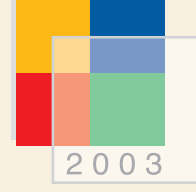


***metsend***

*METABOLİK SENDROM DERNEĞİ*



**9. METABOLİK SENDROM SEMPOZYUMU**

***KONUŞMA ÖZETİ KİTABI***

**5-8 NİSAN 2012  
CORNELIA DIAMOND  
BELEK / ANTALYA**

***metsend***

*METABOLÍK SENDROM DERNEĞİ*



2003

## İÇİNDEKİLER



HOŞ GELDİNİZ	3
BİLİMSEL DÜZENLEME KURULU	4
OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR	5
<b>BİLİMSEL PROGRAM</b>	<b>9</b>
<b>KONUŞMA ÖZETLERİ</b>	<b>15</b>
● <b>K01</b> Besinsel sinyaller, biyolojik ritm ve metabolik sendrom <i>Prof. Dr. Yüksel Altuntaş</i>	15
● <b>K02</b> Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (acei) mi? Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) mi? Eski soruya yeni yanıtlar <i>Prof. Dr. Mustafa Arıcı</i>	19
● <b>K03</b> Ben hala beta blokerlerden vazgeçmedim <i>Prof. Dr. Barış İlerigelen</i>	21
● <b>K04</b> En iyi ikili hangi ikili: Sabit doz kombinasyonlara bakış <i>Prof. Dr. F. Sinan Ertaş</i>	23
● <b>K05</b> İlaç dışı yeni bir tedavi: Renal denervasyon <i>Doç. Dr. Ahmet Temizhan</i>	25
● <b>K06</b> Kan şekerini kontrol edemiyorum: Eksik nerede? <i>Doç. Dr. Şevki Çetinkalp</i>	27
● <b>K07</b> İnsulin oral antidiyabetik kombinasyon tedavisi <i>Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi</i>	33
● <b>K08</b> Diyabet tedavisini belirleyen kılavuzlar mıdır? <i>Prof. Dr. M. Temel Yılmaz</i>	35
● <b>K09</b> Çocuk ve genç erişkinlerde (35 yaş altı) dislipidemiye yaklaşım <i>Dr. Can Öncel, Prof. Dr. Cengiz Ermiş</i>	39
● <b>K10</b> Aynı kolesterol değerlerine farklı tedavi yaklaşımları: Global risk değerlendirmesinin önemi <i>Prof. Dr. Dilek Ural</i>	43
● <b>K11</b> Bir kalp krizini önlemek için kaç dislipidemi hastasını tedavi etmeliyim? Rölatif risk, mutlak risk, “number needed to treat” kavramlarına bakış <i>Doç. Dr. Cem Barçın</i>	47
● <b>K12</b> Medyadaki kolesterol tartışmalarından öğrendiklerimiz <i>Prof. Dr. Mehmet Aksoy</i>	51
● <b>K13</b> İnsülin direnci etyopatogenezinde yeni düşünceler <i>Doç. Dr. Tuncay Delibaşı</i>	55
● <b>K14</b> Metabolik cerrahi: Metabolik sendroma ne kadar yararlı? <i>Doç. Dr. Umut Barbaros</i>	61

## İÇİNDEKİLER (devam)

● K15	Ateroskleroz nasıl başlar, nasıl ilerler, nasıl sonlanır? <i>Prof. Dr. Sadi Güleç</i>	71
● K16	Antilipidemikler ve ateroskleroz <i>Doç. Dr. Zeynep Tartan</i>	75
● K17	Metabolik sendromla mücadele planı: Yapılanlar yapılabilecekler - diyetlerimiz <i>Uzm. Dr. Banu Mesci</i>	79
● K18	Metabolik sendromla mücadele planı: yapılanlar - yapılabilecekler Pure "prospective urban and rural epidemiological study" üçüncü yıl izlem çalışması <i>Yrd. Doç. Dr. Burcu Tümerdem Çalık</i>	81
● K19	Metabolik sendromla mücadele planı: Yapılanlar-yapılabilecekler Metabolik sendrom: Ne öğrendik, ne yapalım? <i>Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu</i>	85
	<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>91</b>
	DESTEKLEYEN FİRMALAR	92
	SOSYAL AKTİVİTELER	93
	ANTALYA	94

## Değerli Meslektaşlarımız,

*“Bir dirhem et bin ayıp örter”* der büyüklerimiz.

Yokluk zamanlarında yaşamının onlar için geçerli kıldığı bu söz aç kalma korkusunu çağrıştıranın ötesinde *“biraz şişmanlığın insanları güzelleştirdiği”* kanaatine dayanmaktadır. Maddi durumu iyi olanların daha iyi beslenmesinin de bu kanaatte katkısı olmuştur sanırım.

Biz hekimlerin nöbetlerde uyguladığı *“yemek bulunca ye, yatak bulunca uyu”* parolası da aslında aç kalma korkusunun bir yansımasıdır.

Dünyada öncelikle gelişmiş ülkelerde sorun haline gelen obezitenin günümüzde az gelişmiş ülkelerde de görülüyor olması ilginçtir. Bir zamanlar açlıkla uğraşan toplumların şimdilerde obeziteyle uğraşması *“biraz kilo almak iyi olur”* gayretinden öte bir sonuçtur. Bunda endüstriyel ürünlerle dengesiz beslenmenin ve hareketsiz yaşamın global bir sorun haline gelmesi en önemli etkenlerdir.

Biraz şişmanlık belki zayıf kimseleri güzel gösterebilir (!) ancak fazla kilonun diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi bir çok sorunu da beraberinde getirdiği aşikardır. Nitekim, Metabolik Sendrom Derneği tarafından yürütülen PURE (Türkiye Sağlık Çalışması) araştırmasının sonuçları Ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi *“biraz kilo almaya”* metabolik sendrom, diyabet ve hipertansiyonun nasıl ciddi bir sorun haline geldiğini göstermiştir.

Tabi *“biraz kilo almak”* ile eskilerin dediği *“bir dirhem et”* aynı anlama mı geliyor bakmak lazım?

Selçuklular ve Osmanlılar zamanında özellikle elmas gibi değerli taşları tartarken Keçiboynuzu çekirdeği kullanılmış. Sebebi ise onlarca yıl geçse bile bu şifalı bitkinin çekirdeğinin ağırlığını muhafaza etmesiymiş. Latincesi *“ceratonia”*, İngilizcesi *“carob”* olan Keçiboynuzunun arapçadaki karşılığı ise *“kırkat”* dir. Sanırım değerli taşların büyüklüğünü belirlemede halen kullandığımız *“kırkat-karat”* teriminin nereden geldiğini tahmin etmişsinizdir.

Bir çekirdeğin yani bir kırkatın ağırlığı 0.2 gramdır ve çekirdeklerin 16 tanesi bir dirhem eder. Bir dirhem ise yaklaşık 3 grama tekabül eder. Bir dirhem, yani 3 gram et ayıp örter mi bilemiyorum ama eskiden unundan ekmek yapılan, çocuklara tatlı niyetine verilen Keçiboynuzunun şimdilerde tükettiğimiz endüstriyel gıdalardan daha sağlıklı olduğunu söyleyebiliriz.

Osmanlı'da esnaf 2 dirhemlik elmas satarken lütfedip 1 çekirdek fazla tartarsa, bu malı alanın itibarını gösterirmiş. Yani itibarlı müşterilerine 1 çekirdeklik iltimas yaparlarmış.

*“İki dirhem, bir çekirdek”* terimi de işte bu itibarın bir göstergesi olarak dağarcığımıza katılmıştır.

Bu sene dokuzuncusunu düzenlediğimiz Metabolik Sendrom Sempozyumu'na hoşgeldiniz. Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve prematur koroner kalp hastalıklarının gelişiminde öncü rolü olan metabolik sendrom'a farklı bakış açılarıyla yaklaşmaya çalıştığımız sempozyumda sizleri Antalya'nın ılıman ikliminde misafir etmek bizleri mutlu etmektedir. Bilimsel düzenleme kurulunun özenle hazırladığı programı siz itibarlı hekim arkadaşlarımızın beğenisine sunuyoruz.

*“İki dirhem, bir çekirdek”* sempozyum olması dileğiyle,

Sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Ahmet Temizhan**

*Sempozyum Düzenleme Kurulu adına*

**Prof. Dr. Aytekin OĞUZ (Başkan)**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği*

**Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

**Doç. Dr. Ahmet TEMİZHAN**

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği*

**Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı*

**Prof. Dr. Mustafa ARICI**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi*

**Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı*

**Prof. Dr. Volkan YUMUK**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği*

## OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR



**Mehmet Aksoy, Prof. Dr.,**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep*

**Yüksel Altuntaş, Prof. Dr.,**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**Mustafa Arıcı, Prof. Dr.,**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, Ankara*

**Sinan Aydoğdu, Doç. Dr.,**

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara*

**Mustafa Kemal Balci, Prof. Dr.,**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya*

**Umut Barbaros, Doç. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

**Cem Barçın, Doç. Dr.,**

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**Alparslan Birdane, Doç. Dr.,**

*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir*

**Şevki Çetinkalp, Doç. Dr.,**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir*

**Abdurrahman Çömlekçi, Prof. Dr.,**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir*

**Tuncay Delibaşı, Doç. Dr.,**

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*

**Kenan Demirkol, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

**Tevfik Ecder, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul*

**Cengiz Ermiş, Prof. Dr.,**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya*

**Çetin Erol, Prof. Dr.,**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**F. Sinan Ertaş, Prof. Dr.,**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**Sadi Güleç, Prof. Dr.,**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**Serdar Güler, Doç. Dr.,**

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*

**A. Sadi Gündoğdu, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

## OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR



**Nilgün Güvener Demirağ, Prof. Dr.,**

*Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

**Barış İlerigelen, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**Kubilay Karşıdağ, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

**Mustafa Kutlu, Prof. Dr.,**

*Bayındır Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara*

**Banu Mesci, Uzm. Dr.,**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**Aytekin Oğuz, Prof. Dr.,**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**Ali Oto, Prof. Dr.,**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**Vedat Sansoy, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul*

**Mehmet Sargın, Doç. Dr.,**

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, İstanbul*

**Gültekin Süleymanlar, Prof. Dr.,**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya*

**Zeynep Tartan, Doç. Dr.,**

*Memorial Ataşehir Hastanesi, Kardiyoloji Birimi, İstanbul*

**Ahmet Temizhan, Doç. Dr.,**

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara*

**Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr.,**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

**Burcu Tümerdem Çalık, Yrd. Doç. Dr.,**

*Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul*

**Dilek Ural, Prof. Dr.,**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

**Mehmet Uzunlulu, Doç. Dr.,**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

**M. Temel Yılmaz, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

**Volkan Yumuk, Prof. Dr.,**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*



***BİLİMSEL  
PROGRAM***



## 05 Nisan 2012, Perşembe

17:00-17:15 Açılış

17:15-18:15 Açılış Konferansı: Doç. Dr. Ali İpbüker anısına

**Oturum Başkanları: Barış İlerigelen, Volkan Yumuk**

17:15-18:00 Besinsel sinyaller, biyolojik saat ve metabolik sendrom  
Yüksel Altuntaş

18:00-18:15 Tartışma

## 06 Nisan 2012, Cuma

09:00-10:40 Hipertansiyon Oturumu

**Oturum Başkanları: Çetin Erol, Gültekin Süleymanlar**

09:00-09:20 ACEİ mi? ARB mi? Eski soruya yeni yanıtlar  
Mustafa Arıcı

09:20-09:40 Ben hala beta blokerlerden vazgeçemedim  
Barış İlerigelen

09:40-10:00 En iyi ikili hangi ikili? Sabit doz kombinasyonlara bakış  
F. Sinan Ertaş

10:00-10:20 İlaç dışı yeni bir tedavi: Renal denervasyon  
Ahmet Temizhan

10:20-10:40 Tartışma

10:40-11:00 Kahve Molası

11:00-12:00 Uydu Sempozyumu



2011 Dislipidemi kılavuzu "trigliserid" için  
ne diyor? Neden diyor?

Dilek Ural, Cem Barçın

12:00-13:30 Öğle Yemeği



**13:30-14:45 Diyabet Oturumu**

**Oturum Başkanları: Sadi Gündoğdu, Mustafa Kutlu**

**13:30-13:50** Kan şekerini kontrol edemiyorum: Eksik nerede?  
Şevki Çetinkalp

**13:50-14:10** İnsülin + OAD kombinasyon tedavisi  
Abdurrahman Çömlekçi

**14:10-14:30** Diyabet tedavisini belirleyen kılavuzlar mıdır?  
M. Temel Yılmaz

**14:30-14:45** Tartışma

**14:45-15:00** Kahve Molası

**15:00-16:00 Uydu Sempozyumu**



**HDL yükseltici tedavide yeni gelişmeler**

**Oturum Başkanı: Kubilay Karşıdağ**

Rezidüel risk yönetiminde fonksiyonel HDL: Klinik çalışmalar bize ne söylüyor?

Vedat Sansoy

HDL yükseltici tedavide yeni bir dönem: CETP modülasyonu

Ahmet Temizhan

**16:00-16:15** Kahve Molası

**16:15-17:45 Dislipidemi Oturumu**

**Oturum Başkanları: Vedat Sansoy, Lale Tokgözoğlu**

**16:15-16:35** Çocuk ve genç erişkinlerde (35 yaş altı) dislipidemiye yaklaşım

Cengiz Ermiş

**16:35-16:55** Aynı kolesterol değerlerine farklı tedavi yaklaşımları: Global Risk değerlendirmesinin önemi

Dilek Ural

**16:55-17:15** Bir kalp krizini önlemek için kaç dislipidemi hastasını tedavi etmeliyim? Rölatif risk, mutlak risk, "number needed to treat" kavramlarına bakış Cem Barçın

17:15-17:35 Medyadaki kolesterol tartışmalarından öğrendiklerimiz  
Mehmet Aksoy

17:35-17:45 Tartışma

## 07 Nisan 2012, Cumartesi

09:00-10:30 Diyabet-obeziye Oturumu

**Oturum Başkanları: M. Kemal Balcı, Kubilay Karşıdağ**

09:00-09:20 İnsulin direnci etyopatogenezinde yeni düşünceler  
Tuncay Delibaşı

09:20-09:40 Kime ne yararı var, kime ne zararı var? DPP-IV İnhi-  
bitörleri  
Serdar Güler

09:40-10:00 Metabolik cerrahi: Metabolik sendroma ne kadar  
yararlı?  
Umut Barbaros

10:00-10:20 Yediklerimiz ne kadar sağlıklı? Besleniyor muyuz?  
Zehirleniyor muyuz?  
Kenan Demirkol

10:20-10:30 Tartışma

10:30-11:00 Kahve Molası

11:00-12:00 Uydu Sempozyumu



**Kardiyo-Renal gündem: Yetki kimde?**

Aytekin Oğuz, Sadi Güleç, Mustafa Arıcı

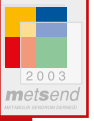
12:00-13:30 Öğle Yemeği

13:30-14:45 Ateroskleroz ilerler, durur ya da geriler: Tedavi  
seçimlerinin ateroskleroz progresyonuna etkisi

**Oturum Başkanları: Sinan Aydoğdu, Ali Oto**

13:30-13:45 Ateroskleroz nasıl başlar, nasıl ilerler, nasıl sonlanır?  
Sadi Güleç

13:45-14:00 Antihipertansifler ve ateroskleroz Alparslan Birdane





**14:00-14:15** Antidiyabetikler ve ateroskleroz  
Nilgün Güvener Demirağ

**14:15-14:30** Antilipidemikler ve ateroskleroz  
Zeynep Tartan

**14:30-14:45** Tartışma

**14:45-15:00** Kahve Molası

**15:00-15:15** Ödüllü Bildiriler  
Tevfik Ecdar

**15:15-16:45** Yaşamdan bir kesit: Metabolik sendromlu hastayla karşı karşıya kalınca!

**Yönlendiriciler:** *Aytekin Oğuz, Ahmet Temizhan*

**Panelistler** Tevfik Ecdar  
Nilgün Güvener Demirağ  
Kubilay Karşıdağ  
Mehmet Sargın  
Zeynep Tartan

**16:45-17:15** Bildiri-poster Tartışması  
Sadi Güleç, Volkan Yumuk

## 08 Nisan 2012, Pazar

**09:30-11:00** Metabolik sendromla mücadele planı:  
Yapılanlar-yapılabilecekler

**Oturum Başkanı:** *Yüksel Altuntaş*

**Panelistler** Tuncay Delibaşı  
Banu Mesci  
Aytekin Oğuz  
Ahmet Temizhan  
Burcu Tümerdem  
Mehmet Uzunlulu

**11:00** Kapanış

# **ÖZETLER**





## BESİNSEL SİNYALLER, BİYOLOJİK RİTM VE METABOLİK SENDROM

**Prof. Dr. Yüksel Altuntaş**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul*

Günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız başlıca birkaç ritim vardır. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimlerdir. Günde birden fazla döngüsü olan ritimlere ultradiyen ritimler denir. Sirkannual ritimler yaklaşık bir yıllık ritimlerdir. Bir günden fazla süren, örneğin; haftalar ya da aylar süren ritimler de infradiyen ritimler adını alır. Sirkadiyen ritimler ise yaklaşık bir gün sürer. Terim olarak "sirkadiyen", Franz Halberg, tarafından Latince circa sözcüğünden türetilmiştir (Latince: circa=yaklaşık, dies=gün). Bunlardan en önemlisi beynimizde ön hipotalamusta yerleşmiş olan suprakiazmatik çekirdeğin (SCN) kontrolündeki sirkadiyen ritimimizdir. Sirkadiyen ritim, biyolojik saat olarak da adlandırılır ve 24 saatlik bir zaman ölçeği üzerinde belirlenebilen değişiklikler ile karakterizedir. Sirkadiyen saat; BMAL1, CLOCK, Cyrptochrome ve Period adı verilen dört gen/proteinden oluşan bir düzenleyici transkripsiyon- translasyon feedback döngüsünden meydana gelmiştir. CLOCK ve BMAL 1 transkripsiyon faktörüdür, Period ve Cyrptochrome'da bunların hedefidir. Period ve Cyrptochrome nükleusa girmek için sitoplazmada dimerize olur ve burada CLOCK/BMAL aktivitesini inhibe eder. Sirkadiyen saatin hücre çoğalması, DNA hasar ve tamir mekanizmaları, apoptoz ve kanserde önemli bir role sahip olmaları yanında metabolizmada rol oynayan enzim ve hormonların ekspresyonunu ve/veya aktivasyonunu düzenler. Metabolizma, gıda tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin öğeleri feed back ile sirkadiyen saati etkilerler. Sirkadiyen ritmin bozulması metabolik hastalıklara yol açar. Bunların başında metabolik sendrom gelir. Metabolik Sendromda viseral yağ dokusundaki BMAL1 fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak; hipertansiyon, Tip 2 DM, hipertrigliseridemi (yağ dokusunda yağ depolanması azalır FFA ve TG/kolesterol artar) oluşur (1).

Uykunun bozulması veya azalması biyolojik saati etkiler. Kısa uyku azalmış leptin düzeyine, artmış ghrelin düzeyine, artmış açlık ve iştaha ve sonuçta obeziteye yol açar (2). Periferik dokulardaki ritmik aktiviteleri düzenleyen sirkadyen proteinler glukoneogenez, lipogenez ve kolesterol sentezi ile yakından ilgilenir bu şekilde uygun genetik



durumlarda diyabet, hiperlipidemi oluşabilir. Hücresel saat genlerindeki polimorfizmler kilo vermeyi de güçleştirir. SIRT1 (rs1467568) ve CLOCK (3111T>C, rs1801260) kombine genotipi ve de Perilipin gen polimorfizmi (11482G>A) olanlarda diyet tedavisine başarısızlık vardır (3).

Pineal bezden salgılanan melatonin biyolojik saatin düzenlenmesinde baş rolü oynayan bir hormondur. Ayrıca GİS mukozasındaki nöroendokrin hücreler tarafından üretilen melatonin hem gıda alımı (açlık/tokluk) hem de myoelektriksel ritmi regüle eder. Melatonini bağlayan G protein bağlayıcı reseptör (GPCR), uyku ritminde rol alır ve aynı zamanda adacık hücre fonksiyonları için önemlidir. GPCR'lerden birinde mutasyon taşıyanlarda (MTNR1B) açlık glukozu daha yüksek olup insülin sekresyonu bozulmuştur.

Sirkadiyen ritim adacıklardaki GPCR ekspresyonu yolu ile glukoz metabolizmasını etkileyebilir (4). Adacık hücrelerinde MTNR1A ve 1B (melatonin reseptör) bulunmuştur. Adacıklardaki CLOCK, BMAL-1, PER1-3, CRY1-2 gibi clock genler ile insülin içeriği arasında yakını gösterilmiştir (5). Glukoz metabolizmasındaki sirkadiyen ritmisitenin kaybı tip 2 diabete yol açmaktadır (6).

Tokluk sağlayan hormonlar GLP-1 ve kolesistokinin olup fermentabil besinsel fiberler ve uzun zincirli SYA'leri GLP-1 salgısını, konjuge linoleik asitler de kolesistokinin salgısını artırarak kilo kontrolü sağlarlar (7). Yüksek proteinli dietler CCK ve GLP-1 salınmasını en fazla uyardır. Rat'larda, bezelye ve buğday proteinlerinin duodenal dokuda CCK ve GLP-1 salınmasını en fazla uyardığı gösterilmiştir (8). Balık proteinlerinin kırmızı et ve tavuk proteinlerinden daha fazla tokluk etkisi gösterilmiştir (9).

