayma, yani ehliyet ve liyakati dikkate almama

- Komplekslerimiz = Dışarıya hayranlık, içeriye tepeden bakan tavrımız

- Bağnaz bürokratik zihniyet = Bilgisiz, ülke ve dünya gerçeklerinden uzak, ufuksuz, amaçsız, hedefsiz, şüpheli, kıskanç, menfaatperest ve ön kesici yaklaşımlar. (Kendi yaşadığım örnek belgelidir: TÜBİTAK proje başvurusu yapılmış patenti bana ait ürün geliştirme projesinde bilimsel danışman olmam için görev yaptığım resmi kurumdaki izin alma müracaatına verilmiş olan cevap, "ticari kaygılar nedeniyle bilimsel danışman olamazsınız" şeklindeydi.)

İşte böyle bir zihniyet inovatif düşüncenin önündeki en büyük engel, ve ona vurulan en büyük darbe değil midir? Peki inovasyonda bilim insanının yeri yok mu, var mı? Ne dersiniz? İnovasyonun içinde yer alan parçalar (beyin gücü, planlama, olanaklar, sanayi - teknoloji - endüstri, piyasa, pazarlama) sıralandığında görülecektir ki beyin gücü en temel öge ve en dinamik etken olup diğer parçaların etkin şekilde kullanılması da ona bağlıdır. Öyleyse bilim insanını maddi destekten yoksun bırakarak nasıl inovatif ürün geliştirilebilir? Demek ki devletin bürokratik kademelerini işgal edenlerin bağnaz bürokrat zihniyetinden uzaklaşmaları ve bulundukları konumun gerekleri için çok ciddi çabalar sarf ederek ehliyetli ve liyakatli olmaları gerekir.

İnovasyonla artı değer oluşturmak insan, toplum, ülke ve devlet için zarurettir. Peki inovasyon yapmanın benimsenmesi ve yaygınlaşmasında etkili olan faktörler nelerdir? Toplumun üyeleri arasında yeni ürün ve hizmetlerin benimsenmesi ve yaygınlaşmasında etkili olan faktörler şöyle sıralanmıştır: Nispi avantajlılık, ihtiyaçlarla uyumluluk, basitlik, denebilirlik ve gözlemlenebilirlik.

İnovasyonun toplum ve ekonomilere yönelik sonuçlarının şunlar olduğu söylenebilir: Toplumsal refah artışı, yaşam standartlarının artması, sürdürülebilir ekonomik büyümenin sağlanması, istihdam artışı, kaynakların etkin ve verimli kullanılması, yeni ham madde kaynaklarının ortaya çıkarılması, ihracat artışı sağlama, patent sayılarında artma,

bölgesel kalkınmaya katkı sağlama, enerji kaynaklarının etkin kullanımı, girişimciliğin artması ve dışa bağımlılığın azalması.

İlimde insan gibi doğar, büyür, gelişir, yeni bilgilere ve teknolojik gelişmelere analık eder. Gidilecek bir yere şartlarımız ve imkânlarımız ne ise yola öyle çıkarız. Hazinesinin olduğu hedefe önce ulaşan hazinenin sahibi olur. Unutmayalım ki en değerli hazine ilimdir. Diğer bütün hazinelere onunla ulaşılır. Yeni hazinelerin olduğu hedefe önce ulaşmak için donanımlı bir sürücü ve süratli ve sağlam bir araç gerekir. Kendimizi bilgi ile donatmadan, en üst düzey teknolojik ulaşım aracına sahip olmadan yeni hazineye/hazinelere erken ulaşıp onlara sahip olamayız.

İyi bir araç satın alırsanız sahip olduğunuz para ve malınızı onlara vermek zorunda kalırsınız. Ancak daha iyisini ve hızlısını üretmeden size kendilerinden önde gidecek iyi ve hızlı bir araç asla satmazlar. Böylece siz her defasında şahıs ve ülke kaynaklarını onlara aktarırsınız, ancak hiçbir zaman onlardan önce yeni hazineye (ilim ve teknoloji) ulaşamaz ve ona sahip olamazsınız. Hep başkalarının verdikleri kadarıyla yetinmek zorunda kalırsınız. Alıcı olarak başkalarına aktardığınız servetlerinizle başkalarının refah düzeyini arttırırsınız. İstihdam ve üretimlerine katkı yaparsınız. Teknolojilerini geliştirmeye teşvik edersiniz. Yeni bilimsel keşifler yapmalarına imkân sağlarsınız. Sonuçta sürekli yeni ve üst modeller karşınıza çıkar ve siz her zaman alıcı konumunda kalırsınız (sömürölürsünüz), bilimsel ve teknolojik olarak geride olursunuz. Aşağılık kompleks belinizi büker. İnsan, toplum, ülke ve devlet olarak yok oluşa koşarsınız.

