

ACADEMIC RESEARCHES IN HEALTH SCIENCES, VOLUME II

ACADEMIC RESEARCHES IN HEALTH SCIENCES, VOLUME II



EDITOR
DR. ÖĞR. ÜYESİ OYA ŞEKER



Academic Researches in Health Sciences, Volume II

Editor

Dr. Öğr. Üyesi Oya ŞEKER



Academic Researches in Health Sciences, Volume II

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Oya ŞEKER

Kapak ve Sayfa Tasarım: Duvar Design

Duvar Yayınları: Aralık, 2022

Yayıncı Sertifika No: 16122

ISBN: 978-625-8261-76-9

© **Duvar Yayınları**

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel.: (0) 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık Reklam San Ve Tic.

Ltd. İ s tanbul Cad. İ stanbullu Çarşısı No:48/48-49

İ skitler 06070 Ankara

Tel: 03123413667

Sertifika No:47865

ÖNSÖZ

Bu kitap, Türkiye’de Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularda yazılmış olan çalışmalar derlenerek oluşturulmuştur. Eserde, Sağlık Bilimleri alanında çalışmalar yapan öğretim elemanlarının seçtiği konu başlıklarına yer verilmiştir. Kitap içerisinde çalışmanın yapısına göre nicel ve nitel araştırma yöntemleri kullanılmıştır. Bu çalışmalar Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularla ilgili bilgiler vermektedir. Çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ile Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularda yapılan çalışmaların kapsamlı olarak değerlendirilmesi bakımından ilgili alanyazına katkı sağlayacağı ve yöndeki mevcut boşluğu doldurması amaçlanmaktadır. Kitabın oluşmasına bölüm göndererek katkı sunan Akademisyenlere ve kitabın yayın hayatına başlaması, okuyucular, araştırmacılar ile buluşmasına olanak sağlayan Duvar Yayınları'na teşekkürü borç biliyoruz.

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Oya ŞEKER

İçindekiler

Psikosomatik Bozuklukların Postürel Etkileri.....	6
Çağlayan Pınar ÖZTÜRK, Ferdi BAŞKURT	6
Diabetes Mellitus Tedavisinde Glukagon Benzeri Peptid 1 Bazlı Tedaviler	22
Hamit YILDIZ, Deniz YILDIZ PEHLİVAN	22
Diabetes Mellitus Tedavisinde Sodyum Glukoz Ko-Transporter İnhibitörlerinin Kullanımı	44
Hamit YILDIZ, Deniz YILDIZ PEHLİVAN	44
Kombine Torakal ve Abdominal Organ Transplantasyonlarında Anestezi	60
Taylan ŞAHİN	60
Pediyatrik Böbrek Nakli Alıcılarında Anestezi	79
Taylan ŞAHİN	79
Ağrılı Oral Ülserasyonlar	100
Yunus İNANÇ, Güldane MAĞAT, Mehmet AKYÜZ.....	100

Psikosomatik Bozuklukların Postürel Etkileri

Çağlayan Pınar ÖZTÜRK¹

Ferdi BAŞKURT²

Giriş

Psikosomatik bozukluklar ifadesi ruh ve bedeni birlikte kapsayan durumları tanımlamak için kullanılmaktadır. ‘Psychosomatics’ kelimesi Yunanca bir kelimedir. ‘Psyche’ ruh ve beyin anlamına gelirken ‘Soma’ beden anlamına gelmektedir (Nisar ve Srivastava, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) psikosomatik bozukluklar için bazı kriterler tanımlamıştır (1993). Buna göre psikosomatik bozukluk;

- Herhangi bir doku hasarı olmaksızın psikojenik kökenli fiziksel durumlar,
- Doku hasarı ile seyreden psikojenik kökenli (astım, dermatit, egzama, gastrik ülser, kolit, ürtiker vb.) durumlarıdır.