Kalın barsağa kadar gelebilen dirençli nişastalı fiberler kolondaki bakteriler tarafından fermente edilerek SCFA oluşur. Bunlar da tokluğu sağlayan sinyalleri oluşturur. Aynı zamanda postprandiyal FFA'ı azaltarak diyabet riski azalır (10).

KV risk faktörleri ve inflamatuvar markerleri üzerine uzun süreli değişiklikler bakımından akdeniz diyetinin düşük yağlı dietlerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (11). İzokalorik olmak şartı ile sık yemenin daha fazla kilo kaybına yol açmadığı gösterilmiştir. Modern yaşam tarzı yüksek gıda tüketimine, aktif periyotta inaktiviteye, istirahatte artırılmış aktiviteye ve azalmış uykuya yol açar. Besin içerikleri sirkadiyen gen ekspresyonlarını düzenlemektedir. Ayrıca metabolik yol ile ilişkili bazı anahtar genlerin ekspresyonunu kontrol ederek veya bu tür genler için epigenetik olayları modüle ederek metabolik sağlığı düzenler. Bu nedenle uyku süresi-yeme paterni-koronobiyoloji triadı metabolik

Sendrom tedavisinde göze alınmalıdır. Bunun dışında metabolik sendrom komponentlerinin tedavisinde Melatonin analogları (ramelteon, agomelatine, tasimelteon, TK 301 (50-100 mg/gün) kullanılmıştır (12). Metformin de aynı zamanda bozulmuş sirkadyen ritmi düzelterek kronoterapatik bir ilaç gibi işleyebilmektedir.

### Kaynaklar

1. Shimba S et al. Plos One 2011;6(9)
2. Spiegel K et al. Ann Intern Med 2004;141:846
3. Corella D et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5121-6.
4. Langenberg, C. et al. Diabetologia 2009;52:1537–1542
5. Mulder H et al. Diabetologia 2009;52:1240-9
6. Van Cauter E et al. Endocr Rev 1997;18:716
7. Hirasawa A et al. Nature Medicine 2005 ;11:90-4.
8. Geraedts MC. Ann Nutr Metab. 2010 ;56(4):308-
9. Uhe AM et al. Comparison of the effects of beef chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects. J Nutr 1992;122:467-72.
10. Tarini J et al . Appl Physiol Nutr Metab. 2010 ;35(1):9-16.
11. Nordman AJ et al. Am J Med 2011;124:841
12. Cardinali DP et al. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(5):588-606





## ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ (ACEİ) Mİ? ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ (ARB) Mİ? ESKİ SORUYA YENİ YANITLAR

**Prof. Dr. Mustafa Arıcı**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, Ankara*

Renin-anjiyotensin sistemi ve hipertansiyon ilişkisi 100 yılı aşkın bir süredir hem araştırmacıların hem de klinisyenlerin yakın ilgisini çekmektedir. 19.yüzyılın sonunda reninin keşfi ile başlayan serüven 20.yüzyılın ortalarında sistemin diğer basamaklarının deşifre edilmesi ile devam etmiştir. Son 40 yıldır rennin-anjiyotensin sisteminin klinik olarak baskılanması mümkün olmuştur. 1981 yılında bir ACEİ olan kaptoprilin, 1995 yılında da bir ARB olan losartanın FDA onayı alması ile birlikte RAS inhibisyonu klinik açıdan başarılı hale gelmiştir. Renin anjiyotensin sisteminin bu iki ilaç grubundan hangisi ile daha iyi baskılanabileceği sorusu ise bu gelişmelerden sonra gündeme ele geçirmiştir. Özellikle ARB'lerin klinik kullanıma girmesi sürecinde ACEİ'lerden daha iyi olduklarının altını çizmek amacıyla "ACEİ tedavisinde ortaya çıkan Anjiyotensin 2 kaçıışı" ısrarla vurgulanmıştır. ARB'lerin yarışta çne geçme eğiliminin ortaya çıktığı dönemde ise bu kez ACEİ'leri "ARB tedavisinde dolaşımda artan Anjiyotensin 2'nin yaratabileceği sorunları" veya "ACEİ'lerinin bradikinin sistemi üzerindeki önemli etkilerini" gündeme getirmişlerdir. Aslında bu çatışma ilaç grupları veya bilim camiasından ziyade, daha çok sanayinin pazarlama süreçlerinde cereyan etmiştir. Nitekim bu süreç günümüzde artarak devam etmekte ve yoğun bir kafa karışıklığına yol açmaktadır.

Geçtiğimiz yıl yayınlanan 2011 NICE Hipertansiyon Güncellemesinin ele aldığı sorulardan birisi de bu konu olmuştur. NICE 2011 güncellemesinde "ACEİ ile ARB'lerin klinik sonuçları açısından denk olup olmadıkları" sorusu ayrıntılı olarak yer almıştır. Bu değerlendirmeye 3 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. ARB'ler anlamlı bir biçimde (*significantly*) ACEİ'lerde iyidir:
  - Daha az oranda çalışma ilacının bırakılması [ortalama/düşük kalite düzeyinde kanıt]
2. ACEİ'lerle ARB'ler arasında anlamlı bir biçimde fark yoktur:



- Mortalite (bütün nedenlere bağlı) [yüksek kalite düzeyinde kanıt]
- MI (fatal ve fatal olmayan) [ortalama kalite düzeyinde kanıt]
- İnme (fatal ve fatal olmayan) [ortalama kalite düzeyinde kanıt]
- Hastaneye yatmayı gerektiren angina [ortalama kalite düzeyinde kanıt]
- Kroner revaskülarizasyon [yüksek kalite düzeyinde kanıt]
- Yeni diyabet gelişimi [ortalama kalite düzeyinde kanıt]
- Kalp yetmezliği [ortalama kalite düzeyinde kanıt]

NICE 2011 güncellemesinde bu iki ilaç grubunu maliyet-etkinlik açısından karşılaştıran bir çalışma olmadığı belirtilmiş ama İngiltere'deki en düşük ACEI fiyatının (ramipril 10 mg baz alınarak) yıllık maliyetinin £20.73; en düşük ARB fiyatının ise (losartan 100 mg baz alınarak) yıl başına £25.94 olduğunun altını çizmiştir. Bu ekonomik fark nedeni ile NICE kılavuzu tercihini ACE inhibitörleri veya düşük maliyetli ARB'ler şeklinde yapmıştır.

Halen güncel kullanımda olan Avrupa Hipertansiyon cemiyeti 2007 kılavuzu veya her yıl güncellenen Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı 2012 kılavuzu, ACEI veya ARB arasında özel olarak bir fark olduğuna işaret etmemiştir.

Sonuç olarak eldeki bilimsel veriler her iki ilaç grubunun da renin-angiotensin sistemini baskılayarak kardiyorenal olayları azaltmada üstün özellikler sergilediklerini göstermektedir. İki ilaç grubunun birbirine üstünlüğü kanıtlanamadığı gibi birbirlerinden aşağı oldukları hususu da kanıtlanmamıştır. İlaç savaşları devam ederken gerçek savaşın hipertansiyon ve ilişkili risk faktörleri ile olduğu gerçeği unutulmamalıdır.

## BEN HALA BETA BLOKERLERDEN VAZGEÇMEDİM

**Prof. Dr. Barış İlerigelen**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Primer hipertansiyonun oluşumunda bilinen ve bilinmeyen çok sayıda faktör rol oynuyor. Tedavide ancak bildiğimiz ve düzeltebildiğimiz faktörleri hedef alabiliyoruz. Bir çok hastada sempatik aktivite artışı ön planda yer alıyor ve bu nedenle beta blokerler antihipertansif tedavinin önemli bir parçasını oluşturuyor. Kan basıncı kontrolü temel hedef olarak alındığında da beta blokerler diğer ilaç grupları kadar etkili oluyor.

Hipertansiyon tedavisinde iki kavramın giderek önem kazanmasıyla birlikte beta blokerlerin ilk seçenek olarak kullanımı sorgulanmaya başlandı. Bunlardan birincisi hedef organ korunması, ikincisi ise metabolik etkiler. Hedef organ olarak böbrek, beyin ve kalp ön planda tutuluyor. Renal korunmada renin-angiotensin-sistemi (RAS) üzerinden etkili olan ACE inhibitörlerinin ve All reseptör blokerlerinin diğer ilaçlara (beta blokerler, diüretikler, kalsiyum antagonistleri, ve alfa blokerler) üstünlük sağladığını biliyoruz. İnmeden korunma konusunda beta blokerlerin diğer antihipertansiflere kıyasla dezavantajı olduğunu düşündüren meta-analiz sonuçları var. Kardiyak korunmada ise ilaç grupları arasında anlamlı bir fark yok. Metabolik etkilere gelince, RAS blokerlerinin, kalsiyum antagonistlerinin ve alfa blokerlerin beta blokerlere ve diüretiklere kıyasla avantajlı olduğunu söyleyebiliriz.

Beta blokerler heterojen bir grup olduğu için klinik çalışma sonuçlarını genellemek doğru olmayabilir. Örneğin kalp yetersizliğinde yararı kanıtlanmış olan beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol ve nebivolol 'dür. Atenolol'ün kalp yetersizliğinde prognozu iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Oysa hipertansiyon tedavisiyle ilgili çalışmalar büyük çoğunlukla atenolol ile yapılmıştır. İnme ile ilgili meta-analizde diğer beta blokerlerin inme riskini arttırdığı gösterilmemiştir. Metabolik yan etki profili açısından da atenolol ile diğer beta blokerler arasında fark vardır.

Sonuç olarak beta blokerler antihipertansif tedavide halen elimizdeki önemli kozlardan biridir. Gebelik, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi eşlik eden durumlarda beta blokerlerin kullanımı özellikle önem taşımaktadır. Ayrıca hastaların çoğunda hedef kan basıncına ulaşabilmek için birden fazla ilaç kullanmak gerekmektedir ve etkin kombinasyon seçenekleri arasında beta blokerler de yer almaktadır.







## EN İYİ İKİLİ HANGİ İKİLİ: SABİT DOZ KOMBİNASYONLARA BAKIŞ

**Prof. Dr. F. Sinan Ertaş**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Dünya sağlık örgütü ideal bir antihipertansif ilaçtan beklentileri şu şekilde özetlemektedir:

- Tek başına kullanılabilme, vakaların büyük bir bölümünde normotansif kan basıncı düzeylerini sağlayabilme
- Uzun etkili olma, etkili bir doza basit bir şekilde ulaşabilme
- Az sayıda metabolik ve öznel yan etki
- Kan basıncı düşürücü etkinin zaman içinde kaybolmaması
- Kullanımı ile morbidite ve mortalitenin azalması
- Ucuz olması

Elimizde mevcut olan günümüzün en yaygın kullanılan ve tedaviye başlarken güvenle tavsiye edilen antihipertansifler ise şunlardır:

- Beta blokerler
- Diüretikler
- Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)
- ACE inhibitörleri
- Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)

Bu ilaçlar tek başına kullanıldıklarında ideal bir antihipertansiften öngörülen beklentilerin tümünü karşılayamadıkları açıktır. Ancak birlikte kullanıldıklarında ideale biraz daha yaklaşabilmektedirler. Örneğin; iki farklı ilaçtan oluşan kombinasyonlara hastaların %75-80'i cevap verirken tek ilaç tedavisinde ilacın en yüksek dozuna bile, hastaların yaklaşık %55-60 kadarı yanıt vermektedir.

Bunun yanı sıra ikili kullanımda en büyük beklenti daha güçlü kan basıncı düşüşü yanı sıra daha az metabolik yan etki ya da üstün metabolik koruma yönündedir. Bu bakış açısı formülize edilecek olursa; antihipertansif tedavide iki ilacın birlikte kullanımı, kan basıncını azaltmada  $1+1>2$  iken, yan etki bakımından  $1+1 < 2$  olmalıdır. Tabii bu beklenti kullandığımız ikili ilaç tarafından karşılanırken, ikilinin “*en iyi ikili*” tevaccühüne ulaşması mortalite-morbidite'yi azaltması ve organ hasarını geriletmesi ya da önlemesi gibi diğer bir “ikili arzuyu” da karşılaması yönündedir. Bu perspektifle bakıldığında genel hipertansif po-





pulasyonda ACE ya da ARB ile diüretik ve KKB kombinasyonları en iyi gözükmetedir. Yine de ideal olduklarını iddia edebiliriz? Kesinlikle hayır. İçlerinde bazılarının uzun dönemde az da olsa basit yan etkiler nedeniyle tolerans ya da tedaviye uyum gibi sorunları ideale ulaşmalarındaki en önemli engeldir. Öte yandan eşlik eden hastalıklara faydaları göz önüne alındığında, örneğin; beta bloker + KKB kombinasyonu iskemik kalp hastalığı ve angina pectoris'te ya da beta bloker + ACE ya da ARB kombinasyonu kalp yetersizliğinde ideal kombinasyonlar olmaktadır. Böylesi sorunların varlığında metabolik olumsuzluklar hesaba katılmalıdır? Elbette ki bu tür metabolik olumsuzluklar organ hasarını azaltma ve kardiyovasküler olayları azaltma gibi önemli hedeflerin yanında gözardı edilmelidir.

## İLAÇ DIŞI YENİ BİR TEDAVİ: RENAL DENERVASYON

**Doç. Dr. Ahmet Temizhan**

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,  
Ankara*

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile kronik böbrek hastalığı etiolojisinde rol oynayan en önemli sağlık sorunlarından birisi hipertansiyondur. Toplumun hatırı sayılır bir kesimini ilgilendiren hipertansiyonun tedavisinde kullandığımız ilaçlardaki mevcut yeniliklere rağmen, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan toplumlarda hastaların kan basıncı kontrol oranları halen istenilen düzeylerde değildir. Bu sorunun altında ilaç etkinliği dışında hasta uyumu, uygunsuz yaşam biçimi ve yetersiz tedavi uygulamaları gibi başka nedenler de yatmaktadır. Ancak bir kısım hastada yüksek kan basıncı ilaç tedavisine dirençlidir. Bu hastalar, bir tanesi diüretik olmak şartıyla üç antihipertansif ilacı uygun doz ve sürede kullanmasına rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan kişilerdir. Hipertansif hastalardaki yüzdesi düşük olsa da toplumdaki yüksek hipertansiyon prevalansı nedeniyle tedaviye dirençli hastaların sayısı yüksektir. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yakın zamanda, elektrik stimasyonu ile karotis baroreseptörlerinin aktive edilerek kan basıncının kontrol altına alınmasına çalışılmaktadır. Bu tedavi yönteminin faz III araştırması devam etmektedir ve ön sonuçlar ümit vermektedir(1,2). Dirençli hipertansiyondaki bir diğer alternatif tedavi yaklaşımı da renal sempatik denervasyondur (böbrek sinirlerinin alınması) (3). Böbreklerin otonomik kontrolü büyük oranda sempatik sisteme aittir ve özellikle postganglionik sempatik nöronlar tarafından innerve edilir. Sempatik innervasyon böbreklerdeki renin sekresyonu, su-tuz tutulumu noradrenalin salınımı ve renal kan akımıyla yakından ilişkilidir. Bu kuvvetli ilişki 1940'lı ve 1950'li yıllarda, hipertansiyon tedavi seçeneklerinin de sınırlı olması nedeniyle, total sempatektomi (splanknikektomi) popüler bir uygulama yapmıştır. Çalışmalarda ciddi yada malign hipertansiyonu olan hastalarda sempatektomi uygulaması ilaç tedavilerine göre (ilkel ilaçlar) yaşam süresini daha fazla uzattığı görülmüştür (4). Hastaların yarısında kan basıncı belirgin düşmüş ve hastaların ilaç tedavisine olan yanıtı da artmıştır. Ancak yan etkileri oldukça sıklı. Ortostatik hipotansiyon, ortostatik taşikardi,



çarpıntı, anhidrozis, üst ekstremitelerde soğukluk, intestinal bozukluklar, seksüel disfonksiyonlar ve atelektazi en çok görülen yan etkilerdi.

Pratik bir uyulama olmayan ve hastalar tarafından iyi tolere edilemeyen total sempatektomi yıllar içinde daha konservatif bir şekilde 8. ve 12. dorsal vertebralar arasına uygulanmıştır. Ancak bu yöntem de uzun bir iyileşme süreci ve ciddi bir operatör tecrübesi gerektirmektedir. 1960'lı yılların sonunda antihipertansif ilaçların faydalı olduğunun gösterilmesi (5,6) ve yeni ilaçların geliştirilmesiyle birlikte sempatektomi giderek bırakılmıştır.

Sempatik sinirlerin devre dışı bırakılması yaklaşık 40 sene sonra renal sempatik denervasyon (RSD) olarak tekrar gündeme gelmiştir. Önceki uygulamalara göre daha az invaziv bir yöntem olan RSD ile daha selektif bir denervasyon sağlanabilmektedir. Radikal sempatektomiye nazaran daha lokalize bir işlemdir, minimal invazivdir, sistemik yan etkisi yoktur ve iyileşme süresi oldukça kısadır. Tedaviye dirençli hipertansif hastalarda olduğu kadar daha iyi durumdaki hastalarda da faydalı olabileceğine dair beklentiler artmaktadır. Bununla birlikte RSD için tamamlanmasını beklediğimiz uzun dönem çalışma sonuçları ve maliyet-etkinlik sonuçlarına ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Illig K, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, Cody R. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg* 2006;44:1213–1218.
2. Tordoir JHM, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, Herold U, Irwin E, Kroon AA, de Leeuw P, Peters TK, Kieval R, Cody R. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multicenter feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Endovasc Surg* 2007;33:414–421.
3. Krum H, Schlaich M, Whitburn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
4. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease: results of and indications for splanchnicectomy. *J Chron Dis* 1955;1:477–496.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028–1034.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213:1143–1152.

## KAN ŞEKERİNİ KONTROL EDEMİYORUM: EKSİK NEREDE?

**Doç. Dr. Şevki Çetinkalp**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
Bilim Dalı, İzmir*

Diğer hastalık gruplarına göre diyabet tedavisini zorlaştıran durum, hasta katılımının tedaviye ve alınan yanıtta büyük katkıda bulunmasıdır. Her şey yolunda olsa bile, hastada gelişen bir duygulanım kan glukoz değerini değiştirmektedir. Üstelik yapılan bir çalışma göstermektedir ki, tedavi alan Tip 2 diyabetiklerde, tedavi almayan diyabetiklere göre depresyon %40 daha fazla gözlenmektedir. Hastanın disiplin altına girmesi, depresyonu da beraberinde getirmektedir. Üstelik depresyon için kullanılan farmakolojik ajanların bazıları kan glukoz regülasyonunu da zorlaştırmaktadır.

Hastanın diyabet tipine, tedavisine ve reçetesine doğru karar verseniz bile, hasta eğitiminin yetersiz olması, diyabet hemşiresinin ve beslenme uzmanının tedaviye katılamaması yine kan glukoz kontrolünü zorlaştıracaktır. 6 aylık bir sürede, bir sağlık koruma örgütünde (HMO, health maintenance organization) çalışan birinci basamak hekimlerinin sağladığı standart diyabet tedavisi ile multidisipliner ekip yaklaşımı (bir uzman diyabet hemşiresi, psikolog, beslenme uzmanı ve bir eczacıdan oluşan) karşılaştırılmıştır.<sup>1</sup> Multidisipliner ekip yaklaşımıyla hem HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin, hem de hastaneye yatışların anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Randomizasyondan sonraki 6 ayda A<sub>1c</sub> düzeylerinde kontrol grubunda %0.2 multidisipliner ekip grubunda ise %1.3'lük bir azalma meydana gelmiştir ( $P < 0.0001$ ) Randomizasyondan sonraki 17-18. ayda kontrol grubunda multidisipliner ekip grubundakilere göre %80 daha sık hastaneye yatış olduğu gözlenmiştir ( $P = 0.04$ ) (1).

Sağlık uzmanlarından oluşan multidisipliner bir grup tarafından, yerel koşullara göre tasarlanan ve uyarlanan bir eğitim programı uygulamanın yararları gösterilmiştir. Yapılandırılmış bir eğitim programının hayata geçirilmesinden 12 ay sonra, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrolü için gereken ilaç tedavisi azalmıştır ve yıllık tedavi giderinde %62'lik bir azalma meydana gelmiştir (107,940 ABD \$'na karşı 41,106 ABD \$). İdrar glukoz takibinden doğan ekstra giderler çıkarıldıktan sonra da (30,604 ABD \$), tedavi giderlerinde yılda %34'lük bir tasarruf sağlanmıştır (2).



Birkaç çalışma multidisipliner ekip yaklaşımının diyabet tedavisine etkisini araştırmış ve etkin diyabet kontrolünde bu yaklaşımın yararlarını ortaya koymuştur. Multidisipliner yaklaşımın yararları arasında şunlar sayılabilir (3):

- daha iyi glisemik kontrol ve yaşam kalitesi
- daha iyi hasta takibi
- daha yüksek hasta memnuniyeti
- daha düşük komplikasyon riski
- daha düşük sağlık giderleri.