İnsan olma onuruyla yaşamak istiyorsak kendi şart ve imkânlarımızla, mevcut bilgi, beceri ve teknolojiyle kendimize ait olanı ortaya koymalı (oluşturmalı) ve onu sürekli yenilemeli ve geliştirmeliyiz. Bu hususta gayreti olanlara destek olmalı ve onların önüne yeni hedefler koymalıyız.

Unutmamalıyız ki pozitif bilimler mutlak olmayıp gelişmecidir. Bilim insanlarımız kendi alanları ile ilgili problemi görmeli, çözümüne odaklanmalı, asla ve asla mazeret üretmeden, başaracağına inanarak, tüm imkan ve kabiliyetlerini sonuna kadar kullanarak yeni ve doğru



Bilim insanlarımız kendi alanları ile ilgili problemi görmeli, çözümüne odaklanmalı, asla ve asla mazeret üretmeden, başaracağına inanarak, tüm imkan ve kabiliyetlerini sonuna kadar kullanarak yeni ve doğru bilgi üretmeli ve onu ilgili kurumlarla birlikte inovatif ürün haline getirmelidirler ki toplumumuz ve devletimiz için ekonomik ve sosyal katma değer oluşsun. Bu hususta gayretlerimiz birlikte, sürekli ve artan bir şekilde olmalıdır. Aksi hâlde sürünmeye mahkûm oluruz.

bilgi üretmeli ve onu ilgili kurumlarla birlikte inovatif ürün haline getirmelidirler ki toplumumuz ve devletimiz için ekonomik ve sosyal katma değer oluşsun. Bu hususta gayretlerimiz birlikte, sürekli ve artan bir şekilde olmalıdır. Aksi hâlde sürünmeye mahkûm oluruz.

Kaynaklar

Uzkurt, Cevahir, İnovasyon Yönetimi: İnovasyon Nedir, Nasıl Yapılır ve Nasıl Pazarlanır? 37 Ankara Sanayi Odası Yayın Organı, Temmuz / Ağustos 2010

Faj terapisi: yeniden ve hemen!

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında viroloji bilim doktoru, 2005 yılında klinik mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Dr. Altındış, Mayıs 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atanmış, Haziran 2013'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçmiş olup halen Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıkları görevlerini yürütmektedir.

Bakterilere özgül olan ve bakterileri enfekte eden virüslere bakteriyofaj denir. Bakteriyofajlar virüslerin temel özelliklerini taşırlar. DNA veya RNA'dan sadece birine sahiptirler. Bakteriyofajlar ilk olarak 1919'da son derece sınırlı bir bilgi ile tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (1). O dönemde hem cıva hem de arsenik içeren antibakteriyel ajanların toksisitesi de göz önüne alındığında yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu açıktı (2). Bakteriyofaj tedavisi, yalın ifade ile enfeksiyondan sorumlu bakterilere karşı tedavi amaçlı fajın uygulanmasıdır. Belli oranda saflaştırılmış fajın hastaya verilmesi sonrasında, fajın enfeksiyon etkeni ile antagonistik yarışa girmesi ve patojeni kısa sürede yok etmesi, bu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Fajlar bakteriyi üzerindeki reseptörlerden tanıyarak spesifik bağlanır, bu bağlanma genellikle sadece bir bakteri türünü hatta suşu hedefler. Ardından faj, genomunu bakteri içine enjekte eder ve kendi genlerini eksprese ettirir. Tedavide kullanılan litik fajlarda hedef bakteri parçalanarak yüzlerce faj progenisinin salınımı gerçekleşir. Süre faj türüne göre değişmekle birlikte, genelde 15 dakikada gerçekleşir. Salınan faj progenisinin ortamdaki diğer bakteri hücrelerini enfekte etmesiyle litik döngü sürer gider. Faj tedavisi başlangıçta sadece çok az sayıda endikasyon (stafilokoksik dermatit ve bazı sistit vakaları) için tedaviye yönelik kanıtlar sağlayabilmiştir. Faj üzerine tartışmalar ve bu terapötik preparatların doğasın-

dan kaynaklanan komplikasyonlar ile kimyasal antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılabilir hâle gelmesi faj tedavisi uzunca bir süre gündemden düşmüş- tür. Artan antibiyotik direncinin artık bir krize dönüştüğü günümüzde kaçınılmaz olarak faj tedavisine olan ilgi yeniden canlanmıştır (3-5). Bu da bakteriyofajların yeniden gündeme gelmesini ve daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Artan bakteriyofaj biyolojisi anlayışı ile kullanımlarında çok daha fazla seçenek oluşturma fırsatı doğmuştur (5). Açıklığa kavuşturulan noktalar arasında bakteriyofajların temel özellikleri, bakteri virüslerinin biyolojileri, son derece spesifik konakçı gereksinimi nedenleri ve enfeksiyonun moleküler süreçleri ile değişimi gibi konular sayılabilir.

Ciddi bir hastalık mevcut tedavilerle kontrol edilemediğinde yeni yaklaşımlara gereksinim kaçınılmazdır. Birçok alternatif yaklaşımları değerlendiren bir çalışma grubu faj tedavisinin bu soruna karşı gelmek için umut verici bir yol olduğu sonucuna varmıştır (3). Hedef bakterileri etkileyen hem doğal hem de modifiye bakteriyofajların mevcut antibiyotik direncinin de azaltılmasına katkısı konusunda bazı kanıtları vardır (5-7). Bakteriyofajların klasik antibiyotiklerle kombinasyonları da bir başka tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. İnsanların, hayvanların veya bitkilerin enfeksiyonlarında etken bakteri aynı ise ortak tedavi hedefi seçilebilir. Günümüzde bakteriyofaj kullanımı için uygun koşullar, insanlardaki kulak enfeksiyonlarından (8) hasat edilen patateslerdeki çürümeyi önleyici

düzenlemelere kadar uzanmaktadır (9). Faj tedavisine daha çok yönelme gerekçeleri arasında; bazı etkenler için etkili bir tedavinin olamaması, artan ve çeşitlenen antimikrobiyal direnç veya biyofilmlerdeki çoğalma gibi doğal direnç belirleyicileri de dahil olmak üzere birçok faktörden kaynaklanabilir (2,10).

Faj tedavisinde gelecek, büyük ölçüde hatta tamamen temel antibiyotiklere gelişebilecek dirençtir. Bakteriyofajlar tamamen farklı etki biçimleriyle bu tür bir dirençten etkilenmezler. Bakteriyofajlar hedef bakteriler tarafından bakteriyofaj direncinin evrimine karşı koyabilir ve gelişebilirler. Klasik antibiyotiklere karşı direncin diğer bir önemli nedeni biyofilmlerde bakteriyel büyüme olup antibiyotiklere bakteri duyarlılığını bin kat azaltabilir (7, 10). Bakteriyofajlar hem biyofilm matrisini hem de içinde büyüyen özel hücreleri hedefleyerek böyle bir ortamda bakterilere saldıran benzersiz özelliklere sahiptir (10). Biyofilmlere karşı etkinlik hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir (8, 10) ve faj tedavisinin benimsenmesi için önemli bir öncü olma potansiyeline sahiptir.

Faj terapisi sadece tedavi olarak değil aynı zamanda enfeksiyonları önlemek için de kullanılabilir, patojenik bakterilerle mücadele etmek noktasında çekici bir alternatiftir. Bununla birlikte faj etkinliği, uygulama yöntemleri ve sistemdeki fajların kalıcılığı ve belki de en önemlisi faj direncinin geliştirilmesi gibi bazı önemli kısıtlamalar vardır. Bir faj

terapisi uygulama şeması ayrıntılı değerlendirilmeden önce uygulanmamalıdır. Bakterilerin geliştiği her yerde fajlar da gelişmektedir.