Ekip kontrolüne rağmen (doktor, diyabet eğitim hemşiresi, beslenme uzmanı) kan glukoz regülasyonu sağlanamıyor ise, işte o zaman eksik nerede diye düşünmek, ekip ile beraber sorgulamak en doğrusu olacaktır.

- Tedavide doktorun sorgulaması gerekenler şunlardır (4,5):
- Hastanın kliniği nasıldır ( semptom var mıdır, hızlı mıdır, ağır mıdır, kilo kaybı var mıdır?)
- Beta hücresinin durumu nasıldır (hep onun hatırının sorulması unutulur !)
- Periferik insülin rezistansı bulguları var mıdır ?
- Tip 2 diyabete periferik insülin direnci bulguları eşlik etmekte midir ?
- Açlık kan şekeri mi daha yüksek, yoksa tokluk kan şekeri mi ? her ikisi de mi yüksek ?
- Açlığı regüle ettim, tokluğu mu regüle edemedim? Yoksa tokluğu regüle ettim, açlığı mı regüle edemedim ?
- Kan glukoz değerleri 300 mg/dL üzerinde yani glukotoksisite var mı ?
- Trigliserid düzeyleri 400 üzerinde, yani lipotoksisite var mı ?
- A1c değerine göre tedavi seçimim ne olmalıdır ?
- A1c değerine göre tedavi değişimim ne olmalıdır ?
- Eşlik eden hastalıklar nelerdir ? Bu durum tedavi mi değiştirecek midir ?
- Eşlik eden hiperlipidemi için kullandığım statinler kan glukoz regülasyonunu bozmakta mıdır ?
- Eşlik eden koroner arter hastalığı veya diüretik tedavi kan glukoz regülasyonunu veya hipoglisemiyi algılamayı bozmakta mıdır ?
- Hastada ileri osteoporoz olması, kanser öyküsü bulunması tedavi kısıtlaması yaratmakta mıdır ?

- İleri yaş tedavi mi değiştirmekte midir ?
- Başlangıçtan itibaren kombinasyon tedavisi mi vermeliyim (özellikle metabolik hafızanın geliştirilmesi açısından) ?

Tip 2 diyabetik hastaların %80-85'i obezdir. Obezitenin ön planda olduğu diyabetik hastalarda ilk basamak farmakolojik tedavi de insülin direncini azaltan oral antidiyabetik ajanlar düşünülmelidir. Bu grupta metformin ve glitazon yer almaktadır. Kanıta dayalı çalışmalarının fazlalığı sebebiyle, çoğu klinik klavuzlarda metformin ilk sırada yer almaktadır. Metformin başlarken dikkat edilmesi gereken husus, hastada kontrendikasyon olmamasıdır. Ancak diyabetin metabolik sendrom komponenti ağırlıklı diyabetik hastada ise glitazonlar ön planda düşünülebilir. Glitazon tedavisi başlarken, fizik bakıda kalp yetmezliği, biyokimyasal olarak da SGPT'nin bazaldeden 2.5 kat fazla olmasına dikkat edilmelidir. Gereğinde bu her iki ajanın kombinasyonu *düşünülebilir*. Obez hasta grubunda 3 ay sonra A1c hedefine ulaşamaz ise, hastanın tedaviye katılımı sorgulanmalı ( ekzersiz, beslenme), eksik yok ise hatta var ise DPP-4 inhibitörü + metformin veya kısa dönem sülfonilüre(gliklazid)+metformin tedavisi sonrası yine DPP-4 inhibitörü+metformin tedavisi düşünülmelidir.

Normal kilolu ve insülin direnci komponenti silik olan diyabetik hastalarda insülin sekresyon eksikliği düşünülerek, başlangıç ilk basamak tedavisinde insülin sekretegogları; yani sülfonilüreler ve glinidler ya da DPP-4 inhibitörleri yer almaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, sülfonilürelerin(gliklazid) ve DPP-4 inhibitörlerinin hem açlık hem de tokluk kan glukozu üzerine etkileri var iken, glinidlerin sadece tokluk glukozunu etkilemeleridir. Bu sebeple sülfonilüreler monoterapide daha etkin iken, glinidler çoğu kez insülin direncini gideren bir ajan ile kombine kullanımda tercih edilmektedir. DPP-4 inhibitörlerinin henüz monoterapide yerleri yoktur; ancak metformin kontrendike olan hasta grubunda monoterapide düşünülebilir. Glinidlerin belirgin kontrendike olduğu bir durum yoktur. Hipoglisemi riskleri daha az olduğundan yaşlı grupta kullanılabilir. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği durumunda düşük dozları tercih edilmelidir. DPP-4 inhibitörleri bu grupta en az hipoglisemi riski taşıyan ajanlardır.

65 yaş üstü hastalara sülfonilüre ve metformin dikkatli başlanmalıdır. Bu yaş grubunda sülfonilüre ile hipoglisemi riski belirgin artığından kısa ve orta etkili sülfonilüreler (glipizid, gliklazid, glimepirid) en düşük dozlarda tercih edilmelidir. Böbrek yetmezliği durumlarında da sülfonilürelere bağlı hipoglisemi riski artmaktadır. Kardiyak aritmili veya riskli olan hastalarda SUR1'e özgün olmayan sülfonilüreler kullanılmamalı-

dır. Akut myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik hastalarda da SUR1'e özgün olmayan sülfonilüre kullanıldığında, iskemi riski artmaktadır. Bu grup hastalara mutlaka en az 3 ay insülin tedavisi verilmelidir. DPP-4 inhibitörleri ile yaşlılarda güvenli kullanımına ait çalışmalar artmaktadır.

Kilo veren ve zayıf diyabetiklerde ise, ister Tip 1 ister Tip 2 olsun insülin tedavisi verilmelidir.

Tip 2 diyabetik hastaların çoğunluğunda hem insülin duyarlılığında azalma hem de beta hücre yetmezliği vardır. Farmakolojik kombine tedavi insülin duyarlılığını arttırıcı, beta hücre fonksiyonunu iyileştirici özellik taşımalıdır. Kombinasyon tedavisinde temel olarak, tanı sırasında altta yatan patofizyolojik defektler, komplikasyonlar ve oral antidiyabetiklerin avantaj ve dezavantajları dikkate alınır. Buna göre kombinasyon tedavisinde kişiselleştirilmiş ana seçim kriterleri şunlardır:

- Hastanın uyumu ve yaşam tarzı ( doz aralığının belirlenmesi, yemek ile ilişkilendirilmesi ): Örneğin sülfonilüreler günde tek doz sabah aç karına alınır. Bu genellikle yaşlılar için avantajlıdır. Ancak öğün atlanırsa hipoglisemi riski artar. Glinidler mutlaka öğüne özgün ilaç olduğundan günde 3 kez alınmalıdır. Yaşam tarzı hareketli olanlar için daha uygundur. Ne zaman öğün alınırsa o zaman glinid alınır.
- Maliyet: Sülfonilüreler, glinidlere göre; akarboz ve metformin ise glitazonlara göre daha ucuz ilaçlardır.
- İnsülin direncinin derecesi : Obez diyabetiklerde oral kombine antidiyabetik tedavi sırasında insülin direncine yönelik tedaviyi daha yüksek dozda vermek, gerek metabolik gerekse maliyet açısından avantaj sağlayacaktır.
- Beta hücre fonksiyonunun kayıp derecesi: Normal kilolu veya insülin direncinin silik olduğu diyabetiklerde, insülin sekreterogodu dozunun, insülin direncini giderici ajanlara göre daha yüksek dozda vermek patofizyolojiye yönelik tedavi açısından avantajlıdır.
- Böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonları: Oral antidiyabetik ajanların yan etkileri ve kontrendikasyonları kombine tedavi esnasında dikkat edilmelidir.
- Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar : Sülfonilüreler ile ilgili daha çok mikrovasküler , metformin, glinidler, akarboz ve glitazonlar ile ilgili ise daha çok makrovasküler olaylara yönelik çalışmalar vardır. Hastanın komplikasyon durumuna göre, tedavi seçimi ve ağırlığı planlanabilir.



- Postprandiyal ve açlık glukoz düzeyleri ve hedefler: Sülfonilüreler hem açlık hem postprandiyal glukozu düşürürken, glinidler sadece postprandiyal glukozu etkiler. Glinidlerin açlık glukozuna etkisi yoktur. Metformin özellikle açlık glukozuna etkili iken, glitazonlar daha çok postprandiyal glukozu etkiler. Ancak glitazonların bu etkisi insülin sekretegogları kadar değildir. Akarboz ise, yine postprandiyal glukozu etkiler. Akarbozun açlık glukozuna etkisi yoktur. Bu sebeple en iyi kombine tedavi, hem açlık hem de postprandiyal glukozu hedef alandır.

A1c düzeyine göre diyabet tedavisine yaklaşım yapılacak ise,

1. A1c düzeyi %7.5 altında ise monoterapi,
2. A1c düzeyi % 7.5-8.5 ise kombine oral antidiyabetik,
3. A1c düzeyi % 8.5-10 ise kombine oral antidiyabetik ile beraber uzun etkili analog insülin,
4. A1c düzeyi > %10 ise mutlaka intensif insülin tedavisi seçilmelidir.

Yine de hedefe ulaşamadık ise, diyabet eğitim hemşiresi hastanın eğitimini sorgulamalıdır. Hastanın doğru bildiğini zannedip yanlış yaptıkları var mıdır? Beslenme uzmanı hastanın bir gün yediklerinin listesini değerlendirmelidir. Ekzersiz yeteri kadar yapılmakta mıdır?

Bütün bunlara rağmen hedefe ulaşamıyor ise, halen diyabet patogenezinde bilmediğimiz yollar ve yeni tedavilere mi ihtiyacımız var?

**EKSİK NEREDE ? NEFES ALIYORSAK, ÖĞRENMEYE VE ARAŞTIRMAYA DEVAM ! Şevki Çetinkalp**

### Kaynaklar

1. Sadur CN, ve ark., Diabetes Care 1999; 22:2011–2017
2. Gagliardino JJ & Etchegoyen G. Diabetes Care 2001; 24:1001–1007
3. Codispoti C, ve ark., J Okla State Med Assoc 2004; 97:201–204.
4. Tip 2 Diyabette Oral Antidiyabetikler, Şevki Çetinkalp, Ege Üniversitesi Basımevi, 2008
5. Endokrinoloji, Şevki Çetinkalp, Ege Üniversitesi Basımevi, 2011.



## İNSULİN ORAL ANTİDİYABETİK KOMBİNASYON TEDAVİSİ

**Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir*

İnsulin tedavisi tip 2 diyabetik hastaların önemli bir kısmında hastalığın oral antidiyabetik ajanlarla kontrol altında tutulmadığı koşullarda gerekmektedir.

Bir çok tedavi kılavuzunda bazal insulin tedavisi mevcut oral antidiyabetik tedaviye orta etkili insulin veya uzun etkili insulin analogunun eklenmesi tarzında önerilmektedir. Ülkemizdeki mesleki derneklerin tedavi kılavuzlarında da benzer öneriler yer almaktadır. Akşam yemeğinde yoğun kalori almayan, yani akşam yemeğinde kısa etkili insulin ihtiyacı olmayan hastada tedavide NPH kullanılacaksa bu yatmadan önce uygulanmalıdır. Uzun etkili insulin analogu insulin glargin için daha esnek davranılabilir. Hergün aynı saatte uygulanmak koşulu ile sabah, öğlen, akşam veya yatmadan önce uygulanabilir. Tedavide insulin detemirin kullanımı yatmadan önce olacak şekilde tavsiye edilmektedir. Bazal insulin tedavisine başlanıldığında sülfonilürelerin kesilmesi tartışılan bir konu olmakla birlikte tedavisinde sülfonilüre alan hastaların sülfonilüre kullanımı sonlandırılan hastalara göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Tedavi sırasında gündüz hipoglisemileri gelişecek olursa sülfonilüre dozu, nokturnal hipoglisemi olursa insulin dozu modifiye edilmelidir. Literatürde az sayıda yayın olmasına karşın ülkemizde metformin glinid ve bazal insulin kombinasyonu sık yapılan bir uygulamadır. Metformin kullanımına dair kontrendike bir durum olmadıkça devam edilmelidir.

Bazal insulin tedavisinde akşam yemeklerinde yoğun kalori alımı olan ve prandial insulin ihtiyacı olan hastalar için aldığı oral antidiyabetik tedaviye akşam yemeğine premix hazır karışım insulin eklenmesi de tedavide bir seçenektir.

İnsulin tedavisi sırasında kilo artışı hastanın diyet uymuna göre değişken önemli bir sorundur. Metformin günlük insulin ihtiyacının sınırlı kalmasına yardımcı insulin duyarlılığını iyileştiren bir tedavi seçeneğidir. Hazır karışım ve intensif insulin tedavisi alan hastalarda metformin kullanımının kilo artışı üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda kontrendike olmadığı koşullarda tip 2 di-





yabetik hastanın her zaman alabilmesi istenen bir tedavi seçeneğidir. Tedavide premix hazır karışım veya intensif insülin tedavisi (bazal ve bolus uygulamalar) kullanırken sülfonilüre ve glinid kullanımından kaçınılmalıdır.

Akarboz insülin tedavisi alan hastalarda postprandial kan şekeri kontrolü sağlamada faydalı olabilir. Hemen her aşamada kombinasyonda kullanılabilir.

Son dönemde DPP 4 inhibitörlerinin insülin tedavisi ile birlikte kullanımında ilgi çekici önemli sonuçlar elde edilmiştir. DPP 4 inhibitörlerinin insülin tedavisine eklenmesinin metabolik kontrol üzerine önemli katkılar sağladığı anlaşılmıştır.

## DİYABET TEDAVİSİNİ BELİRLEYEN KILAVUZLAR MIDIR?

**Prof. Dr. M.Temel Yılmaz**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

"Tanı Takip ve Tedavi Rehberleri" Ulusal düzeyde bir hastalıkla mücadelede ortak strateji ve kriterlerin belirlenmesi ve sağlık ekibinin aynı bilimsel dili konuşması amacıyla hazırlanmış ve üzerinde konsensus sağlanmış yol haritalarıdır.

Bir hastalıkla ilişkili olarak tanı ve izlem kriterlerini belirleyen tedavi kurallarını oluşturan rehberin hazırlanması önemli bir çok sorunları ve güçlükleri de beraberinde getirmektedir.

Özellikle toplumda çok yaygın olan hastalıklarda "tanı kriterlerindeki" küçük değişikliklerin topluma yansımaları önemli olabilmekte büyük bir kitleyi risk alanına çekmekte yada risk alanından çıkarabilmekte,yine "izlem" stratejilerindeki küçük değişikliğin bile ülke için büyük sağlık maliyetlerine neden olabilmektedir. Yada "tedavi planlamasındaki" yol haritalarındaki küçük farklılıklar sağlık ekibinin tedavi uygulamasında ve ilaç politikalarında çok ciddi değişikliklere neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, "Tanı, İzlem ve Tedavi Rehberleri" ülkelerin sağlık planlamaları ve stratejilerini, ilaç harcamalarını sigorta şirketlerinin ve ilaç endüstrisinin iş programlarını ve ticari yatırımlarını doğrudan etkilemektedir.

Bu nedenle bir hastalıkla ilgili "Tanı, İzlem ve Tedavi Rehberleri"nin hazırlanmasında ciddi uluslararası etik ve bilimsel kurallar geliştirilmiştir.

Rehberlerin ilgili olduğu alanda deneyimli ve bağımsız kurallar tarafından kanıta dayalı bilimsel veriler ışığında hazırlanması,hazırlanan kuralların daha geniş bir uzmanlar kurulunda tartışmaya açılması ve ortak konsensus oluşturulması ve her yıl yeni bilimsel verilere göre güncellenmesi etik olarak büyük önem taşımaktadır.

Bu bilgilerden hareketle diyabet alanında hazırlanacak olan "Tanı, İzlem ve Tedavi Rehberlerinin" iki temel noktanın kritik bir rol oynadığı gözlenebilir.

Bunlardan birincisi,Diabetes Mellitusun dünyanın en yaygın kronik hastalıklarından birisi olmasıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 340 milyondan fazla diyabetli olduğu tahmin edilmektedir.



İkinci önemli faktör diyabetin homojen bir hastalık olmamasıdır. Diyabetin, birbinden farklı patofizyolojilerin rol oynadığı 4 ayrı formu (Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, Gestasyonel Diyabet ve diğer farklı nedenlerle oluşan tipleri) ve her ayrı diyabet formunun birbirinden farklı prelinik ve klinik dönemleri vardır.

Bu nedenle bu kadar yaygın ve kompleks bir hastalık olan Diyabetle ilgili "Tanı, İzlem ve Tedavi" Rehberlerinin hazırlanması ve üzerinde ortak konsensus oluşturulması çok zor ve güç bir süreci gerektirir.

Diyabet alanında Global dört organizasyon Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Avrupa Diyabet Birliği (EASD), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) son 30 yıldan bu yana en etkin ve kapsamlı rehberlerin geliştirilmesi için çalışmalar yürütmektedir.

Bu organizasyonların dışında başta Kanada olmak üzere bir çok ülke kendi rehberlerini geliştirmiştir. Ülkemizde Ulusal Diyabet Kongresi (UKD) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından geliştirilmiş iki algoritma bulunmaktadır.

Bağımsız bir gözlemsel çalışma yapıldığında hem uluslararası hem ulusal rehberlerin arasında hem tanı hem izlem kuralları hem de tedavi prensipleri arasında ciddi farklılıklar olduğu gözlenmektedir.

Örneğin; Tanı kriterlerinde WHO tarafından riskli grup için Bozulmuş Açlık Glukozu için eşik değer olarak alınan 110mg/dl düzeyinin ADA tarafından 100mg/dl'ye indirilmesi yaklaşık 300 milyonluk bir popülasyonu diyabetle ilgili olarak risk alanına almaktadır. Yine Tip 1 diyabette bütüncül tedavi yaklaşımı ve Tip 2 Diyabette bütüncül tedavi yaklaşım algoritmaları arasında ciddi bilimsel farklılıklar bulunduğu gözlenmektedir.

Diyabet tedavisinde bütüncül yaklaşımı etkileyen dört temel parametre vardır. Diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, klinik dönemi ve akut yada kronik komplikasyonların varlığı.

Tip 1 diyabette başlangıç yaşı (çocukluk, ergenlik yada ileri yaş) beta hücre rezervi (erken, ileri ve geç klinik dönemler) akut yada kronik komplikasyonların varlığı (Ketoasidoz yada hipoglisemi koması, mikroanjyopati ve makroanjyopati komplikasyonlarının varlığı) gibi farklı parametreler tedavi protokollerini etkilemekte ve değiştirmektedir.

Tip 2 diyabette başlangıç yaşı (gençlik dönemi, orta yaş ve ileri yaş) insülin direncinin varlığı ve insülin sekresyonunun kapasitesine göre farklı klinik dönemleri, akut komplikasyonları (hiperosmolar nonketotik homo ve hipoglisemi) makro ve mikro anjiyopati komplikasyonlarının varlığı yaklaşımını karşılıklı etkileyen parametrelerdir.

Gestasyonel diyabette yada gebelik diyabetinde, gebeliğin başlangıç yaşı, başlangıcında komplikasyonların varlığı ve gebelik sürecinde fark-

lı dekatlarda insülin rezervinin durumu ve gebeliğe bağlı gelişebilecek özel durumlarda tedavi algoritmalarını etkilemektedir.

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında gerek uluslararası gerekse ulusal tedavi rehberlerinin hiçbiri diyabetin farklı formlarında diyabetin tüm komponentlerini kapsayacak düzeyde üzerinde konu ile ilgili tüm uzmanların üzerinde konsensus sağlayabilecekleri tek bir algoritma geliştirmeyi başaramamıştır.

Diyabette bütüncül ve etkin tedavi planlamasının temel kriteri, tedavinin "vaka" odaklı olarak değerlendirilmesidir.

Başarılı tedavi , ancak her vakanın özel olarak yukarıda belirtilen dört ana parametreye göre (diyabetin başlangıç yaşı,süresi, klinik dönemi ve komplikasyonların varlığı) değerlendirilmesi ve yine her vakaya özel beslenme ve egzersiz planlamasının yapılması, ayrıca hastalığın oluşumunda kişiye özgün temel patofizyoloji ve beta hücre rezervine göre tedavi programının düzenlenmesi ile mümkün olabilir.

Tedavi rehberleri ancak "hastalık" kriterine göre yol gösterici olabilir, fakat tedavideki asıl etkinlik ve strateji ancak "hasta" kavramı kriter alındığında başarılı olabilir.





## ÇOCUK VE GENÇ ERİŞKİNLERDE (35 YAŞ ALTI) DİSLİPİDEMİYE YAKLAŞIM

**Dr. Can Öncel, Prof. Dr. Cengiz Ermiş**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya*

Dislipidemi erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve genç erişkinlerde de önemli bir sağlık sorunudur. Bu yaş dilimindeki hastalar titiz bir tanı sürecinden geçerler ve hastalığın genetik özellikleri de göz önüne alınarak bir tedavi planına girerler.