Faj tedavisinin arkasındaki temel düşünce antibiyotiklerde olduğu gibi hastalıkların tedavisi iken gelecekteki çalışmalar, patojen yükünü azaltmak ve enfeksiyon riskini azaltmak için litik bakteriyofajların profilaktik kullanımını içermelidir. Ek olarak bakteriyofajların kombine kullanımı, probiyotik bakteriler gibi ekolojik açıdan dost bir alternatifle birlikte bakteriyel hastalıklara karşı oldukça etkili olması beklenen bir strateji oluşturur. Biyolojik yaklaşımları farklı hedefler ve eylem biçimleriyle birleştirmek, kombine ilaçların antibakteriyel ve antiviral tedavide başarılı olduğu insan tıbbında görüldüğü gibi gelecekteki direnç gelişiminin riskini en aza indirebilir (11).

Faj Tedavisinin Avantajları ve Dezavantajları

Litik fajlar esas olarak belirgin antibakteriyel etkileri bakımından antibiyotiklere benzetilmektedir. Fakat tedavi amaçlı oluşturulmuş faj preparatlarının antibiyotiklere göre bazı avantajları/dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 1). Bunların içinde en önemlileri, fajın uygulanma biçiminden bağımsız olarak nerede ihtiyaç varsa oraya göç etmesi ve orada çoğalması, antibiyotik direncinden bağımsız olarak aktivite göstermesi, biyofilm üzerinde etkin olması, etki spektrumunun dar olması ve faj tedavisi öncesi etken/faj ilişkisinin tanımlanmış olması olarak sıralanabilir (12).

Özetle faj tedavisi uzunca bir süre unutulmuş bir yöntem olarak bugün özellikle



çoklu dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarla savaşta tamamlayıcı bir alan olarak önemini artırmaktadır. Bu yeniden hatırlanma sürecinde faj tedavisinin tarihinden ders alıp konuyla ilgili bilgi birikiminden ve genom teknolojilerinden faydalanarak, öncelikle tedavi potansiyeli olabilecek doğru litik fajların seçilmesi, iyi tanımlanması ve biyolojisinin iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiş olsa da terapinin etkinliğini kanıtlayacak deney tasarımı iyi yapılmış daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Not: Katkılarından dolayı Elmas Pınar Kahraman'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1) D'Herelle, F. Sur le Role du Microbe Bacteriophage dans la Typhose Aviare. Comptes Rendus de

l'Académie des Sciences Paris 1919, 169, 932-934.

2) Eaton, M.D., Bayne-Jones, S. Bacteriophage Therapy: Review of the Principles and Results of the Use of Bacteriophage in the Treatment of Infections. JAMA; 1934: 103, 1769-1776, 1847-1853, 1934-1939.

3) Chan, M. WHO Director-General Briefs UN on Antimicrobial Resistance. 2016. <http://www.who.int/dg/speeches/2016/antimicrobial-resistance-un/en/> (Erişim Tarihi: 28.02.2019)

4) Czaplewski, L, Bax, R, Clokie, M, et al. Alternatives to Antibiotics-A Pipeline Portfolio Review, Lancet Infect. Dis.2016;16: 239-251.

5) Harper DR, Burrowes BH, Kutter EM. Bacteriophage: Therapeutic Uses, içn. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley and Sons: Chichester, İngiltere, 2014.

6) Harper, D, Abedon, S, Burrowes, B, McConville, M.(ed) Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy; Springer: Cham, İsviçre, 2018. <https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-3-319-40598-8#about> (28.02.2019)

7) Harper, DR, Parracho, HM, Walker, J, et al. Bacteriophages and Biofilms, Antibiotics 2014;3:270-284.

8) Wright, A, Hawkins, C, Anggard, E, et al. Controlled Clinical Trial of a Therapeutic Bacteriophage in Chronic Otitis due to Antibiotic-resistant Pseudomonas Aeruginosa; A preliminary Report of Efficacy, Clin, Otolaryngol, 2009;34:349-357.

9) Blackwell, A., The Potential for Bacteriophage to Control Soft Rot Development in Store, https://potatoes.ahdb.org.uk/sites/default/files/publication_upload/APS%20Biocontrol%20Ltd.pdf Development Development (9 Mart 2018).

10) Ceri, H, Olson, ME, Stremick, C, et al. The Calgary Biofilm Device: New Technology for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibilities of Bacterial Biofilms, J. Clin. Microbiol. 1999, 37, 1771-1776.

11) Kalatzis PG, Castillo D, Katharios P, et al. Bacteriophage Interactions with Marine Pathogenic Vibrios: Implications for Phage Therapy Antibiotics. 2018;7(1):15.

12) Gündoğdu A, Ulu-Kılıç A, Bacteriophage Therapy: An Unforgotten Source of Cure, Klinik Derg. 2018; 31(2):78-87

Tablo 1: Bakteriyofaj-Antibiyotik Karşılaştırması

Bakteriyofajlar	Antibiyotikler
Etki spektrumu oldukça dar ve spesifiktir.	Etki spektrumu Geniştir.
Enfeksiyonun olduğu yerde çoğalır.	Vücutta metabolize olur ve atılır.
Hızlı bakterisidal etki yapar.	Bakterisid/Bakteriyostatik etkiler gösterir.
Yan etkisi yoktur.	İntestinal bozukluklar, allerji vb. yan etkileri vardır.
Faja dirençli bakteriler aynı özelliğe sahip başka fajlara duyarlı olabilir.	Antibiyotik direnci sadece bir bakteriyi değil ilgili bakterileri etkiler.
Yeni faj seçimi hızlı, kolay ve ucuzdur.	Yeni bir antibiyotik molekülü oluşturmak güçtür.
Biyofilm formlarında da etkilidir.	Biyofilm içindeki bakterilere antibiyotikler etki etmeyebilir.
Mide asidi, safra tuzları, üre toksitesi, antikorlar ya da fagositozdan etkilenir.	Standartları yüksektir bozucu unsurlardan korunur.
Hücre içi patojenlere etkili değildir.	Hücre içi patojenlere de etki edebilir.

'Evlat sigortadır' düsturundan sosyal güvenlik sistemine

Dr. Mine Hanoğlu



İstanbul'da doğdu. Almanya'da başladığı ilköğrenimini İstanbul'da tamamladı. İstanbul Erkek Lisesinden mezun olduktan sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini 1984 yılında bitirdi. İdil'de mecburi hizmetini tamamladı. Anestezi ve reanimasyon ihtisası yaptı. 1994'ten beri Özel Nisa Hastanesinde anestezi uzmanı olarak çalışmaktadır.

Ülkelerin refah düzeyini oluşturan kriterler vatan- daşların özlük haklarını kapsamak zorundadır. Bugün geriye doğru baktığımızda dünya üzerindeki bütün insanların önceki nesillere göre kıyas kabul etmeyecek derecede daha düzgün fiziki şartlarda yaşadıkları tespitini yapabiliriz. Fakat bu durum insanların gerçekte hak ettikleri uygarlık kriterlerinin, bizimki gibi nispeten demokratik ve insanların aslında mutlu olduğu bir ülkede bile gerçek anlamda uygulanabildiğini göstermez. Ülkemiz yüz yıl önce gerçekleşen ve asıl sebebi de zaten Osmanlı Devleti'ni ortadan kaldırmak olan Birinci Dünya Savaşı sonunda yıkıldığı zaman insanlarımız eğer hâlâ sağ kalabilmişlerse, sıcak aş ve barınak bulduklarında şükreder hâle düşmüşlerdi. Savaşı yaşamış neslin çocukları ise İkinci Dünya Savaşının oluşturduğu kıtlığın içine doğdular. Babalarımızın teşkil ettiği bu nesil çalışıp çabalayıp çocukları olan bizlere daha iyi bir hayat sunmayı başardı. Biz üçüncü nesil okuduk, iş bulduk, emeklerimiz ekonomik savaşın çarkları arasından doğan enflasyon karşısında yeterince karşılık bulmasa da bizden önceki nesillerden daha şanslı olduk.