Tedavi öncesi tüm hastalar sadece plazma lipitlerine göre değil aynı zamanda toplam kardiovasküler risk bağlamında değerlendirilmelidir. Hastanın riskinin belirlenmesi ise, LDL-kolesterol değeri dışındaki ek KV risk faktörlerinin hesaba katılması ile sağlanmaktadır. Bunlar, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, kan basıncı ve HDL-kolesterol değeri olup, ek faktörlerden hiç olmayan ya da bir tane olanlar düşük riskli değerlendirilirken, iki ya da daha fazlasına sahip bireyler orta riskte hatta yüksek riskte kabul edilmektedir. Ayrıca, Framingham ya da SCORE gibi risk cetvelleriyle gelecek 10 yıllık nispi risk ölçülmekte, kişiye özgü risk belirlenmekte ve buna uygun LDL-kolesterol hedefi belirlenmektedir. Görüldüğü gibi, hastanın risk hesabı, ikincil korunmada olduğu gibi nesnel bir hastalık varlığı ile yapılmayıp, hayli öznel olmaktadır. Bu yaklaşım şimdilik en ideal gibi dursa da, daha nesnel risk belirteçlerine ihtiyaç olduğu da açıktır. Bu analiz şeklinden en çok zarar görecekları haliyle gençler olmaktadır. Örneğin, babasını genç yaşta kardiyovasküler ölümle kaybetmiş genç bir birey başvurduğunda, kılavuzlar hekime ne yazık ki bir yol çizmede yetersiz kalmaktadır. Günümüzde miyokart enfarktüsü ve inme olaylarının hemen hemen yarısı, görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda ve statin tedavisi için önerilen eşik LDL-kolesterol düzeylerinin altında ortaya çıkar. Bu nedenle, statin tedavisinin yararlı olabileceği, ancak hiperlipideminin açık bulgu olmadığı asemptomatik kişilerde risk değerlendirmesi geliştirmek için yeni ölçütlere ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler risk tahmini için çeşitli risk hesaplama tabloları geliştirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2011 yılında dislipidemi tedavi kılavuzunu yenileyerek, bireylerin kardiyovasküler riskinin hesaplanması için SCORE risk hesaplama tablosunun kullanılmasını önermiştir. Fakat gençlerde mutlak risk düzeyleri düşük olmasına rağmen göreceli riskler beklenmedik derecede yüksek olabilir. Göreceli



risk çizelgeleri toplam riski düşük gençlerin yaşlılarına göre çok daha yüksek risk altında olabildiklerini göstermek için kullanılabilir.

Dislipidemisi olan bir çocuk için, erişkinlerde de olduğu gibi, dislipidemisinin primer mi yoksa sekonder mi olduğu araştırılmalıdır. Primer dislipidemisi olan bütün çocukların tedavisi yaşam biçiminin düzenlenmesi ile başlamalıdır (diyet, kilonun normalleştirilmesi, egzersiz, vd). Buna rağmen LDL değeri 190mg/dL'nin üzerinde olan ve 10 yaşından büyük olan çocuklara ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir. Ailesinde erken (erkeklerde 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi) kalp hastalığına yakalanan yakın akrabaları olan 10 yaşın üzerindeki çocuklarda da LDL değeri yaşam biçimi değişikliklerine rağmen 160mg/dL'nin üzerinde kalıyorsa ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir. Homozigot ailesel hiperlipidemili çocuklarda ise, diyet ve ilaç tedavisine çoğunlukla cevap alınır. Burada statin ve başta ezetimibe olmak üzere kombinasyonlar kullanılırlar. Yine de ailesel hiperlipidemili çocukların bir çoğunda ilaç tedavisi yeterli etkinliği sağlayamadığı için lipid aferezinin gecikmeden başlatılması gerekir. Heterozigot ailesel hiperlipidemili çocuklarda puberte öncesinde ön planda diyet ve safra bağlayıcı reçineler ile yapılan tedaviyi, puberteden sonra diyet ve statin tedavisi takip eder. Çocuklarda ezetimibe ile ilgili bilgiler oldukça sınırlı iken safra asidi bağlayıcı reçineler ve statinler ile ilgili bilgiler oldukça yeterli düzeydedir. Lovastatin, simvastatin, pravastatin, ve atorvastatin gibi statinler ile yapılan araştırmalarda 10-17 yaş arası gruplarda major bir negatif sonuçlanım olmadığı görülmektedir. Çocuklukta ağır hipertrigliseridemi oldukça seyrek görülmektedir. Eğer pankreatit ile birlikte şilomikronemi gibi çocuklukta son derece az görülen bir olgu görürseniz, bunun altında genellikle lipoprotein lipaz veya apoCII eksikliği yatar. ApoCII veya lipoprotein lipaz eksikliği bakamıyorsanız bu olguların derhal plazmaferez ile tedavisi başlatılmalıdır. ApoCII eksikliği olanlarda plazmaferez olanağı yoksa taze donmuş plazma ile apoCII replasmanı tedavisi, pankreatiti 1-2 gün içinde sonlandırabilmektedir. Çok sıkı bir diyet ile hastaların tedavilerinin devamı genellikle yeterli olmaktadır. Bu diyetin yağ oranı yüzde 15'in altında, kesinlikle alkolsüz olmalı ve sadece kompleks karbonhidratları içeren bir diyet olması gerekir. Gereğinde fibratlarda tedaviye eklenebilmektedir. Kombinasyon tedavileri veya özel tedaviler gerektiren çocukların uzmanlaşmış servisler veya çocuk metabolizma uzmanları tarafından tedavi edilmeleri önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. National Cholesterol Education Program Recommendations for Cholesterol Testing in Young Adults James I. Cleeman, MD; Scott M. Grundy, MD, PhD Circulation. 1997;95:1646-1650
2. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri Kültürsay Hakan Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2011,36: 6-13
3. Birincil korumada dislipidemi tedavisi ve rosuvastatin Ertaş Fatih Sinan 2011;39:14-18
4. www.escardio.org/guidelines ESC/EAS Kılavuzları: Dİslipidemilerin Tedavisi
5. Hypercholesterolemia in children Raanan Shami MD et al IMAJ 2000,2: 767-771
6. Daniel SR, Greer FR and the Committee on nutrition.lipid screening and cardiovascular health pediatrics 2008;122:198-208





## AYNI KOLESTEROL DEĞERLERİNE FARKLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI: GLOBAL RİSK DEĞERLENDİRMESİNİN ÖNEMİ

**Prof. Dr. Dilek Ural**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneğinin 2011 yılında açıkladığı Dislipidemilere yaklaşım Kılavuzunun tedavi prensibi üç adımda özetlenebilir (1):

- (1) Bilinen yüksek risk faktörleri (kalp damar hastalığı, diyabet ve kronik böbrek hastalığı) olmayan kişilerde SCORE tablosu ve HeartScore ile toplam kalp-damar hastalığı riskini belirle
- (2) Risk durumuna göre hedef LDL-kolesterol düzeyini ve girişim gerekliliğini değerlendir
- (3) Hedef ulaşmak üzere hangi oranda LDL-kolesterol düşüşü gerekiyorsa o orana uygun dozda lipid düşürücü (statin) başla.

Gelecekte gerçekleşmesi olası olan (veya olmayan) bir hastalığa yönelik riski saptamanın tanı koymanın yerini aldığı günümüz koruyucu hekimlik uygulamasında kalp damar hastalıklarından birincil korumada kişinin toplam riskinin değerlendirildiği ve tedavi yaklaşımının bu değerlendirmeye göre kararlaştırıldığı bir dönemi yaşamaktayız (2). Ancak toplam kardiyovasküler risk temelinde tedavi yaklaşımında henüz yeterince aydınlatılamamış çok sayıda soru mevcuttur:

1. *Toplam Kardiyovasküler Risk Kavramı*: Bireysel toplam kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmeyi kolaylaştırmak amacıyla çok sayıda algoritma tanımlanmıştır (3). Framingham, ATP III, SCORE, ASSIGN ve QRISK gibi skorlama modellerinin klinik uygulamada henüz yeterince test edilmemiş olmaları, risk faktörü geçmişini ve dolayısıyla bir vizitten diğerine risk faktörü düzeyindeki değişimi göz ardı etmeleri, risk değerlendirmesinde ek birtakım aşamalar içermeleri, kısa dönem risk üzerinde odaklanıp, uzun vadeli riski değerlendirmeye dahil etmemeleri ve –belki de en önemlisi- tüm popülasyonlara uyarlanabilirliklerinin belirsiz oluşu aşılması gereken diğer sorunlardır. Nitekim ülkemiz için önerilen SCORE'un (Systematic Coronary Risk Evaluation) yüksek riskli toplumlar için



geliştirilmiş sürümünün, bizim halkımızın özelliklerine uygunluğunun validasyonu henüz yapılmamıştır. Kullanabileceğimiz diğer skorlama sistemi FRS'nin de halkımızda kardiyovasküler olay riskini olduğundan düşük öngördüğü TEKHARF çalışmasının verileriyle gösterilmiştir (4)

2. **Kardiyovasküler risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımı:** Bu yaklaşımın kardiyovasküler olayları azaltabileceğine kanıtlar sınırlıdır. Birincil korumada kardiyovasküler hastalık riskini temel alarak lipit düşürücü tedaviyi düzenlemenin yararına dair önemli bir kanıt JUPITER çalışmasından gelmiştir (5). Ancak bu çalışmada global risk değerinde göre değil hs-CRP değerine göre riskli hastalar çalışma gruplarına randomize edilmişlerdir. JUPITER çalışmasının bir alt grup analizinde olgular Framingham risk düzeylerine göre düşük (<%5 ve %5-10), orta (%10-20) ve yüksek (>%20) risk gruplarına ayrılmış ve tüm gruplarda statin tedavisi ile kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir (6). Çalışmanın temel amacı toplam risk düzeyine göre tedavi yaklaşımının etkinliğini değerlendirmek olmadığı için güncel uygulamayı etkileyecek sonuçlar çıkarmak uygun değildir. Kardiyovasküler hastalıklardan korumaya yönelik ilaçların düşük riskli grupları da kapsayacak şekilde yoğun kullanımının sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük getireceği kesindir. Maliyet etkinliğin bir varım noktası olarak kullanılması, özellikle risk düzeyi düşük-orta dereceli olan hastalara tedavi kararı alınmasında yardımcı olabilir.
3. **Rezidüel risk:** Rezidüel kardiyovasküler hastalık riski hedef LDL-K değerleri, etkin kan basıncı ve kan glikoz düzeyi kontrolüne rağmen sebat eden makrovasküler olay ve mikrovasküler komplikasyon riskidir (7). Hastalığın önlenmesinde temel bir engel teşkil eden rezidüel riske ilişkin nedensel faktörler; ateroskleroz sürecinin ve tedavi gerektiren risk faktörlerinin karmaşıklığının yanı sıra, riskin olduğundan az hesaplanması, daha yoğun bir tedavinin gerekli olduğuna ve/veya işe yarayacağına inanmamak, tedavinin tolerans ve güvenliliğine yönelik şüpheler, ilaç maliyetlerine ilişkin kaygılar, hastaya yeterli bilgilendirmenin yapılmaması, hastalığın risklerine yönelik farkındalık eksikliği, hastanın tedavinin yan etki ve risklerine yönelik inanç ve korkuları, sosyokültürel faktörler ve hasta kaynaklarında hastalığın önlenmesinden çok tedavisini gözetken sağlık politikaları olarak sıralanabilir (8). Rezidüel riski azaltmaya yönelik çeşitli çalışmalardan umulan olumlu sonuçların elde edilememesi önümüzdeki yıllarda konu ile ilgili çok sayıda araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, gerek toplam gerekse rezidüel kardiyovasküler risk için mevcut skorlama sistemlerinin geçerlilik ve uygulanabilirlik açısından değerlendirildiği klinik çalışmalara gereksinim vardır ve risk kılavuzluğunda tedavi girişimlerinin hastalık kontrolü ve sağlık harcamaları açısından etkilerini değerlendirmek sadece uygun şekilde tasarlanmış prospektif çalışmalar ile mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
2. Ural D. Cardiovascular risk assessment and risk stratification- guided therapy: predict, prevent and individualize. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:551-6.
3. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.
4. Onat A, Can G, Hergenç G, Küçükduymaz Z, Uğur M, Yüksel H. High absolute coronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional to conventional ones. *Cardiology* 2010;115:297-306.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
6. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Koenig W, Kastelein JJ, Genest J, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:447-52.
7. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*;102(10 Suppl):1K-34K.
8. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002;19:596-604.





## BİR KALP KRİZİNİ ÖNLEMELİK İÇİN KAÇ DİSLİPİDEMİ HASTASINI TEDAVİ ETMELİYİM? RÖLATİF RİSK, MUTLAK RİSK, “NUMBER NEEDED TO TREAT” KAVRAMLARINA BAKIŞ

Doç. Dr. Cem Barçın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Hastalıkları tedavi etmek veya bu hastalıklardan korunmak amacıyla uyguladığımız yöntemler veya kullandığımız ilaçlar ne kadar yarar sağlamaktadır? Bu uygulamaların vereceği potansiyel zararlar/yan etkiler ne kadar sıktır? Bu uygulama sağlık ekonomisi açısından ne durumdadır? Bu soruların cevapları bir tedavi yöntemi veya ilacın yaygın kullanımının hem toplumsal hem de bireysel olarak kabul edilebilir olup olmadığını belirlemekte yardımcı olmaktadır. Aslında cevapların merkezinde “risk” ve “riskin azaltılması” kavramları yatmaktadır.

*Risk* genel anlamda gelecekte oluşabilecek potansiyel bir tehlikenin veya istenmeyen durumun ortaya çıkma olasılığını yansıtan bir terimdir. Bu terim tıp alanında da hemen her gün gündemimizdedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar gibi yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ve sık görülen hastalıklarda bu terim “toplumsal” anlamda taşımaktadır. Zira bu patolojilerde mevcut durumun tedavisi kadar bireyin ve toplumun gelecekteki “olay” riskinin azaltılması için çok sayıda yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Burada özellikle bilimsel araştırmalarda çokkullanılan risk trimleri üzerinde durulacaktır.

Bilimsel makalelerde çok kullanılan bir terim “rölatif risk” tir. Bu *terim insidans hızlarının oranı* olarak açıklanabilir. Diğer bir ifadeyle bir *riske (veya tedaviye) maruz kalanlarda* ortaya çıkan olay sıklığının bu *riske maruz kalmayanlarda (veya tedavi almayanlar ya da başka bir tedavi alanlarda)* olay sıklığına ORANI rölatif riski verir. Örneğin “düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) düzeylerindeki yükseklik miyokard infarktüsüne (MI) sebep olur” hipotezini test etmek için LDL-k düşük olan hastalar ile yüksek olan hastalar iki gruba ayrılarak belli bir süre izlenir ve sonunda her gruptaki MI geçirme oranları (insidans hızları) birbirine oranlanır. Bu prospektif çalışmadan çıkan sonuç rölatif risktir. Bu kavram verilen bir ilaç veya uygulanan bir yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da kullanılır. Örneğin “statinler yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azaltır mı?” sorusunun cevabını bulmak için dizayn edilen prospektif randomize bir çalışmada yüksek



riskli hastalar iki gruba ayrılır, bir grubuna statin diğer gruba plasebo verilir ve hastalar belli bir süre izlenerek sonunda ortaya çıkan sonuçlar karşılaştırılır.

Böyle bir çalışmadaa verilerin sembolik olarak şu şekilde çıktığını varsayalım

	Ölenler	Sağ Kalanlar	TOPLAM
Statin	A	B	A+B
Plasebo	C	D	C+D
TOPLAM	A+C	B+D	

Test ettiğimiz ilacı kullananlarda (A+B) ortaya çıkan olay (A) oranına *deneysel olay oranı*, kontrol ilacı (bu örnekte plasebo) kullananlarda (C+D) ortaya çıkan olay (C) oranına *kontrol olay oranı* adını verirsek:

$$\text{Deneysel olay oranı (DOO)} = A/(A+B)$$

$$\text{Kontrol olay oranı (KOO)} = C/(C+D)$$

$$\text{Rölatif risk} = \text{DOO}/\text{KOO} = (A/(A+B))/(C/(C+D))$$

Örneğin Heart Protection Study (Lancet 2002; 360:7–22) yukarıdaki hipotezi test eden bir çalışmadır. Bu çalışmada total kolesterol düzeyi >135 mg/dl olan yüksek riskli hastalar (KAH, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, diyabetes mellitus veya hipertansiyon) 40 mg simvastatin veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Farklı primer ve sekonder son noktaları olan bu 5 yıllık çalışmadaki total mortalite oranlarına bakarsak şu şekilde bir tablo karşımıza çıkmaktadır:

	Ölenler	Sağ Kalanlar	TOPLAM
Simvastatin	1328	9941	10269
Plasebo	1507	9760	10267
TOPLAM	2835	19701	

Sonuçta simvastatin alanlarda mortalite (DOO) %12.9 iken plasebo alanlarda mortalite (KOO) % 14.7 bulunmuştur (p=0.0003). Dolayısıyla;

$$\text{Rölatif risk} = 12.9/14.7 = 0.88$$

olarak bulunur. Bu sonucun ifadesi şudur: Plasebo alanlarda 5 yıllık takip sonunda ölüm riski 1 ise, simvastatin alanlarda bu risk 0.88'dir. Böyle bir hesapta rölatif riskin 1'in altında olması –belirlenen son nokta

açısından (bu örnekte “ölüm”)- verilen tedavi ile riskin azaldığı, 1’den fazla olması ise tedavi ile riskin arttığı anlamını taşımaktadır.

Makalelerde bu hesaplama sonunda en sık kullanılan ifadelerden birisi rölatif risk azalmasıdır. Bu terim verilen tedavi ile riskin oran olarak ne kadar azaldığını ifade eder.

$$RAA = [KOO-DOO / KOO] \times 100$$

HPS’den alınan yukarıdaki veriler ile hesaplırsak:

$$RAA = \left[ \frac{14.7-12.9}{14.7} \right] \times 100 = \% 12$$

Bu, her iki tedavi ile gerçekleşen *risk oranlarının farkına* eşittir.

Sonuç olarak, HPS çalışmasına bakarak yüksek riskli bireylerde simvastatin kullanımının 5 yıllık ölüm oranını % 12 oranında azalttığını söylemek mümkündür.

Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.0003$ ) olsa da klinik olarak anlamlı mıdır ya da bu hastalara statin vermek ekonomik açıdan uygun mudur? Tabii ki bu soruların net cevabı çok sayıda farklı faktöre bağlıdır. Ancak özellikle farmakoekonomik açıdan RAA yerine *mutlak risk azalması* (MRA) değerinin ne olduğu önemlidir!

$$MRA = KOO-DOO$$

HPS’den alınan yukarıdaki veriler ile hesaplırsak:

$$MAA = \left[ \frac{0.147-0.129}{0.147} \right] = 0.018$$

olarak bulunur. Bunun ifadesi simvastatin verilen her 1000 yüksek riskli hastadan 18’inde 5 yıllık süre zarfında ölüm önlenebilmektedir. Buradan, 1 hastayı ölümden kurtarabilmek için kaç hastaya tedavi vermek gerekir, kolayca hesaplanabilir. Buna *tedavi verilmesi gereken hasta* (“number needed to treat”) demektediriz.

$$\text{Tedavi verilmesi gereken hasta sayısı} = 1 / MRA$$

Doğal olarak tedavi verilmesi gereken hasta değerinin ideali “1” dir, yani tedavi verilen her hastanın hedeflenen faydayı sağlamasıdır. Bu sayı ne kadar büyürse hedeflenen son nokta açısından “bir hastayı kurtarmak için” tedavi verdiğimiz hasta sayısı da o kadar büyür ve incelenen tedavi yöntemi farmakoekonomik açıdan o kadar “maliyetli” olur. İstatistiksel açıdan bu parametrenin tek başına kullanılması bazı problemleri de beraberinde getirir. Zira tedavi verilmesi gereken hasta sayısı için güven aralıkları hesaplanamaz ve ibü değer tek başına iki tedavi yaklaşımı arasında anlamlı fark olup olmadığını ortaya koyamaz. Ancak tedavi yönteminin toplumsal olarak uygulanıp uygulanma-



yacağına veya sigorta sistemleri açısından “karlı” olup olmayacağına karar vermek açısından çok önemlidir...

Tablo 1’deki değerlere bakarsak:

Rölatif risk azalması

Diğer bir deyimle simvastatin %12’lik bir *rölatif risk azalması* sağlamıştır.

## MEDYADAKİ KOLESTEROL TARTIŞMALARINDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ

**Prof. Dr. Mehmet Aksoy**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep*

Son aylarda medyada kolesterolün bir hastalık olmadığı, kalbe zararlı olmadığı, kolesterol ilaçlarının (statinler) ilaç firmalarının bir dayatması olduğu, çok sayıda yan etkisi bulunduğu, dolayısıyla bu ilaçların kullanılmaması gerektiği yönünde yayınlarda artış görülmüştür.

Oysa bugüne kadar bilinen doğrular kolesterolün kalp hastalığının ana nedenlerinden birisi olduğu, kolesterolü düşürmenin tedavinin ana hedeflerinden birisi olduğu ve statinlerin de bu konuda ana ilaçlar olduğu şeklindeydi.