Benden sadece 26 yıl büyük olan babam, bana kıyasla çok farklı bir dönemde yaşadı. Savaş görmedi ama ömrünün ilk üçte birini yoksulluk ve yoksunlukla

geçirdi. Üstelik çalışmadığı için değil, kısıtlı geliri ile babasının yükümlülüklerini de üstlendiği için. Anne-babasının ilk çocuğu olarak dünyaya geldiği gün, babası onu kendisinin sigortası tayin etmişti bile. İri yarı bir genç olarak yetişip kuvvetli pazuları ortaya çıkınca, büyük-babam oğlu sayesinde gönül rahatlığı içinde erken emekli olabileceğini anladı. 1950'lerde yoksul Türk halkının geleceğe dair güvencesi bundan ibaretti ve bundan ötesini artık talih belirliyordu. Babam bu açıdan talihin garip cilvelerine maruz kalmış sayılabilir. Bir yandan sağlıklı ve güçlüydü, öte yandan nispeten genç yaşta tansiyon, şeker, kalp hastalıklarına yakalanmış bir babası, kendinden küçük ve hepsi ona bağımlı beş kardeşi vardı. Annesi bahçe ekiyor, inek bakıyor, evi çekip çeviriyor ama babam bedeniyle ne kadar çalışırsa çalışsın kıt kanaat geçiniyorlardı. Evlenmesi ancak bu kalabalık eve gelin getirerek mümkün olmuştu. Daha önce kız kardeşinin düğün masraflarını da üstlenmek zorunda kalmıştı. Kendisi ise dayısından borç alarak düğün yapabilişti. Anneme takılan beş bileziği bozup küçük bir sandal satın almış, Rumelikavağı açıklarında palamut ve lüfer yakalayarak biraz para kazanmayı ümit etmişti fakat her fakir gencin rüyası gibi bu macera da hüsrarla sonuçlanmış ve eldeki bileziklerden de olmuşlardı.

Bu zor günlerde ben doğmuşum, kalabalık evin neşe kaynağı olmakla beraber benim de para gerektiren

ihtiyaçlarım varmış. Annem eski mantosundan bana minik bir palto dikmiş. Apandisit ameliyatı olduğu dönemde babacan doktoru ona intramüsküler enjeksiyon yapmayı öğretmiş olduğu için komşulara iğne yapıp biraz para kazanabiliyormuş, böylece bana çok güzel patikler alabilmiş. Fakat babam gibi iri yapılı olan ben hızla büyümüşüm, paltonun kolları kısalmış, patikler ayağıma küçülmüş. Sanırım babamın Almanya'ya işçi olarak gitmek gibi büyükbabamın asla onaylamayacağı radikal bir karar alabilmesine, beni öyle paltodan dışarıya uzamış, üşümüş kollarla görmesi sebep olmuş. Çekirdek ailemizin kaderinde "gece gündüz çalışıyorum, çocuğuma bir palto alamıyorum!" cümlesinin simgesel anlamı büyüktür. Bu cümleyi kurduktan sonra babam, kendisinden beklenmeyecek bir şeye cesaret etti. O devirde hiç de kolay olmayan bir maceraya üstelik babasının muhalefetine rağmen daha doğrusu ondan izin istemeye gerek duymadan atıldı. Büyükbabam için bir şoktu bu, hayatta en güvendiği kişi, hayattaki en büyük güvencesi ona ihanet etmişti ve emin ellerde olduğunu düşündüğü gelecek belirsiz, puslu bir hâl almıştı. Öte yandan annem de çok endişeliydi, iki küçük çocuk ile geride kalmak, değil cep telefonunun ev telefonunun bile bulunmadığı, insanların uçağı ancak gazetelerde gördüğü bir devirde Almanya gibi uzak ve tekinsiz bir yerden haber beklemek... Babam kararından dönmedi ve 1963'de Sirkeci Garı'ndan