Medyadaki bu söylemler ve bilinen doğruların çelişmesi hastaların kafasında yoğun sorular ve kaos meydana getirdi. Tartışmalardan 1 ay sonra yapılan bir araştırmada insanların %42'sinin kolesterol tedavisinde kafasının karıştığı ortaya çıkmıştır. Medyadaki bu tartışmalardan sonra insanların kafasında oluşan başlıca sorular ve bunlarla ilgili cevaplar aşağıdadır:

### 1. Kolesterol yüksekliği bir hastalık mıdır? Kolesterol kalp damar hastalığı yapar mı?

Kolesterol şeker gibi, kan basıncı gibi vücudumuz için gerekli maddedir. Nasıl vücut için gerekli şeker yükseldiğinde şeker hastalığı, kan basıncı yükseldiğinde hipertansiyon hastalığı ortaya çıkıyorsa bazı genetik bozukluklar ve beslenme alışkanlığından dolayı kolesterol yükseldiğinde de kolesterol hastalığı ortaya çıkar.

Kolesterol kalp damar hastalığını oluşturan aterom plağının içinde yer alan ana maddedir. Kalp damar hastalığı çok sayıda risk faktörünün oluşturduğu bir hastalıktır. 60 yıldan beri yapılan çalışmalarda kolesterolün en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu gösterilmiştir. Kalp krizlerinin yaklaşık olarak %50'si kolesterolden kaynaklanmaktadır. Kalan yarısında diğer risk faktörleri sorumludur. Ne kadar çok risk faktörü varsa hastalık riski o kadar artar.



## **2. Kolesterol düşürücü tedavi kalp damar hastalıklarından ölümü, kalp krizini, inmeyi azaltır mı? Statinler kullanılmalı mı?**

Nasıl ki kalp damar hastalığı çok sayıda risk faktöründen oluşuyorsa tedavisi de çok sayıdaki risk faktörünün düzeltilmesiyle olur. Hem egzersiz ve uygun diyet yapılmalı, hem kan basıncı ve şeker düzenlenmeli hem de kolesterol düşürücü tedavi yapılmalıdır. Kolesterol tedavisi kalp hastalığı tedavisinin ana öğelerinden biridir.

Kolesterol tedavisinin ana ilacı statinlerdir. Statinlerin kolesterolü düşürerek kalp hastalığı olmayan kişilerde kalp hastalığı gelişme riskini azalttığı, kalp hastalığı olanlarda ise ölümü, kalp krizi ve inmeyi önlediği çok sayıda klinik çalışmayla gösterilmiştir. Ayrıca aterom plağını %10 civarında geriletmektedir. Statin tedavisi Avrupa, Amerika, dünyadaki tüm kılavuzlarda sınıf I, kanıt düzeyi A tedavi olarak geçer. Bu şu demektir: Statin tedavisinin kalp damar hastalıklarından ölümü, kalp krizini, inmeyi azalttığı çok sayıda randomize klinik çalışmayla kanıtlanmıştır. Endikasyonu olan tüm hastalara verilmelidir. Verilmemesi bir suçtur. Statin tedavisi kardiyovasküler olayları %25 ile %45 arasında azaltmaktadır. Bugün tartışılan ve statin değil statinin önleyemediği kalan olayların nasıl azaltılacağıdır.

## **3-Kolesterol düşürücü ilaçların, statinlerin yan etkileri var mı? Neler?**

Statinler bugüne kadar yüz binlerle ifade edilen insan üzerinde en çok araştırmanın yapıldığı ilaçlardır. Yine milyonlarca insan tarafından 20 yıldır kullanılmaktadır. Dolayısıyla yan etkileri iyi bilinen ilaçlardır. En önemli iki yan etkisi rabdomiyoliz dediğimiz böbrek yetmezliğiyle birlikte kas harabiyeti gelişmesi, diğeri karaciğer yetmezliğidir, sıklığı <1/10 bin hastadır . Bunun dışında kas ağrıları, karaciğer enzim yükselmesi gibi yan etkileri görülebilir. %9-13 oranında diyabet sıklığında artış yapabilir. Yan etkileri ilaç kesildiğinde 3 ay içinde düzelir. Düzenli hekim kontrolünde kullanıldığında son derece güvenli ilaçlardır.

## **4-Kolesterol ilaçları statinler ilaç firmalarının bir dayatması mı? İlaç firmaları tarafından yapılan araştırmalara ne kadar güvenelim?**

Bir molekül bir ilaç haline gelirken önce laboratuvar deneyleri, sonra hayvan deneyleri, sonra gönüllü insanlar üzerinde deneylerden geçer. Etkili ve güvenli bulunursa en son çok sayıda gönüllü insan üzerinde randomize klinik çalışma yapılır. Yine etkin ve güvenli bulunursa tedavi endikasyonu alır. Bu şekilde araştırmaya başlanan 100 molekülden ancak bir tanesi ilaç haline gelebilmektedir. Araştırma süresi 10-15 yılı bulmakta ve milyonlarca dolar harcamalar yapılmaktadır. Bu araştır-

maların ilaç firması tarafından yapılması ve sonucunda bir ilaç ortaya çıkarsa da ilaç firmasının bundan kazanç sağlaması kadar doğal bir şey olamaz.

Önemli olan çalışmaların güvenliğidir. Bu çalışmalar etik kurullar, bağımsız denetim kurulları ve FDA gibi devlet kurumları tarafından titizlikle denetlenmektedir. Firma rekabetinin yoğun olduğu bu alanda bugüne kadar her hangi bir firmanın çalışması hakkında bir şikayet, şüphe bildirilmemiştir. Kaldı ki yukarıda bahsedildiği üzere bu çalışmaların %99'u ilaç haline gelmeden firmalar aleyhine olumsuz sonuçlanmaktadır. Yine ilaç haline geldikten sonra da firmalar aleyhine ciddi olumsuz sonuçlar da ortaya çıkmaktadır. Örneğin BMS firması kendi yaptığı PROVE-IT çalışmasında kendi statinini Pfizer firmasının statini ile karşılaştırdı. Çalışma sonunda Pfizer firmasının statini kendi statinine üstün çıktı. Bunun üzerine Pfizer hisseleri yükselirken BMS hisseleri düştü, BMS statin pazarını Pfizer'a kaptırdı.

### **5-Medyada spekülasyon yapan kişilerin görüşleri bilimsel temele dayanıyor mu? Ne kadar doğru?**

Genel olarak bu kişiler bilimsel verilere dayanmadan kendi kişisel görüşlerine, inanışlarına, mantıklarına göre konuşmaktalar. Oysa günümüz modern tıp yaklaşımında kanıta dayalı yaklaşım söz konusudur. Bir tıbbi görüş bir tedavi söylerken bunun dayandığı klinik çalışma veya çalışmaları kanıt olarak göstermeniz gerekir. Ancak o konuda bir çalışma yoksa ve kılavuzlar da bu konuda bir uzman görüşü bildirmiyorsa sadece kendi mantığınıza göre hareket edebilirsiniz.

Kolesterol yüksekliğinin kalp hastalığı yaptığı 60 yıldır bilinen bir gerçek. Yine kolesterol ilaçlarının- statinlerin sınıf I endikasyonla (herkes tarafından faydası kabul edilen) ve kanıt düzeyi A (çok sayıda klinik çalışmayla etkinliği ve güvenliği gösterilmiş) ile ölümü, kalp krizi ve inmeyi azalttığı bilinen bir gerçek. Bu gerçeklerinin aksine ben kolesterolün kalp hastalığı yaptığına ve ilaçların faydasına inanmıyorum demenin bilimsel bir yaklaşımla ilişkisi yok. Kaldı ki şu anki bilimsel çalışmalar ve kılavuzlara göre statin tedavisi endikasyonu olan bir hastaya statin vermemek malpraktisttir.

### **6-Medyadaki tartışma hastaların ilaç kullanımını etkiledi mi?**

Hekimler arasında tartışma konusu olmayan bir konunun sanki bu konuda iki görüş varmış gibi medyada verilmesi, Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı açıklamanın medyada pek yer almaması hastalarımızın kafasında hem diyetleriyle alakalı hem kullandıkları ilaçlarıyla alakalı soru işaretleri oluşmasına neden olmuştur. Bununla birlikte hastalar hekim-



lerine geldikçe, onlarla konuştuğça kafalarındaki soru işaretleri tekrar kaybolmaktadır. Nitekim, hastalarımızın kafası karışsa da hekimlerine uyararak ilaç tedavilerine devam etmişlerdir. IMS verilerine göre bu tartışmalardan sonra ülkemizde ilaç kullanım oranında belirgin bir düşme olmadı.



## İNSÜLİN DİRENCİ ETYOPATOGENEZİNDE YENİ DÜŞÜNCELER

**Doç. Dr. Tuncay Delibaşı**

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*

İnsülin direnci (İD), dolaşımdaki normal veya artmış insülin düzeylerine karşılık hedef dokuların (iskelet kası, yağ dokusu, karaciğer) insüline verdiği yanıtta azalma olarak tanımlanabilir.

İnsülin direnci varlığında, örneğin tip 2 diyabet ve obesitede, iskelet kasında insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında belirgin bir azalma söz konusudur. İD varlığında glukoz metabolizmasındaki bozukluktan sorumlu mekanizmalar şunlardır; insülin sinyal yolağında bozukluklar (insülin reseptör tirozinfosforilasyonunda azalma, IRS-1 tirozinfosforilasyonunda azalma, PI3-kinaz aktivasyonunda azalma), glukoz transportunda bozukluklar (GLUT-4 ve GLUT-12 translokasyonunda bozukluk), glukoz metabolizmasındaki bozukluklar (glukoz fosforilasyonunda ve glukoz oksidasyonunda azalma, glikojen sentezinde bozulma).

### **İskelet kasında insülin direnci:**

İskelet kasındaki İD hiperglisemi aşikâr hale gelmeden uzun süre önce ortaya çıkar.

İskelet kasında İD'ne neden olan durumlar şunlardır; diyabetik anne-babaların sağlıklı zayıf çocukları, obezler, esansiyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, normal yaşlanma süreci, dislipidemi, bazı hastalıklar örneğin, polikistik over sendromu, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, myotonikdistrofi, lipodistrofi. Ayrıca farmakolojik tedavilere (glukokortikoidler, anti-HIV tedavileri, beta blokörler) ikincil de oluşabilir.

İskelet kasında İD'inden sorumlu mekanizmalar;

- 1. İskelet kasında İD ve obezite ilişkisi:** Altta yatan mekanizma obezlerde iskelet kasındaki myositlerde yağ birikimidir. Kas biyopsi çalışmaları normal glukoz toleransı olan obezlerde iskelet kasında trigliserit içeriğinde artış olduğunu göstermiştir. Kas İD'nin total vücut yağından ve diyabetten bağımsız olarak ekstramyoseller yağdan ziyade intramyoseller yağ birikimi ile ilişkili olduğu gös-



terilmiştir. İD olan bireylerde, örneğin diyabeti olmayan obezlerde ve zayıf tip 2 diyabetlilerde, insülinin lipolizi inhibe edici ve plazma serbest yağ asitlerini (SYA) azaltıcı etkisinde belirgin bozulma söz konusudur. Kronik olarak yüksek seyreden SYA seviyeleri varlığı iskelet kasında İD'ine neden olur. Topluca değerlendirildiğinde, iskelet kasında İD patogenezinde yüksek plazma SYA seviyelerinin rolü lipotoksisite olarak adlandırılır.

2. **Artmış yağ yada mitokondrial fonksiyon bozukluğunun İD'indeki rolü:** Kas fibrillerinde yağ birikimi kasa fazla oranda gelen yağ miktarı ile, kastaki yağ oksidasyonunda azalma veya her ikisinin birlikteliği ile ilişkili olabilir.
3. **Kas içine uzun zincirli yağ asidi transportu:** Uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik moleküllerdir, kas plazma membranını pasif difüzyon yolu ile kolaylıkla geçebilir. Plazma membranında 3 adet yağ asidi bağlayıcı protein tanımlanmıştır.
  - a. Plazma membranına bağlı yağ asidi bağlayıcı protein,
  - b. Yağ asidi translokaz,
  - c. Yağ asidi transport protein.İskelet kasına uzun zincirli yağ asidi alımında CD36'nın önemli rol oynadığı gösterilmiştir. CD36'nın konsantrasyonu ve aktivitesi egzersiz ile artar. Yakın zamanda insülinin de iskelet kasındaki CD36 içeriğini arttırdığı gösterilmiştir.
4. **İnsülin direncinde yağ oksidasyonu:** Plazma SYA konsantrasyonundan bağımsız olarak iskelet kasında yağ oksidasyonu azalır.
5. **İnsülin direnci durumlarında mitokondrial fonksiyon:** Yağ oksidasyonunun büyük kısmı mitokondride gerçekleşir. İD olan bireylerde mitokondrial bozukluk söz konusudur, bu da kasta yağ oksidasyonunda bozulma ve intramyosellar yağ içeriğinde artışa katkıda bulunur. İD normal yaşlanma sürecinde de meydana gelir, bu durumda mitokondrial ATP sentezi azalır, intramyosellar yağ içeriği artar. Topluca değerlendirildiğinde, etiyojiden bağımsız olarak iskelet kasındaki İD, azalmış mitokondrial oksidatif fosforilasyonla ilişkilidir.
6. **Kalitatif veya kantitatif mitokondrial bozukluk:** ATP sentezinde mitokondrial bozukluk, iskelet kasında normal fonksiyon gören ancak azalmış mitokondri sayısı, intrinsik bozukluk olan ancak normal sayıdaki mitokondri ile ya da her iki durumun birlikteliği ile ilişkili olabilir. Bazı morfolojik ve fonksiyonel çalışmalar İD olan bireylerde intrinsik mitokondrial bozukluk varlığını desteklemektedir.

Bu morfolojik değişiklikler kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite ile geri dönebilir.

7. **Kalıtımsal veya akkiz mitokondrial bozukluk:** Kalıtımsal olan mitokondrial oksidatif bozukluk varlığında intramyosellar yağ birikimi oluşur. Bu durum doğumda ya da hemen sonrasında gelişir ve en önemlisi geri dönüşümsüz bir durumdur. Akkiz olarak meydana gelen mitokondrial bozukluk bir miktar geri dönüşümlüdür. Kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite bu durumda etkili olur.
8. **İnsülin direncinde mitokondrial bozukluk:** Neden mi yoksa sonuç mu ? İn vivo ve eks vivo olarak tanımlandığı üzere oksidatif fosforilasyonda mitokondrial bozukluk intramyosellar SYA'nde artışa neden olur ve bu da İD'ne katkıda bulunur. Ancak İD'nde sekonder mitokondrial bozukluk ihtimali de tamamen dışlanamaz.

Sonuç olarak İD durumlarında hem azalmış mitokondrial yağ oksidasyonu hem de iskelet kasına artmış yağ girişi meydana gelir. Şayet yağ oksidasyonunda kasa yağ girişi ihtiyaçtan daha fazla olursa kasta trigliserit sentezine doğru kayma meydana gelir ve intramyosellar içerik artar. Tersine oksidasyon girişten fazla ise kasta bu birikim olmaz.

### İnsülin direncinde hücrel mekanizmalar:

Hücreye giren serbest glukoz insülinin kontrolü altında bazı enzimatik basamaklardan geçer ve metabolize olur. Bunlardan en önemlileri; glukozfosforilasyonunu katalize eden heksokinaz II, glikojen sentezine neden olan glikojen sentetaz ve sırası ile glikoliz ve glukozoksidasyonunu düzenleyen fosfofruktokinaz ve piruvat dehidrojenazdır.

İnsülin direncinde hücrel mekanizmalar şunlardır:

1. **İnsülin reseptör/insülin reseptör tirozinkinaz:** İnsülin reseptörü disülfid bağları ile birbirine bağlı 2 alfa ve 2 beta alt ünitelerden oluşur. İnsülinin alfa alt üniteye bağlanması beta alt ünitesinde birçok tirozin rezidülerinde fosforilasyon ile sonuçlanır. İnsülinin etkisi için insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi gereklidir. Üç ana fosforilasyon bölgelerinden (1158, 1163, 1162) herhangi birinde mutasyon insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini bozar. Bu da insülinin metabolik etkilerinde azalmaya neden olur.
2. **İnsülin reseptör sinyal transdüksiyonu ve insülin reseptör sinyal transdüksiyon bozuklukları:** İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivasyonunu takiben bazı spesifik intrasellüler proteinler fosforile olur. İskelet kasındaki ana protein insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'dir. IRS-1'deki spesifik tirozin rezidülerindeki mutasyonlar

insülin etkisini ciddi anlamda bozar. Kastaki glikojen sentezi, glukoz alımı ve oksidasyonu, insülinin diğer akut metabolik etkileri önemli oranda etkilenir. İnsülin bağlandıktan sonra, insülin reseptörü (IR) tirozin kinazın aktivasyonu ile otofosforile olur. IRS-1, IRS-2 ve Shc gibi sinyal yolağında yer alan substratlardaki tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu sağlar. Sonrasında fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K) ve mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolakları aktive olur. PI3K yolu metabolik fonksiyonları regüle ederken MAPK yolağı büyüme ve mitogenez fonksiyonuna aracılık eder. İnsülin sinyal yolağında farklı düzeylerde izlenen bozukluklar sonucu ID ortaya çıkabilir. Nitekim, IRS proteinlerinin degradasyonunun artması, fosfataz aktivitesinde artış olması veya Akt ve atipik protein kinaz C (PKC) gibi insülin reseptör downstream sinyal moleküllerinin aktivasyonunun azalması sonucu insülin direnci ortaya çıkabilir. Buna ilaveten, insülin reseptörü veya sinyal yolağında yer alan molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da insülin direncine katkıda bulunabilir. Akt-2 molekülü insülin reseptör sinyal kaskatında görevli distal efektör protein'dir. Akt-2 molekülünü kodlayan gendeki otozomal dominant geçişli bir bozukluğun ciddi düzeyde insülin direncinden sorumlu olduğu bildirilmiştir.

3. **İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi:** İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma meydana gelir. Kilo kaybı ile normoglisemi sağlandığında meydana gelen düzelme bu durumun hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemiye sekonder gelişen akkiz bir durum olduğunu göstermektedir.
4. **İnsülin sinyal (IRS-1 ve PI3K) bozuklukları:** İnsülin direncinde, IRS-1 ile birlikte PI3K'nin regülatuar p85 subünitesindeki azalma kasta insülin aracılı glikojen sentaz aktivitesinde azalmaya neden olur.
5. **Glukoz transportu:** Glukoz transporter-4 (GLUT-4) en önemli glukoz taşıyıcılarından biri olup insülin tarafından regüle edilir. İnsüline yanıt olarak, GLUT-4 depolandığı intraselüler veziküllerden mobilize olarak hücre membranı ile birleşir ve glukoz hücre içine alınır. İnsülin aracılı glukoz alımında ve kas dokusunda glikojen sentezinde asıl hız kısıtlayıcı GLUT-4 proteindir. Bunu destekler tarzda hayvan deneylerinde kasta sadece GLUT-4 genindeki bozukluğun azalmış glukoz transportu, insülin direnci ve glukoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir. Adipositlerde GLUT-4 ün selüler konsantrasyonu ileri yaş, obezite ve tip 2 diyabet varlığında azalmaktadır. Bununla birlikte, obez ve diyabetik insanların

iskelet kasında GLUT-4 düzeyinde azalma olmadığı fakat fonksiyonunda bozukluk olduğu bildirilmiştir.

6. **Glukoz fosforilasyonu:** Hezkokinaz izoenzimleri glukoz metabolizmasındaki ilk basamağı katalize eder. Hezkokinazın 6 adet izoenzimi vardır. İskelet kasında hezkokinaz II transkripsiyonu insülin ile regüle edilir. Sağlıklı bireylerde plazma insülin seviyelerindeki artış kas hezkokinaz II aktivitesini, gen transkripsiyonunu artırır. Tip 2 diyabetli bireylerde insülin ile uyarılmış hezkokinaz II seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.
7. **Glikojen sentezi:** İnsülin direnci varlığında insülin ile uyarılmış glikojen sentezinde bozukluk meydana gelir. İnsülin glikojen sentazı aktive ederken, glikojen sentaz kinazı inhibe eder ve ayrıca PP1 (glikojen sentaz fosfotaz) da uyarılır. PP1'in kasta insülin ile fosforilasyonu insülin ile uyarılmış protein kinaz (ISPK)-1 ile katalize edilir. Tip 2 diyabetiklerde glikojen sentaz aktivitesi ciddi şekilde bozulmuştur, bozukluğun moleküler nedeni çoğunlukla bozulmuş insülin sinyal transdüksiyonudur.
8. **Glikoliz:** Fosfofruktokinaz (PFK) ve piruvat dehidrojenaz (PDH) sırası ile glikoliz ve glukoz oksidasyonundan sorumludur. Tip 2 diyabetiklerde iskelet kasında insülin ile uyarılmış PDH aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, kastaki insülin direncinden sorumlu ana mekanizma IRS-1 seviyesinde meydana gelen insülin sinyal yolağı bozukluğudur. Ayrıca artmış intramyosellar yağ içeriği ve artmış yağ asidi metabolitleri de direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu vakalarda oksidatif fosforilasyonda mitokondrial bozukluk olduğu da yakın zamanda bildirilmiştir. Fakat intramyosellar yağ birikimine mitokondrial bozukluğun katkısı henüz açık değildir.



## METABOLİK CERRAHİ: METABOLİK SENDROMA NE KADAR YARARLI ?

**Doç. Dr. Umut Barbaros**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

Metabolik Sendrom, gelişen ekonomik düzeyin yarattığı besine kolay ulaşım ve fast-food gıda tüketimindeki artışla birlikte, teknolojik gelişimin sözde “hayatı kolaylaştırma” paradoksuyla insanları hareketsiz kılan yaşam tarzının kaçınılmaz sonlarından biridir. Genel yaşam alışkanlıklarındaki bu toplu değişim, bir dizi metabolik sorunun da bir arada görülme sıklığını artırmıştır. Kan şekeri ve kan yağlarındaki metabolik aksamalar, kan basıncındaki yükselme ve tüm bunların zemin hazırladığı ateroskleroz, diyabet ve kardiyovasküler hastalık tablosunun tamamı “Metabolik Sendrom” olarak tanımlanır.

Obezitenin ise sadece kilo fazlalığı, iri görünmek veya kozmetik rahatsızlıktan öte yaşam süresini kısaltan ve beraberinde ortaya çıkan hastalıklardan dolayı, gerek toplumsal gerekse bireysel bir sorun haline geldiği artık tüm tıp otoritelerince kabul edilmektedir. WHO-1998 (Dünya Sağlık Örgütü), EGIR-1999 (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) ve ATP III-2003 (Amerikan Erişkin Tedavi Paneli) gibi farklı organizasyonlar obeziteyi Metabolik Sendrom tanı kriterlerinden biri olarak kabul etmektedir. Ayrıca WHO, Tip2 diyabetin dünya çapında epidemik oranlarda artışının baş sorumlusu olarak obeziteyi göstermektedir. Obez bireylerde artmış mortalite ve morbiditeden, yağ dokusu fonksiyonlarındaki değişiklikler sorumludur. Yapılan araştırmalar yağ dokusunun, farklı metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynadığını göstererek günümüzde bir endokrin organ olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. İster tek başına olsun, ister diyabet ya da metabolik sendromun bir komponenti olsun obezite varlığında tüm altta yatan temel patoloji, yağ dokusu oranı azaltılarak kontrol altına alınabilir. Bunun başlangıçta yaşam tarzı değişikliğiyle, yetersiz kaldığı durumlarda ise farmakolojik tedaviyle sağlanması yıllardır bilinen ve uygulanan tedavi algoritmalarıdır. Altmış yıldır tüm dünyada uygulanan obezite cerrahisi sonuçları ise son yıllarda ülkemizde de tartışılmakta ve uygun hastalarda obezitenin yanı sıra eşlik eden ve metabolik sendromun komponentleri olan diğer hastalıkları da tedavi ettiği gerçeğini göstermektedir.



1991 yılında ulusal sağlık enstitüsünün aldığı konsensus kararı ile

- 1- Eğer vücut kitle indeksi  $35 \text{ kg/m}^2$  ve eşlik eden hipertansyon, tip 2 DM, eklem rahatsızlıkları, koroner arter hastalığı veya uyku apnesi gibi hastalıkları varsa
- 2- Vücut kitle indeksi  $40 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri ise
- 3- Kontrol edilemeyen psikiyatrik rahatsızlığı yoksa
- 4- Genel anestezi alabilmek için ciddi bir kontraendikasyon yoksa
- 5- Düzenli diyet ve egzersiz tedavisi daha önce denenmiş ise

Bu hastalarda obezite cerrahisi (Bariatrik Cerrahi) uygulanabilir denmiştir.

### **Bariatrik Cerrahi Nedir ?**

60 yılı aşkın geçmişi olan, belki hakkında en düzenli ve karşılaştırmalı verinin bulunduğu cerrahi tekniklerden biri olan bariatik cerrahide temel felsefe, hastalık derecesindeki fazla kiloların en az %50 sinin cerrahi girişimle azaltılmasını sağlamak, bundan da öte kaybedilen kiloların geri alımını engellemektir. Zira “morbid obez” denilen ciddi kilolu hasta grubunda diyet ve egzersiz sonrası anlamlı kilo kayıpları olsa da sonrasında hızlı kilo alımı en büyük sorundur.

Bariatrik cerrahi girişimleri temel olarak 2 tipe ayrılır.

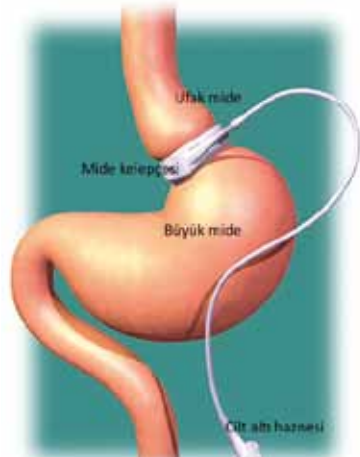
1. Engelleyici (Restriktif)
2. Emilim bozucu (Malabsorbantif)

Bu her iki tekniğin özelliklerini taşıyan melez (hybrid) tekniklerde vardır.

### **Bariatrik Cerrahi Girişimler**

#### **Ayarlanabilir Mide Bandı: (Engelleyici Girişim)**

Engelleyici girişimlerin temeli ve en sık uygulananıdır. Temel prensibi mideyi bir bandla kum saati gibi ikiye ayırmak ve yukarıdaki küçük mide sayesinde daha az yemekle doyma hissini sağlamaktır. Mide üzerindeki band bir cilt altı rezervurara bağlıdır ve bu hazneden kemoterapi portlarında olduğu gibi enjeksiyon yapılabilir. Bant sisteminin ayarlanabilir olması, bu hazneden istendiği zaman





şişirilip mide üzerindeki kemerin daha da sıkılması anlamına gelir. Öte yandan zaten yeni küçük midenin hacmi fazla gıdayı da tole edemez.

Hastanede kalış süresi 1 gündür. En önemli komplikasyonları ameliyat sırasında mide özofagus delinme riskidir. Bu oran ehil ellerde yok denecek kadar azdır. Bunun yanısıra silikon bir materyalden yapılan yabancı bir cisim kullanıldığı için, infeksiyon riski de mevcuttur. Bazı hastalarda mide bandı mideyi erode edip içine girebilir. Bazen de kelepçe aşağıya kayıp yukarıdaki küçük mide bölümünün büyümesine yol açabilir. Bu cerrahi girişimde mortalite oranı %0.1 dir.

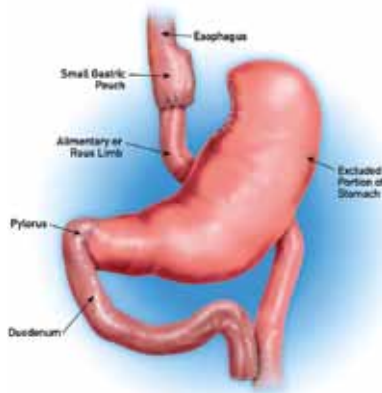
### ***Tüp Mide (Sleeve Gastrektomi): (Engelleyici Girişim)***

Temel prensip, midenin vertikal olarak kesilerek büyük kurvatura tarafını atmak yoluyla yaklaşık 2 cm çapında bir tüp haline getirilmesidir. Erken dönemde katı gıda alımına izin verilmez. Gıda alım miktarında mide hacmi 100-150 cc'e indirildiği için erken doyma hissine ulaşılır. Buna ek olarak fundusta iştah hormonu olarak da bilinen Ghrelin hormonu anlamlı oranda azalmış olur. Başarılı bir engelleyici girişimdir. Mide bandından daha başarılı ve yabancı cisim kullanımı riskinden uzaktır. Bu girişimde mide rezeksiyonu olduğu için az da olsa dikeş hattından kaçak riski söz konusudur. Bu yüzden mide bandı ameliyatından daha çok tercih edilmektedir. Metabolik sendromun tedavisinde başarı oranı gastrik bypass'a yakındır. Uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.



### ***Gatrik By-pass: (Emilim Bozucu Girişim)***

Amerika Birleşik Devletlerinde en sık uygulanan bariatrik cerrahi girişimdir. Melez bir teknik olarak hem mide 30 cc'e indirilir hem de emilim bozmak için bu küçük mide, treitz in 50-75. cm'inde ince barsak ile birleştirilir. Ayrılmış olan proksimal biliyo-pakreatik barsak urvesi, mideden

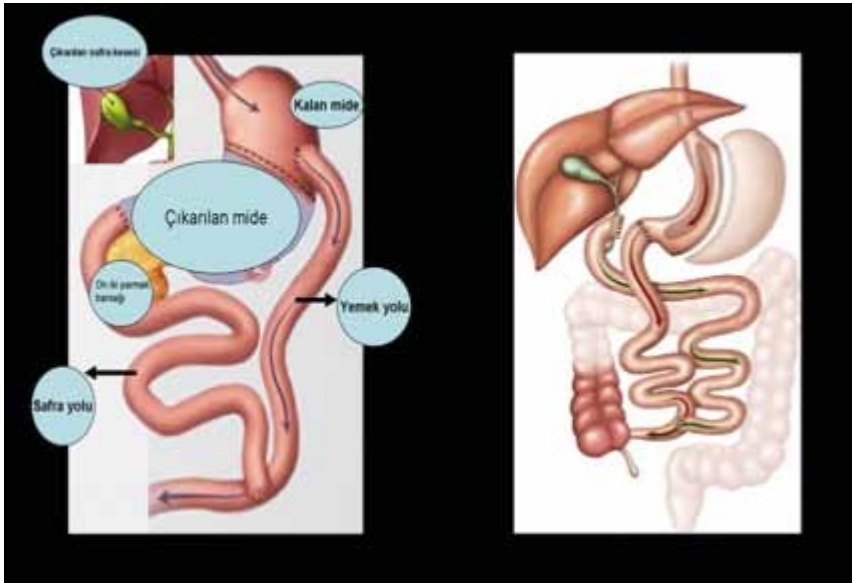


gelen beslenme ansının 100-150. cm sine anastomoz edilir. Proksimal jejunum ve duodenum by-pas edildiği için özellikle demir ve B vitamini emilimi önemli derecede bozulur ve kesinlikle replasmanı yapılmalıdır. Metabolik sendromda başarı oranları %80'in üzerindedir.

### **Biliyopankreatik Diversiyon ± Duodenal Switch :(Emilim Bozucu)**

1976 yılından beri uygulanmakta olan girişimin ilk uygulayıcısı Nicola Scopinaro'dur (Cenova, İtalya). Bu teknikte temel prensip, yağ ve nişasta emilimini bozmaktır. Mide küçültme işlemi diğer girişimlere göre daha az etkilidir. Midenin 2/3 distali çıkarılır ve proksimal mide ileoçekal valveden 250 cm ye anastomoz edilir. Bu, barsağın proksimalinde biliyopankreatik urve olarak, ileoçekal bölgeden 50 cm proksimale anastomoz edilir. Ciddi emilim bozukluğu olduğu için mineraller, demir ve kalsiyum emilimi de bozulur. Gastrik-bypass'tan daha fazla emilim bozulduğu için özellikle protein eksikliği olmaması için ciddi protein replasmanı ve yakın hasta takibi şarttır.

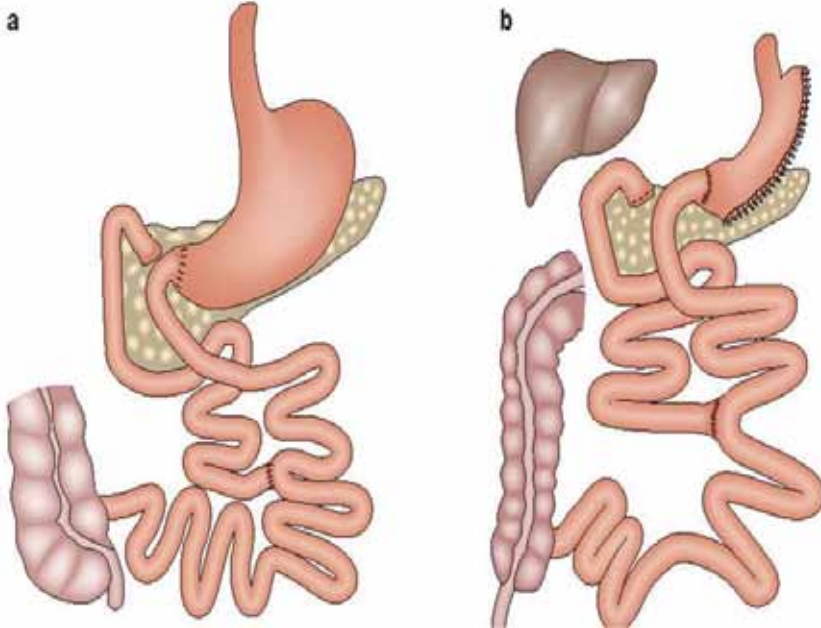
Klasik biliyopankreatik diversiyon ameliyatına alternatif olarak Amerikada duodenal switch tekniği ortaya atılmıştır. Bu teknikte, distal gastrektomi yerine vertikal gastrektomi yapılmakta, duodenum birinci kıta korunmaktadır. Dumpingin ve demir emiliminin dahah az bozulması beklenerek yapılan bu girişimde başarı oranları klasik BPD ye yakındır.



## Yeni Geliştirilmekte Olan Teknikler

### **Duodenojejunal By-pass:**

Gastrik By-pass ve Biliyopankreatik diversiyon sonrası erken dönemde hatta bazen hasta taburcu olmadan hızlı bir şekilde diyabetin düzelmesi, obeziteden bağımsız bir mekanizmanında diyabet tedavisinde rol oynadığını göstermiştir. Her iki teknikteki ortak özellik, duodenum ve jejunum pas geçilerek gıdaların doğrudan jejunum ortalarına ulaşmasıdır. Buna "Foregu teorisi" denmektedir. Bu teoriye göre insulin direnci hızla azalmakta ve bu homeostazdan da GLP-1 ve PYY enterokinleri tutulmaktadır. Bu sistemi taklit ederek non-obez hastalarda da uygulanabilecek hale getirebilmek için duodenojejunal by-pass tekniği 2007 yılında ilk kez insanda uygulanmış ve yayınlanmıştır. Duodenum 1. kıtadan ayrılarak, teritz bağından itibaren 75. cm den ayrılıp kesilen ince barsağın distal ucuna dikilir. Barsağın proksimal ucu da r-y anastomoz olacak şekilde 60-70 cm aşağıya ince barsağa dikilir. Böylelikle aslında mide ve duodenum 1. kıta korunarak roux-n-y duodenojejunostomi yapılmış olur. Başarı oranı yüksek fakat henüz çok az sayıda hastada denendiği ve uzun dönem sonuçları olmadığı için deneysel bir girişim olarak tanımlanabilir.



### ***İleal interpozisyon***

Bu teknikteki temel felsefe de, alınan gıdaların doğrudan ileuma ulaşmasını sağlamak ve GLP-1 ve PYY enterokin düzeylerinin artırmaktır. İleoçekal bölgenin 30 cm proksimalinden itibaren ileumun bir kısmı çıkarılır ve teritz bağının hemen altından kesilen proksimal jejunumun arasına yerleştirilir. Diyabet tedavisinde başarı oranları yüksektir. 202 olguluk erken dönem sonuçları henüz yeni açıklanmıştır. Hasta sayısının azlığı ve 2 yıllık bir deneyim olması nedeniyle bilimsel verilerin gerçekçi yorumlanması, ancak daha fazla hasta ve daha uzun dönem sonuçlarıyla mümkün olacaktır.

Obez hastalarda ( $VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ ) diyet ve egzersiz merkezli yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavilerin uzun dönem başarıları bariatrik cerrahi ile karşılaştırıldığında, anlamlı oranda düşüktür. Buradan hareketle obezite cerrahisi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromun temel parametrelerinin tedavisinde de başarılı olarak uygulanabilir. Bu başarı, cerrahi tedavinin uzun dönem sonuçlarının olumlu olmasının yanısıra, post-op yeni gastrointestinal anatominin değişen metabolik sonuçlarına da bağlanmaktadır. Obezite tüm cerrahi girişimlerle başarılı olarak tedavi edilmekte ve buna paralel olarak Tip2 diyabetik hastaların şeker regülasyonu sağlanmaktadır. Özellikle emilim bozucu girişimler sonrası erken dönemde henüz kilo kaybı olmadan, kan şeker regülasyonunun sağlanması, bu operasyonlarda kilo veriminden bağımsız başka mekanizmaların varlığını ortaya koymaktadır. Özellikle Glukagon-like peptide 1 (GLP-1) seviyelerinin artması, ghrelin düzeyinin azalması, insulin salınımı ve reseptör duyarlılığının artması sonucu, erken dönemde insulin direncinin kırıldığı ve Tip 2 diyabetin kontrol altına alındığı düşünülmektedir. Bunun dışında bilinenen veya bilinmeyen birçok enterokin seviyesindeki değişikliklerin de bu sonucu doğurabileceği düşünülmektedir.

### ***Tip 2 Diyabet***

Tip 2 DM ve obez hastalarda, özellikle emilim bozucu girişimlerden sonra ya tamamen iyileşme görülmekte ya da tedavide oldukça başarılı yol alınabilmektedir. İsveç Obez Hastalar Çalışması'nda (SOS) cerrahi ve cerrahi dışı obezite tedavileri karşılaştırılmıştır. 10 yıllık süreçte diyabet sağaltımı anlamlı oranda cerrahi tedavi grubunda yüksek bulunmuştur. Pories ve arkadaşları tarafından yapılan önemli bir araştırmada da Gastrik-Bypass sonrası Tip 2 DM hastalarının şeker regülasyonunun %83 oranında düzeldiği, insulin direnci olan glukoz intoleranslı hastaların da %99'unda insülin ve plazma glikoz düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür. 1990 ve 2006 arasında

yapılan tüm Bariatrik Cerrahi çalışmalarını içeren bir meta-analizde de, Tip2 DM hastalarının %78 inin diyabetinin tamamen düzeldiği, %86 hastada ise düzeldiği ya da kontrol altına alınabildiği saptanmıştır. Tip 2DM 'nin düzelmesini sadece kilo verimine bağlamak doğru değildir. Tam olarak anlaşılmasa da muhtemel sebepler arasında kalori alımında azalma, azalmış iştah, karaciğerde glukoz üretiminde azalma, mide boşalımında gecikme, leptin seviyesinde azalma, duyarlılığında artma, ghrelin seviyesinde azalma, GLP-1 düzeyinde artma ve buna bağlı B hücrelerinde artma, insulin duyarlılığında artma görülmektedir. Temel olarak gerek insanlarda gerekse hayvan deneylerinde ulaşılan sonuç, duodenum ve proksimal jejunumdan besinlerin uzak tutulması, diyabet kontrolünde önem taşımaktadır.

Bariatrik cerrahinin diyabet sağaltımında, düşük kilodaki ( $VKİ < 35 \text{ kg/m}^2$ ) diyabetik hastalarda da başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Başarı oranı bu hastalarda kilo kaybı olmadan %86 olarak hesaplanmıştır.

Özetle; metabolik sendromun en önemli parametrelerinden biri olan insulin direnci ve hatta diyabetin tedavisinde, obez hastalara uygulanan cerrahi girişimin oldukça başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Başarı oranları emilim bozucu girişimlerde (BPD, GBP) daha fazlayken, engeleyici girişimlerde de (AMB, TM) kabul edilebilir oranlardadır. Temel hedef hastalığın erken döneminde cerrahi girişim uygulayarak başarı oranlarını artırmaktır.

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, obez hastalarda eşlik eden hastalıklar arasında önemli bir yer tutar. Hipertansiyon koroner arter hastalığını da beraberinde getirdiği için, cerrahi girişim ile obezitenin tedavisi hipertansiyonla beraber koroner arter hastalığı riskini de azaltır. Literatürde, yapılan cerrahi girişime göre hipertansiyon düzelme oranları farklılık göstermektedir. Ayrılanabilir mide bandında %48-%62, tüp midede %78-%93, Gastrik By-pass'ta %65-%90, Biliyopankreatik diversiyonda ise bu oran %90 in üzerine çıkmaktadır.

### **Hiperlipidemi**

Koroner arter hastalığı ve aterosklerozda hiperlipidemi major değiştirilebilir faktörlerden biridir. 10 yıllık İsveç Obezite Hastaları çalışmasında Tirgliserit düzeylerinde Mide bandında %18, Gastrik Bypass'ta %28 oranında azalma saptanmıştır. Bariatrik cerrahi özellikle sekonder hiperkoleseterolemi ve mixed hiperlipidemili olgularda oldukça başarılı bulunmuştur. Obez hastalarda santral obezite, insulin direnci

ve bozulmuş glukoz metabolizması ciddi obez hasta grubundaki dislipideminin sebeplerindedir. Tüp mide cerrahisi sonrası hiperlipideminin %70 oranında düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle emilim bozucu girişimlerde yağ emiliminin bozulması ve enterohepatik aksta kolesterol emiliminin azalması, lipid profilini hızlıca düzeltmektedir. Gastrik by-pass hastalarında 6 ay içerisinde hiperlipidemili 94 hastada trigliserit, total kolesterol ve LDL düzeyleri normale dönmüş, HDL düzeyleri ise daha yavaş şekilde ancak 12 ayda normal düzeylere gelmiştir.