hareket eden gurbetçi trenlerinden birine bindi, geride bir sürü endişeli insan bırakarak. Almanya macerası tuttuğu günlükler, 45 yıl sonra torununun Almanca ödevine konu olacak kadar ilginç ve öğreticidir. Kendi vatandaşlarına geçim ve gelecek güvencesi vermekten aciz duruma düşmüş Türk Devleti ve bir zamanlar hakir görülen Avrupa'nın şimdi alt yapı hizmetlerini görmeye talip Osmanlı bakiyesi Türk halkı. Öte yandan babamın Almanya'dan yolladığı bütün mektupların evde önce büyükbabam tarafından okunmasını zorunlu kılan örf. Her nasılsa büyükbabamı atlatmayı tekrar başararak ona ikinci korkusunu da yaşattılar. 1964'de annem, kardeşim ve benimle birlikte Rumelikavağı'ndan Almanya'ya göç eden diğer bir aile ve bir kompartıman dolusu eşya eşliğinde aynı trene bindi, belirsiz ama umut dolu bir geleceğe yol aldık. Almanya macerası babam için beş yılın sonunda bittiğinde tekrar baba evine dönmedi, buna karşılık yaşadıkları müddetçe anne ve babasının geçim ve tedavi giderlerini üstlenmeye devam etti. Bir önceki neslin "evlat sigortadır" düsturunu onlar için yerine getirdi.

İlk gençlik yıllarından beri amcasının inşaatlarında çalışmış olduğu için Almanya'da işe duvar ustası olarak

başlayan babam burada hiç bilmediği bir kavram olan "sosyal güvenlik" ile tanışmış ve kendi öz amcasının kendisini bu kavramdan uzak tuttuğunu anlamıştı. Sigortalı saygın bir işi olan, ailesini yanına getirten, Almanca öğrenip sürücü kursuna giden ve bu sayede çalıştığı firmanın kendisine servis minibüsü tahsis ettiği yakışıklı babamın kavuştuğu özgüven, bu günlerde katıldığı iki dirhem bir çekirdek giyinmiş, bıyıklarını tıraş ettirmiş, hepsi fötr şapkalı ve kravatlı Türk işçilerinin sessiz ve medeni protesto yürüyüşünde, Almanca "Kıbrıs'ı bölmek yaraları sarmaktır" yazılı bir pankart taşıırken çekilmiş fotoğrafında ölümsüzleşmişti. Babam geç yaşta başlayan ve ülkesine döndükten sonra kendisinin ödemeye devam ettiği sigorta primleri ile ancak asgari bir emekli maaşı hak edebildiği için bu konudaki duyarlılığı had safhada tecelli etti. Kardeşim henüz 12 yaşında iken sigortasını başlattı, etrafındaki herkesin önce sigortalı olması için çaba harcadı.

Türkiye'de sosyal güvenliğin yerleşmesi pek çok sosyal gelişme gibi sancılı oldu. Bir iş olsun da nasıl olursa olsun düşüncesi, devletin birey haklarını korumada gösterdiği özensizlik ve yetersizlik çoğu kez insanların kendi başının çaresine bakması sonucunu doğurdu. Az ge-

lišmiş, gelişmekte olan veya yabancı sermayenin faiz kıskacında bunalan devlet, bireylerinin haklarını koruma konusunda hâlâ yeterli değildir. Babamdan 40 yıl sonra Türkiye'de kurulmuş küçük özel hastanelerde uzman hekim olarak çalışmaya başladığımda arkamda sırtımı güvenle yaslayabileceğim bir sosyal devlet yoktu. Hafiye aracılığı ile yerimi tespit edip beni kanun zoruyla üye yapan meslek odası nezdinde ise düzenli ödenen aidat makbuzları dışında bir anlam ifade etmiyordum. İş kanunu durumumu ayrıntılı olarak betimlemediği için konumum yüksek maaşlı "işçi tabip" olarak değerlendirilebilir. Fakat SGK primlerinin hem işveren payını hem işçi payını ben ödüyordum, bu konuda başka bir emsal bulunmadığı için yüksek meblağ tutan bu çift prim ödeme ile emekliliğin ancak asgari düzeyini hak edebildim. Benim durumumda olan hekimlerin emeklilik koşulları hala düzeltilmiş değildir.

Bireysel aksaklıklar bulunsa da sosyal güvenlik sistemimiz gelişmeye devam ediyor. Artık evlatlarına muhtaç olmayan emekli yaşlılar bilakis maaşlarıyla onlara destek olabilmektedir. Maaşa bağlanan ve sağlık giderleri devletçe karşılanan yaşlılar artık daha uzun yaşamakta ve bu sebeple de modernitenin başka sorunlarına maruz kalmaktadır.



Karikatür: Dr. Orhan Doğan