Özellikle bilinen klasik bariatrik cerrahi tekniklerine ek olarak son 4-5 yıldır denenmekte olan yeni cerrahi girişimlerde temel amaç, metabolik sendromlu hastalarda gastrointestinal sistemin kendi bozulmuş homeostazisini düzeltmektir. Klasik bariatrik cerrahi girişimlerin, özellikle de emilim bozucu ameliyatların non-obez hastalarda başarılı olduğu gösterilmeye başlanmış ve kilo kaybı korkulduğu kadar anlamlı olmamıştır. Öte yandan yeni geliştirilen tekniklerin klinik sonuçları henüz uzun dönemli olmadığından ve uygulanan hasta sayısının çok az olmasından dolayı, bu teknikleri bilimsel olarak “diyabeti veya metabolik sendromu tedavi eden cerrahi girişimler” olarak adlandırmak için henüz erkendir. Umut verici tekniklerdir, multidisipliner yaklaşımla seçilmiş olgularda ve akademik ortamlarda uygulanarak literatüre katkıda bulunulabilir. Kim bilir, belki de 5 yıl sonra cerrahi girişim sonrası insulin homeostazını düzenleyen enterokin sistemin gizemi çözülür ve bu hastalar, aynı ülser cerrahisinde olduğu gibi medikal olarak tedavi edilebilir hale gelir..

### Kaynaklar

1. Ogden C, Carrol M, McDowell M, et al. Obesity among adults in the United States—no statistically significant change since 2003-2004. NCHS Data Brief 2007;1:1-5.
2. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2007;357:753-61.
3. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg 1995;222:339-52.
4. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med 2009;361:445-54.
5. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, et al. Systemic review of medium-term weight loss after bariatric operations. Obes Surg 2006;16:1032-40.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-37.
7. Parikh M, Ren CJ, Laker S. Objective comparison of complications resulting from laparoscopic bariatric procedures. J Am Coll Surg 2006;202:252-61.
8. Tucker O, Szomstein S, Rosenthal S. Nutritional consequences of weight-loss Surgery. Med Clin North Am 2007;91:499-514.

9. Kuzmak LI. A review of seven years' experience with silicone gastric banding. *Obes Surg* 1991;1:403–8.
10. Fielding GA, Ren CJ. Laparoscopic adjustable gastric band. *Surg Clin North Am* 2005;85:129–40.
11. O'Brien PE, Mcphail T. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 2006;16:1032–40.
12. O'Brien PE, Dixon JB, Smith A. The laparoscopic adjustable gastric band: a prospective study of medium term effects on weight, health and quality of life. *Obes Surg* 2002;12:652–60.
13. Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, et al. Bilio-pancreatic by-pass for obesity. (I and II). *Br J Surg* 1979;66:616–20.
14. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8:267–82.
15. Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998;22:947–54.
16. DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, et al. Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunosomy for pathologic duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1987;206:414–26.
17. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, et al. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg* 2003;13:861–4.
18. Cottam D, Queshi FG, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006;20:859–63.
19. Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surg Endosc* 2007;21:1810–6.
20. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:469–75.
21. De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ("neuroendocrinebrake")—pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis*. 2006 Jul-Aug;2(4):464-7.
22. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, Vencio S. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m(2). *Surg Obes Relat Dis*. 2010 May-Jun;6(3):296-304. Epub 2009 Nov 10.
23. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, DePaula CC, Mari A, Muscelli E, Vencio S, Ferrannini E. Improvement in insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug;15(8):1344-53. Epub 2011 May 10.
24. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m<sup>2</sup>: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Mar-Apr;3(2):195-7.
25. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):741-9. PubMed
26. Speck M, Cho YM, Asadi A, Rubino F, Kieffer TJ. Duodenal-jejunal bypass protects GK rats from  $\beta$ -cell loss and aggravation of hyperglycemia and increases enteroendocrine cells coexpressing GIP and GLP-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 May;300(5):E923-32. Epub 2011 Feb 8.





## ATEROSKLEROZ NASIL BAŞLAR, NASIL İLERLER, NASIL SONLANIR?

**Prof. Dr. Sadi Güleç**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Aterosklerozun nasıl başlayıp gelişim gösterdiği yıllardır tartışılan bir konuya da fikir birliği sağlanan görüş başlangıç noktasının endotel fonksiyon bozukluğu olduğu şeklindedir. Endotel tabakası koroner arterlerin lümenine bakan yüzeyini kaplayan tek sıra endotel hücrelerinin yan yana dizilmesiyle oluşur. Sağlıklı endotel tabakası damarın ihtiyaç duyduğu bazı mikromoleküller dışında hiçbir maddenin subintimal bölgeye geçişine izin vermez. Endotel bu bariyer görevinin yanı sıra salgıladığı birçok vazoaaktif madde ile (nitrik oksit, prostasiklin v.b) damar tonusundan da sorumludur. Ayrıca yüzey yapısı buraya lökosit, trombosit gibi hücrelerin yapışmasına izin vermez. Sıralanan bu özellikler endotele ateroskleroz gelişimine dayanıklı bir tabaka kimliği kazandırır. Oysa endotel fonksiyonlarının bozulmaya başlamasıyla birlikte bu özellikler yavaş yavaş kaybolur ve ateroskleroz gelişimi için gerekli koşullar hazırlanır. Ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilen sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi gibi faktörlerin hepsinin ortak özelliği oksidatif strese neden olarak endotel fonksiyonunu bozmalarıdır. Oksidatif stres düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin oksidasyonuna neden olarak normalde aşamayacağı endotel bariyerini aşmasını sağlar. Okside LDL (OxLDL) subintimal bölgeye yerleşince nükleer faktör kapa betanın (NFκB) transkripsiyonunu aktive ederek çeşitli yapışma moleküllerinin (adezyon molekülleri) endotel hücrelerinde aktif hale gelmelerine neden olur. Hücre içi adezyon molekülleri (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM) endotel hücrelerinden lümenine doğru uzanırlar ve buradan geçen lökositlerin kendilerine tutunarak endotel tabakasına yapışmasına neden olurlar. OxLDL aynı zamanda monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) ve makrofaj kolonilerini stimüle edici faktörün (MCSF) ekspresyonuna da neden olur. MCP-1 adezyon molekülleri aracılığıyla endotele tutunmuş olan lökosit ve özellikle monositlerin diapedesis yoluyla subintimal tabakaya sızmasını sağlar. MCSF ise monositlerin makrofaja dönüşümünü sağlayan faktördür. İntimal bölgede makrofajlar önce sayıca çoğalırlar, ardından çöpçü reseptörler (scavenger receptors) aracılığıyla ortamda bulunan OxLDL'yi fagosite ederler. Bu şekilde köpük



hücreleri meydana gelmiş olur. Köpük hücrelerinin ölmesiyle birlikte içeriklerinin subintimal bölgeye sıvanması neticesinde *yağlı çizgilenmeler* (fatty streak) olarak bilinen aterosklerozun en erken lezyonları meydana gelmiş olur. Bu sürecin devam etmesiyle birlikte intimal bölgede artan lipid miktarıyla aterom plağının oluşum süreci başlamıştır. Derken media tabakasında bulunan düz kas hücreleri intimal bölgeye göç ederek lipid çekirdeği çevreleyen fibröz kılıfın yapımı görevini üstlenir. Böylece lipid çekirdek ve fibröz kılıftan (fibrous cap) oluşan aterom plağı gelişimi tamamlanmış olur. Bundan sonraki süreçte mevcut plak içinde yapım ve yıkım işlemi sürekli olarak devam edecek, hastanın sahip olduğu genetik alt yapı ve risk faktörlerinin durumuna göre de aterom plağının seyrinin nasıl olacağı şekillenecektir. Aslında bu haliyle ateroskleroz damar lümeninde kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa neden olmadıkça organ perfüzyonunu etkilemeyecek ve semptom oluşturmayacaktır. Dolayısıyla ömür boyu bu halde kalması koşuluyla ateroskleroz korkulacak bir patoloji değildir.

Aterosklerozu klinik olarak korkulacak bir patoloji haline getiren olayın seyrine trombozun eklenmesi yani aterotromboz gelişmesidir. Lümene çıkıntı yapan kalsifik nodüllerin bulunması, plak içi kanama, adventisial yeni damar oluşumları, plak erozyonu gibi birçok faktör aterom plağı üzerinde trombüs yerleşmesine neden olabilirse de aterotromboz patofizyolojisinin en sık gözlenen şekli aterom plağının yırtılarak bu bölgeye trombüs eklenmesidir (2). Ancak aterotromboz gelişiminde sadece lokal faktörler değil, sistemik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler neticesinde koroner arterlerde yaygın olarak bulunan aterom plakları sessiz sessiz dururken birden fibröz kılıf en ince -direncinin en düşük- olduğu noktadan (genellikle plakların sağlıklı damar lümeniyle birleşme noktası) yırtılır. Bunun neticesinde plak içeriği kanla temas eder. Plak içinde bulunan doku faktörü, kollajen gibi maddeler ileri derecede trombo-atraktan maddelerdir ve bölgeye hızla trombositlerin göç etmesine neden olurlar. Önce yırtılan bölgeye trombositlerin yapışması (adezyon), ardından trombositlerin aktive olarak çeşitli trombotik, inflamatuvar ve vazoaaktif maddeler salgılaması (aktivasyon) derken trombositlerin küme halinde bir araya gelmesi (agregasyon) aterotrombozu başlatan faktörlerdir Ancak trombositlerin bir araya gelmesi trombüs gelişimi için yeterli değildir. Bu birlikteliğin pıhtıya dönüşebilmesi için çimento görevi yapacak olan fibrin bantlarına ihtiyaç vardır. Aterom plağının yırtılmasıyla birlikte plak içinden veya etraftaki bozuk endotel hücrelerinden salınan doku faktörü koagülasyon kaskatını harekete geçirerek fibrin oluşmasına

neden olacaktır. Trombosit agregatı ve fibrinin bir araya gelmesi trombüs oluşumu demektir.

Trombüsün aterom plağı üzerine eklenmesi eğer koroner kan akımını ciddi derecede bozacak bir darlık gelişimi ile sonlanırsa akut koroner sendrom (unstable angina pectoris, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü veya ST elevasyonlu miyokard infarktüsü) gibi ölümcül bir tablonun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Çok uzun bir zaman sürecine ihtiyaç varmış hissi uyandıran bu tablo plak rüptürü başladıktan sonraki 5-10 dakika içinde gerçekleşebilmektedir. Kısacası hiçbir şikayete neden olmayan basit bir aterom plağı 10 dakika içinde ölümcül bir tablonun gelişimine yol açabilmektedir. İşte aterotrombozun bu denli kendini belli etmeden, sinsice geliyor olması bizleri tedbirli olmaya zorunlu kılar. Bu yüzden bir numaralı hedefimiz aterotromboza zemin oluşturan ateroskleroz ile mücadele etmek olmalıdır.





## ANTİLİPİDEMİKLER VE ATEROSKLEROZ

**Doç. Dr. Zeynep Tartan**

*Memorial Ataşehir Hastanesi, Kardiyoloji Birimi, İstanbul*



1920 de Anichkov ve arkadaşları, kolesterolden zengin diyetle besledikleri tavşanlarda oluşan aterosklerotik plaklarda, 2-3 yıl kolesterol-den fakir beslenme sonrasında yağ içeriğinin azalmış ve daha fibröz olduğunu saptadılar. Bu durum, aterosklerozda gerilemenin hayal değil gerçek olabileceğinin dayanağını oluşturmuş oldu. O tarihten günümüze hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalara göz attığımızda bunun ilerlemiş plaklar için bile mümkün olabileceğini gösteren bir sürü örnek mevcuttur.

Plak küçülmesinde apo-B lipoprotein birikiminin azalması, toksik lipid ve kolesterolün plaktan dışarıya ters yönde taşınması, köpük hücrelerinin damar dışına doğru taşınması ve sağlıklı fagositlerin plak alanına gelerek ölü hücreleri ve debrisini temizlemesi gerekmektedir. Bir çok mekanizmanın rol aldığı bu patofizyolojik olayda, sadece tek başına lipoproteinlere müdahale etmek bu yüzden çok yeterli gelmemektedir.

İnsanda aterosklerotik plakta küçülmeyi gösteren ilk çalışma, 1960 ların ortalarında niacin 1000 mg kullanan kişilerde femoral arter anjiyogramlarında iyileşmeyi göstererek olmuştur. Bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olsa da, anjiyografik olarak nispeten küçük gerilemeler elde edilmiştir. Ancak buna rağmen klinik olarak ciddi olay azalması olmuştur. Anjiyografik paradox olarak ifade edilen bu durum, günümüzdeki plak stabilizasyonuna karşılık gelmektedir. HATS çalışması buna bir örnek olarak verilebilir.

HATS çalışmasında HDL-K'ü düşük, LDL-K'ü yüksek hastalara simvastatin ve plasebo koluna karşılık simvastatin ve niacin verilmiş ve anjiyografik olarak darlıktaki gerilemeye bakılmıştır. Bu çalışmada niacin kolunda HDL %26 artış göstermiş, LDL-K %42 azalmıştır. Niacin kolunda %0.4 kadar darlıkta azalma saptanırken klinik olaylarda %87 azalma olmuştur.

Aterosklerozun belirlenmesinde ve izlenmesinde, koroner anjiyografi, IVUS, IVUS bazlı palpografi, anjiyoskopi, optik koherans tomografi, elastografi, MRI, BT, B-mode ultrasonografi, electron-beam BT, immünosintigrafi ve moleküler görüntüleme gibi birçok invaziv ve non-invaziv teknikler kullanılmaktadır. Ancak bunların büyük bir çoğunluğu

araştırma kaynaklı olup kullanımı pratik ve yaygın değildir. Bunlardan sadece 4 tanesi: koroner anjiyografi, IVUS, karotis intima media kalınlığının B-mode USG ile ölçümü ve MRI en yaygın olarak kullanılmıştır.

Aterosklerozda lipid düşürücü tedavi seçenekleri olarak kullanılan ajanlar ise statinler, fibratlar, kolesterol absorpsiyon inhibitörleri, safra asidi reçineleri ve niasindir. Statinler bunların içinde LDL-K düşürmede en etkin tedavilerdir.

### **Statinlerin Ateroskleroz Üzerindeki Etkinlikleri**

Statinlerin koroner kalp hastalığı gelişme riski, kardiyovasküler olay gelişme riski ve ölüm riskini azaltmada ki etkinlikleri kanıtlanmıştır.

Aterosklerozisin gerilemesine yönelik yapılan çalışmalardan başlıca cIMT, IVUS ve MRI metodlarını kullanan çalışmaların verilerine bakacak olursak.

### **Karotis intima media kalınlığına bakanlar**

İlk çalışmalar lovastatin ve pravastatin kullanımıyla karotis intima kalınlığının yavaşladığını göstermiştir. ARBEITER çalışmaları yüksek doz statin kullanımın, ılımlı doz statin kullanımına (80 mg atorvastatine karşılık 40 mg pravastatin) karşılık cIMT da gerileme sağladığını çarpıcı biçimde ortaya koymuştur.

METEOR çalışmasında düşük riskli hastalarda 40 mg rosuvastatinin cIMT üzerine etkisine bakılmıştır. Kontrol grubunda plasebo bulunan çalışmada rosuvastatin alanlarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilerlemenin yavaşladığı kaydedilmiştir. Bu çalışma düşük riskli grupta subklinik aterosklerozu olanlarda bile statin tedavisinin aterosklerozun ilerleme hızını yavaşlatabileceğini göstermesi yönünden önemlidir.

### **IVUS ile değerlendirme yapılan çalışmalar**

REVERSAL çalışması koroner arter hastalarında ılımlı doz statin (40 mg pravastatin) karşısında yüksek doz statin (80 mg atorvastatin) tedavisinin aterom plak volümü üzerine etkisini IVUS kullanarak inceledi. pravastatin kolunda LDL-K 150 mg dan 110 mg'a, atorvastatin kolunda 79 mg'a kadar düştü. Aterom volümü atorvastatin kolunda artmazken, pravastatin kolunda progresyon gösterdi. Plakta gerileme gösterilemedi ama atorvastatin kolunda duraklama saptandı. Bu çalışma, plakta gerileme sağlayabilmek için daha fazla LDL-K düşüşü gerektiğine de işaret etmiş oldu.

Yine IVUS kullanarak aterom plak volümünü plaseboya karşılık, 40 mg rosuvastatinle değerlendiren ASTEROİD çalışmasında ilk defa ko-

roner aterosklerozda gerileme kaydedilebileceği gösterilmiş oldu. Bu çalışmada LDL-K başlangıçtaki 130 mg/dl düzeyinden rosuvastatin kolunda 61 mg/dl düzeyine kadar düşürüldü. 2 yıl sonunda total ateroskleroz volümünde %6.8 azalma saptandı.

### **MRI ile değerlendirme yapan çalışmalar**

ORION çalışması 43 asemptomatik orta derecede karotis arterde plağı bulunan hastalardan oluşmaktaydı. 5-40 mg kadar rosuvastatin dozu titre edildi. Düşük doz grubunda LDL-K %39 azalırken, yüksek doz grubunda %58 kadar azaldı. Çalışma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ancak yüksek doz grubunda lipidten zengin nekrotik çekirdeğin küçüldüğü yani plağın daha stabilize olduğu izlendi.

Özetle plak gelişiminde bir çok mekanizma bir arada rol almakla birlikte LDL-K düzeylerinin 70 mg/dl düzeylerinin altına indirildiği durumlarda aterosklerotik plak volümünde azalama sağlanabilmektedir. Azalma miktarı az olsa bile bunun klinik yansıması stabil plak gelişimini sağladığı için daha az kardiyovasküler olay ve ölümdür.







## METABOLİK SENDROMLA MÜCADELE PLANI: YAPILANLAR YAPILABİLECEKLER



### DİYETLERİMİZ

**Uzm. Dr. Banu Mesci**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

Gerek metabolik sendromun önlenmesinde gerekse tedavisinde beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi önemli yer tutmaktadır. Kişiler, ideal kilolarına ulaştıklarında ve kilolarının idamesi sağlandığında diyabet, hipertansiyon ve dislipideminin büyük oranda önüne geçilebilmektedir (1-3).

Kilo kontrolünü amaçlayan pek çok farklı beslenme yaklaşımı mevcuttur. Tüketilen kaloriyi kısıtlayan, karbonhidrat ya da proteinden alımını kısıtlayan ve makronutrient dengesini düzenleyen değişik beslenme önerileri (4-7) günümüzdeki pek çok farklı diyet tipinin prototipini oluşturmaktadır.

Güncel kılavuzlarda kısa dönemdeki (iki yıla kadar) kilo kaybettirici özellikleri açısından “düşük karbonhidratlı diyet”, “yağı azaltılmış kalori kısıtlanmış diyet” ve “Akdeniz diyeti” arasında fark bulunmadığı belirtilirken, beslenmede tam tahıllı ve lifli gıdaların tüketiminin özendirilmesi konusuna dikkat çekilmiştir (8).

Bununla beraber, sağlıklı beslenme kişinin ihtiyacı olan besinleri uygun miktarda tüketmesi ile mümkün olur. Nasıl böbrek yetersizliğinde diyetdeki protein miktarının azaltılması gerekiyorsa, tip 2 diyabetlilerin diyetinde de rafine edilmiş karbonhidratların tüketimine dikkat edilmelidir. Yağları ve şekerleri azaltılmış diyetlerde karbonhidrat ürünlerinin diyet yapmak adına sınırsızca tüketilmesi en büyük beslenme hatalarındandır. Karbonhidrat miktarı sınırlandırılmış diyetlerin kısa dönemde serum trigliserid, glukoz, ve insülin düşüşleri üzerinde daha etkin olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (9-11).

İdeal bir diyet, kalorisinin uygun olması yanında, dengeli oranda iyi protein (hayvansal ve bitkisel), iyi yağ (zeytinyağı ve omega 3) ve iyi karbonhidrat (sebze, meyve, bakliyat) içermelidir.

Önerilen diyet bir tartışma konusu olarak sürüp giderken dikkatlerden kaçan önemli bir konu uygulanan diyettir. Diyet yaptığını beyan eden kişilerde yaptığımız araştırma ve gözlemlerimizde en sık rastla-

dığımız yanlışlar; “diyet ürün” olarak sunulan yiyeceklerin tüketilmesinde sınırların çok aşılması, yağ ve tuz tüketimini kısıtlayarak yeterli bir diyet yapıldığının düşünülmesi, uygulanan diyet başarılı bile olsa kalıcı bir beslenme tarzı olarak benimsenememesi ve çok hızlı sonuç alma beklentisidir.

### Kaynaklar

1. Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–1789
2. Harris, Barbara Howard, Njeri Karanja et al. From the American Heart Association Nutrition Committee. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 : A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006, 114: 82-96
3. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677–1686
4. Lowe MR, Miller-Kovach K, Frye N et al. An initial evaluation of a commercial weight loss program: short-term effects on weight, eating behavior, and mood. *Obes Res.* 1999;7: 51-59.
5. Atkins R. Dr. Atkins' New Diet Revolution. New York, NY: Avon Books; 1998.
6. Ornish D. Every Day Cooking With Dean Ornish. New York, NY: HarperCollins Publishers; 1997.
7. Sears B. The Zone: A Dietary RoadMap. New York, NY: Harper Collins Publishers; 1995.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-61.
9. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;140:769-777.
10. Landry N, Bergeron N, Archer R, et al. Wholebody fat oxidation rate and plasma triacylglycerol concentrations in men consuming an ad libitum highcarbohydrate or low-carbohydrate diet. *AmJ Clin Nutr.* 2003;77:580-586.
11. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1617-1623.

## METABOLİK SENDROMLA MÜCADELE PLANI: YAPILANLAR - YAPILABİLECEKLER

### PURE “PROSPECTIVE URBAN AND RURAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY” ÜÇÜNCÜ YIL İZLEM ÇALIŞMASI

**Yrd. Doç. Dr. Burcu Tümerdem Çalık**

*Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü,  
İstanbul*

PURE Türkiye üçüncü yıl izlem çalışması, 2009 yılında edilen veriler ışığında ve üç yıllık follow-up çalışmalarını takiben bu yıl da Kasım 2011’ de Izmit ilinde başlamış, sırasıyla İstanbul, Nevşehir, Malatya, Aydın, Samsun, Antalya, Gaziantep illerinde hanelere tek tek ulaşılarak Mart 2012’de sonlandırılmıştır. Araştırmaya üç yıl önce dahil olan, 35 ve 70 yaş arasındaki katılımcıların yüzyüze görüşme metoduyla anketleri doldurulmuştur. Haneye yeni katılan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Katılımcılardan yeniden kan örnekleri alınarak laboratuvar tahlilleri, EKG çekimi, spirometre ile solunum fonksiyon testlerinin yapılması, antropometrik ölçümler gibi işlemler randevu günü belirleterek tekrarlanmıştır.

Her ilde saha çalışmasına başlamadan önce, Belediye yetkilileri, İl Sağlık Müdürlükleri, Muhtarlıklar ile tekrar ön görüşmeler yapılmış, lojistik destek sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışmanın standardizasyonunun devamlılığını sağlamak için illerde daha önce birlikte çalışılan anket grubu ve ölçüm ekiplerine ulaşılmış ve çalışma kriterlerine uygun olarak ekibe yeni katılan üyelerle birlikte, her ilde, ilk etap saha çalışmasında olduğu gibi, merkez planlama yürütme ekibi tarafından 2 gün süreyle eğitimler gerçekleştirilmiştir. Eğitimler, yine anket formlarının tanıtılması ve tıbbi işlemlerin prosedürlerinin anlatılması konularını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Eğitimlerin sonunda her anketörün grup çalışmaları çerçevesinde anket uygulaması, ölçüm ekibinin de mesleki deneyimlerine göre görevlendirdikleri işlemleri uygulaması ve gözlemciler tarafından değerlendirilmesi, varsa eksikliklerini gidermesi sağlanmıştır.

Saha çalışmasına başlamadan önce, üç yıl önce tespit edilen sorunlar gözden geçirilerek gerekli önlemler alınmasına rağmen yine çalışmanın devam ettiği illerdeki sert iklim koşullarından dolayı yaşanan sıkıntılar sahada görev alan ekiplere zorluk çıkarmıştır.



Saha çalışması sırasında karşılaşılan diğer zorluklar;

- ▶ Ulaşımında karşılaşılan zorluklar: Evlerinden araç gönderilerek bazı katılımcıların ulaşımalarının sağlanmasına rağmen katılımcıların hava koşullarından dolayı, hasta olma korkusu ile çalışmaya katılmada çekincelerde bulunmaları ve/veya katılımcıların ziyaret için gittikleri illerden dönememe gibi yaşanan sorunlar
- ▶ Malzeme gönderimi konusunda karşılaşılan zorluklar: Sağlık merkezi olarak oluşturulan ölçüm yapılan yerlerde malzemeleri karşılayacak sorumlu kişilerin bulunmasında yaşanan zorluklar

Katılımcılarla, 2009 yılında başlayan bu çalışmanın bir izlem çalışması olduğunun belirtilmesi, bu izlemin 12 yıl boyunca olacağı, herhangi bir ilaç veya müdahale yapılmayacağına belirtilmesine rağmen yine de bazı sorunlarla karşılaşılmıştır.

- ▶ Katılımcıların kendi yaşadıkları veya yakınlarının yaşadıkları ciddi sağlık sorunlarından, vefatlardan kaynaklanan zorluklar: Uzun süreli hastanede yatma ve/veya refakatçi olarak kalma, aile yakınlarına evde bakım verme, ailede veya akrabalarda yaşanan vefatlardan dolayı aile içi yaşanan özel problemler
- ▶ Kronik hastalığı olan katılımcıların ilaçlarını düzenli kullanmama veya hastalıklarını kabul etmeme konusunda direnmelerinden dolayı, ölçüm günü yaşanan sağlık sorunları ( ör: hipertansiyon, hipoglisemi atakları, epilepsi nöbeti )
- ▶ Katılımcıların çalışmadan farklı beklentilerinin olması ve/veya beklentilerinin karşılanamaması ile karşılaşılan zorluklar:

- a) Üç yıl içinde yeni tanı konulan hastalıkların olması, bu hastalıklardan çalışmayı sorumlu tutmaları ve/veya kardiyovasküler hastalıkların dışında var olan sağlık problemlerinin olması, çalışmanın kendilerine ek fayda sağlayamayacağını düşünme,
- b) İlk yılda yapılan ölçüm sonuçlarının merkez proje ofis tarafından geç değerlendirilmesi ve katılımcılara geç ulaşması, bu arada katılımcıların bazılarının kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle vefatı,
- c) Katılımcıların ilk yıl ölçüm sonuçlarını yorumlayabilecek bir hekime ulaşmada yaşadıkları zorluklar ve/veya birinci basamakta ulaştıkları hekimlerin de sonuçlar hakkında yorum yapmak istememeleri,
- d) İlk yılda yapılan ölçüm sonuçlarının bazı illerde Muhtarlıklar tarafından kendilerine geç ulaştırılması ve/veya ulaştırılmaması

nedeniyle çalışmaya karşı güvensizlik yaşamaları ( üç yıl önce yerel seçimlerin olması ve muhtarların seçim nedeniyle rekabetten dolayı sonuçları katılımcılara geç ulaştırması ve/veya vermemesi)

- ▶ Sağlıkla ilgili problemleri olan katılımcıların bu konuda hizmete ulaşmada önceki yıllara göre yaşadıkları kolaylık (düşük ve orta geliri temsil eden mahallelerde çalışmaya katılan katılımcıların Aile Sağlığı Merkezlerinden, Devlet Hastanelerden, Üniversite Hastanelerden hizmeti alma isteği, yüksek geliri temsil eden mahallelerde çalışmaya katılan katılımcıların Özel Sağlık Sigortası kapsamında ve/veya Devlet ve Özel hastanelerden hizmeti alma isteği), çalışma ekibi tarafından kendilerinin tedavi edilmemesinden kaynaklanan hayal kırıklığı

Tüm bu yaşanan zorluklara rağmen 3. yıl izlem çalışmasında başarı nedenlerini değerlendirecek olursak;

- ▶ Çalışmanın yapıldığı illerde görev alan anket ve ölçüm ekibinin özverili ve uyum içinde çalışması,
- ▶ Saha ekibinin kronik hastalıklarla mücadelenin önemine inanmaları ve bu konuda destek vermeye çalışmaları,

Çalışmada altıncı yıl saha izleminde yapılması planlanan çalışmalar, öneriler:

- ▶ Yerel yönetimlerle işbirliği çalışmalarının devamlılığının sağlanması,
- ▶ Fallow- uplar sırasında ASM hekimleri ile işbirliğinde bulunma,
- ▶ Ulaşım konusunda yerel yönetimlerden gelen desteğin artırılması,
- ▶ Çalışma boyunca ekip dayanışmasının dinamik tutulması, motivasyonunun sağlanması,
- ▶ Birinci basamakta görev yapan aile hekimleri ve aile sağlığı elemanlarının bireylerin sağlıklarının yönetimi konusunda bilinçlendirmesi, kronik hastalıklarla mücadelenin öneminin kavranması,

İllerde saha çalışmaları sırasında karşılaşılan bu sorunlar, ulaşım konusunda yerel yönetimlerin, katılımcıların beklentileri ile ilgili sorunlar da İl Sağlık Müdürlüklerinin desteği ile çözülmeye çalışılmıştır. Katılımcılar kendi hekimleri tarafından çalışmaya davet edilmiş, bazı ASM' lerde ölçümlerin yapılması sağlanmış, gelemeyen katılımcıların



evlerine bizzat gidilerek çalışma tamamlanmıştır. bu çalışma sırasında katılımcıların sağlık sorunlarıyla ilgili sağlığı geliştirme ve yönetiminde bilinçlendirilmelerinin gerekliliği saha çalışmaları sırasında gözlenmiş olup, birinci basamak sağlık hizmetlerinin tüm yurttan arzulanan düzeye ulaşması için yapılan çalışmaları görmek sevindiricidir.

## METABOLİK SENDROMLA MÜCADELE PLANI: YAPILANLAR-YAPILABİLECEKLER



### METABOLİK SENDROM: NE ÖĞRENDİK, NE YAPALIM?

**Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu**

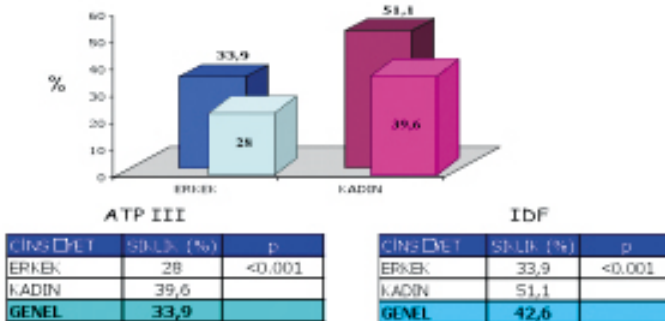
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

Metabolik sendrom (MetS), ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize bir kardiyometabolik risk faktörleri demetidir. Mets'lu kişilerde MetS'u olmayanlara göre gelecekte tip 2 diyabet gelişme riskinin 5 kat, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin ise 2 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Küresel bir epidemi olarak kabul edilen MetS'un bir klinik antite olarak ele alınması, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında ve ortak koruyucu yaklaşımların belirlenmesinde yarar sağlayacaktır.

#### Ülkemizde Metabolik Sendrom Sıklığı Nedir?

Epidemiyolojik çalışmalar Türk erişkinlerinde MetS sıklığının çok yüksek ve giderek artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre;

#### ATP III ve IDF kriterlerine göre MetS sıklığı (METSAR)



- Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında 30 yaş ve üzeri Türk erişkinlerin; Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) kriterlerine göre %32.8’inin (kadınlarda %45.2, erkeklerde %27),
- Erişkin Türklere Metabolik Sendrom Prevalansı (METSAR) çalışmasında 20 yaş ve üzeri Türk erişkinlerin; ATP III kriterlerine göre %33.9’unun (kadınlarda %39.6, erkeklerde %28), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre %42.6’sının (kadınlarda %51.1, erkeklerde %33.9),
- Kardiyovasküler, Metabolik ve Renal Risk Faktörleri Araştırması (KARDİYOMETRE) çalışmasında 20 yaş ve üzeri Türk erişkinlerin; ATP III kriterlerine göre %35’nin (kadınlarda %36, erkeklerde %32.9), IDF kriterlerine göre %39.5’inin (kadınlarda %41.8, erkeklerde %34.5),
- PURE Türkiye Sağlık Çalışmasında 35 yaş ve üzeri Türk erişkinlerin; ATP III kriterlerine göre %35.3’nün (kadınlarda %38, erkeklerde %30.9), IDF kriterlerine göre %42.7’sinin (kadınlarda %43.5, erkeklerde %41.4),
- Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDİT) çalışmasında 18 yaş ve üzeri Türk erişkinlerin ATP III kriterlerine göre %31.3’ünün (kadınlarda %35.6, erkeklerde %26.8) MetS’lu olduğu bildirilmiştir.

Tüm çalışmalarda MetS sıklığının kadın cinsiyette erkeklere göre anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür.

### **Metabolik Sendrom Tanısı**

Mets’un farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol) oluşturmaktadır. Klinik pratikte sık ve kolay değerlendirilebilen tanı kriterlerine dayandığı için günümüzde Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP-III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterleri sendromun tanısı için en sık kullanılmaktadır.

### **Metabolik Sendrom Sıklığı Neden Artıyor?**

MetS bir çok ülkede erişkin populasyonun %20 ile %30’nu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. MetS sıklığının yüksek bulunmasında fiziksel inaktivitenin, sedanter yaşam tarzının ve dengesiz ve aşırı beslenmenin tetiklediği abdominal obezite sıklığındaki artışın yanı sıra hipertansiyon, glukoz metabolizma bozukluğu ve dislipidemi gibi MetS bileşenlerinin yüksek sıklıkta bulunmasının rolü olabileceği



düşünülmektedir. PURE Türkiye Sağlık Çalışmasında Türk erişkinlerin hafta içi ve hafta sonu, kır-kent ayrımı olmaksızın günün en az 6 saatini oturarak geçirdiğinin ve günlük enerji alımının 2483.7 kcal gibi yüksek değerde bulunması bozuk yaşam tarzının halkımızdaki MetS ve abdominal obezitedeki artışta en önemli faktörler olduğunu düşündürmektedir.

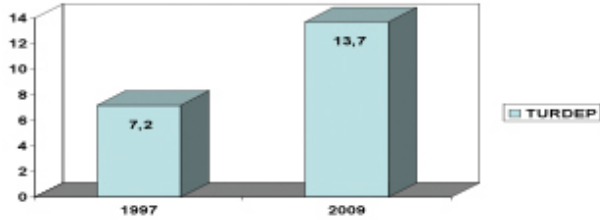
### Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Durumu Nasıl?

Günümüzde MetS sıklığının yüksek bulunmasında ve giderek artış göstermesinde sendromun bileşenlerinin sıklığındaki artışında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bileşenler değerlendirilecek olursa;

#### **Tip 2 diyabet sıklığı tüm dünyada artış gösteriyor:**

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde 1997’de 123 milyon olan tip 2 diyabetli hasta sayısının 2003 yılı itibarıyla 194 milyona ulaştığı, 2023’de ise bu rakamın 333 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki durumun da hiç iç açıcı olmadığı söylenebilir. Türk Erişkinlerinde Diyabet Sıklığı (TURDEP) araştırması verilerine göre 1997-2009 yılları arasında ülkemizdeki diyabetli hasta sıklığının %90’lık artış gösterdiği bildirilmiştir.

### Türkiye’de Diyabet: %90 artış!



### Hipertansiyon sıklığında durum nasıl?

Dünya genelinde 2000 yılı itibarıyla 900 milyon kişinin hipertansif olduğu, günümüzde ise bu rakamın yaklaşık 1.5 milyarı aştığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde yürütülen Türk Hipertansiyon Prevalans (Patent) ve CREDİT ça-

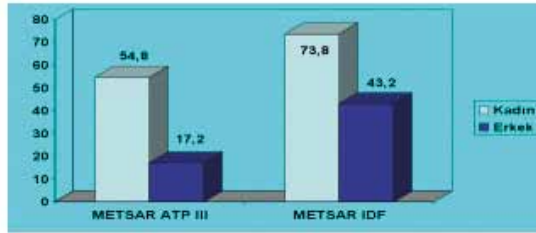


İşmalarında ise yaklaşık her 3 Türk erişkinden birinin hipertansif olduğu ve kadınlarda sıklığının erkeklere göre fazla bulunduğu bildirilmiştir.

### **Obezite, abdominal obezite sıklığı pandemik kabul ediliyor:**

Dünya Sağlık Örgütü günümüz için dünyada 1.6 milyar yetişkinin kilolu, 400 milyon yetişkinin ise obez olduğunu, bu hızla giderse 2015 yılında kilolu kişi sayısının 2.3 milyara, obez kişi sayısının ise 700 milyona ulaşacağını tahmin etmektedir. Ülkemizde TEKHARF çalışması 1990 yılı verileri METSAR çalışması 2008 verileri ile karşılaştırıldığında obezite sıklığının erkeklerde %9'dan %20.6'ya, kadınlarda %24'ten %39.9'a çıktığı görülmektedir. Yine son 15 yılda Vücut Kütle İndeksinin erkeklerde 24.4 kg/m<sup>2</sup>'den 26.6 kg/m<sup>2</sup>'ye, kadınlarda ise 26.4 kg/m<sup>2</sup>'den 28.8 kg/m<sup>2</sup>'ye ulaştığı bildirilmektedir. Giderek artan veriler abdominal obezitenin kardiyometabolik riskin en önemli prediktörlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılı itibarıyla abdominal obezite sıklığı (erkeklerde bel çevresi sınırı >102 cm, kadınlarda >88 cm alındığında) kadınlarda %55.1, erkeklerde %36.9 iken ülkemizde bu oran kadınlarda %54.8, erkeklerde %17.2'dir. Bu değerlendirme IDF kriterlerine göre yapıldığında ise abdominal obezite sıklığının kadınlarda %73.8, erkeklerde %43.2 olduğu görülmektedir.

**ATP III - IDF'e göre ülkemizde abdominal obezite sıklığı**



Kozan ve ark. Eur J Clin Nutr 2007 ; 61 : 548-553

Sonuç olarak, MetS Türk erişkinlerinde kadınların yarıya yakını, erkeklerin yaklaşık üçte birini etkileyen epidemik bir durumdur. MetS tedavisinde hedef gelecekteki tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmaktır. Bunun için başta kadınlar olmak üzere dengeli beslenme ve fizik aktiviteyi içeren sağlıklı yaşam bilincinin tüm topluma yerleştirilmesi en akılcı ve acil bir çözüm gibi görünmektedir.

***GENEL  
BİLGİLER***



## GENEL BİLGİLER



GENEL BİLGİLER



### SEMPOZYUM TARİHİ

5-8 Nisan 2012



### SEMPOZYUM YERİ

Cornelia Diamond Hotel  
İskele Mevkii / Belek / Antalya  
Tel: +90 0242 710 16 00  
Web Sitesi: [www.corneliaresort.com](http://www.corneliaresort.com)



### YAKA KARTI

Sempozyum süresince tüm bilimsel ve sosyal aktivitelerde yaka kartı bulundurulmalıdır.



### SEMPOZYUM DİLİ

Türkçe



### FUAYE

5-8 Nisan 2012  
Sempozyum kaydı gereklidir.  
İlaç firmaları katılacaktır.



### KATILIM BELGESİ

Tüm katılımcılara katılım sertifikaları 8 Nisan 2012 tarihinde dağıtılacaktır.

## DESTEKLEYEN FİRMALAR

• Firma isimleri alfabetik olarak sıralanmıştır.



ABBOTT



ABDİ İBRAHİM



ALİ RAİF



BAYER



BOEHRINGER INGELHEIM



DEVA İLAÇ



MERCK SHARP & DOHME



NOBEL



NOVO NORDISK



ROCHE



SANOFI

## SOSYAL AKTİVİTELER



GENEL BİLGİLER

### KAHVE MOLASI



#### Fuaye / Stand Alanı

6 Nisan 2012, Cuma 10:40 – 11:00  
14:45 – 15:00  
16:00 – 16:15

7 Nisan 2012, Cumartesi 10:30 – 11:00  
14:45 – 15:00

### ÖĞLE YEMEĞİ



#### Cornelia Diamond Resort, Ana Restaurant

5 Nisan 2012, Perşembe 12:00 – 13:30  
6 Nisan 2012, Cuma 12:00 – 13:30  
7 Nisan 2012, Cumartesi 12:00 – 13:30  
8 Nisan 2012, Pazar 12:00 – 13:30

### AKŞAM YEMEĞİ



#### Cornelia Diamond Resort, Ana Restaurant

5 Nisan 2012, Perşembe 19:00 – 21:00  
6 Nisan 2012, Cuma 19:00 – 21:00  
7 Nisan 2012, Cumartesi 19:00 – 21:00

## ANTALYA

Antalya ili Türkiye'de bugüne kadar bilinen en eski yerleşimlerin bulunduğu illerimizden biridir. İl merkezinin kuzeybatısında 20 km mesafede bulunan "Karain Mağarası"nda yapılan kazılarda M.Ö 220 bin yılından bugüne kadar kesintisiz bir uygarlığın varlığı ortaya çıkarılmıştır. Tarihi eser ve kalıntıların adeta açık hava müzesi gibi geniş bir alana dağıldığı ilimizde tarih öncesi Roma, Bizans, Selçuklu ve Osmanlı İmparatorluğuna ait izler yan yanadır. Birinci Dünya Savaşı sonuna kadar Osmanlı İmparatorluğu'nun bir sancağı olan Antalya, Sevr Antlaşmasından sonra kısa bir süre İtalyan işgali görmüş ve Cumhuriyet döneminde de vilayet haline gelmiştir.

Akdeniz Bölgesinin batı kesiminde yer alan Antalya'da Toros Sıradağları ilin kara sınırlarını meydana getirmektedir. İl güneyinde Akdeniz, doğusunda İçel, Karaman ve Konya, kuzeyinde Isparta ve Burdur, batısında ise Muğla illeri ile çevrelenmektedir. Antalya ili Akdeniz iklimi içinde mütalaa edilmekte ise de etkilerinin denizden uzaklaştıkça ve yükseklik arttıkça azaldığı görülmektedir.







*KONGRE SEKRETARYASI*

**SERENAS ULUSLARARASI TURİZM KONGRE ORGANİZASYON A. Ş.**

Yeni Sülün Cd. Tekirler Sk. No:5, 1. Levent/İstanbul

Tel: +90 212 282 33 73 (pbx) • Faks: +90 212 282 60 49

URL: [www.serenas.com.tr](http://www.serenas.com.tr)



*YAYIN TASARIM VE UYGULAMA*

**BAYT, BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR BASIN YAYIN VE TANITIM LTD. ŞTİ.**

Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara

Tel: 0312 431 30 62 • Faks: 0312 431 36 02

***metsend***

*METABOLİK SENDROM DERNEĞİ*