Psikosomatik bozukluklar belirli bir tıbbi hastalık belirtisi ile tam uyuşmamakta, madde alımı ile açıklanamamakta, bireyin günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılığa yol açarak sosyal ilişkilerini bozmakta, zihinsel herhangi bir bozukluk ile örtüşmemektedir. Somatizasyon problemleri beklenen anatomik yollarla olmayabilir ve bu anlamda henüz karanlıktır, sadece ağrı ve cinsel işlev bozukluğu ile sınırlı değildir.

Bu hastalarda:

- Motor problemler,
- Duyusal problemler,
- Bayılma ve nöbetler,
- Karma belirtiler görülebilir.

Güncel kriterlere göre 4 farklı alanda toplam 8 farklı semptom olması somatizasyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

¹ Öğr. Gör., Süleyman Demirel Üniversitesi, SHMYO, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
e-mail: caglayanpinarozturk@gmail.com

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, SBF, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
e-mail: ferdibaskurt@sdu.edu.tr

Bu alanlar;

1. Gastrointestinal sistem
2. Nörolojik belirti
3. Ağrı
4. Cinsellik olarak ifade edilmiştir.¹

Konu ile ilgili bir çalışmada bu bireylerde rastlanması olası durumlar; demoralizasyon, sağlık anksiyetesi, irritabl bağırsak, hastalıkla ilgili gerçek dışı bilgiler, A tipi kişilik, psikiyatrik bir şikayete ikincil somatik problemler, hastalık fobisi, dönemsel reaksiyonlar, ölüm korkusu, iletişim problemleri ve aleksitimi olarak sıralanmıştır (sub-klinik düzeyde duyguların ifade edilememesi) (Grassi ve ark., 2007).

Psikosomatik şikayetleri olan hastaların ortak noktalarının tespit edilmeye çalışıldığı bir çalışmada 2000-2005 yılları arasında psikosomatik belirtilerle başvuran hastaların; kendine az güvenen, sürekli onaylanma ihtiyacı olan, kaygılı, stresle ve oluşabilecek farklı durumlarla baş etme kabiliyeti ve öz yeterlilik duygusu zayıf, emosyonel olarak stabil olmayan, duygularını ifade etme zorluğu yaşayan, kırılgan, sosyal çevrenin desteğine normalden fazla ihtiyaç duyan bireyler olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada hastalardaki semptomlar emosyonel savunma sisteminin zayıflığı ile bağlantılı somatik zayıflıkla ilişkilendirilmiştir (Simona ve ark., 2012).

Psikosomatik bozukluklar farklı formlarda olabilir. Örneğin; bu hastalar beyinde yer yer amiloid plakların, nörofibrillerin görüldüğü ve bununla bağlantılı bazı fiziksel problemlerin olduğu hastalar olabileceği gibi beyin görüntüleme yöntemleri ile hiçbir bulgunun olmadığı ancak fiziksel semptomların eşlik edebileceği fibromiyalji, anoreksia nervosa gibi işlevsel nörolojik bozukluğu olan hastalar olabilir. Ayrıca görüntülemeye herhangi bir lekelenme olmadığı halde belirgin bir paralizi, görme yetisinin yitimi, hafıza kaybı gibi ciddi işlevsel nörolojik ayrışma sendromları görülebilir. Kronik irritabl bağırsak sendromu, kronik ağrı, hiperventilasyon sendromu gibi sistemsel problemlerin birkaçının bir arada olduğu ya da sabit bir sorunu olmayıp aralıklı olarak değişken şikayetlerle hastaneye başvuran somatizasyon sorunu olan hasta grupları bulunmaktadır. Ağrı hastaların hissettikleri tüm koşullar için gerçektir ve en önemli etken stres kaynaklı bozulmuş nörolojik ve hormonal mekanizmadır (Ikkos ve Lingwoodjanuary, 2013).

¹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, 2000

Psikosomatik bozukluklara zemin hazırlayan nörolojik mekanizma incelendiğinde konuyla ilgili çalışmalarda en çok bahsi geçen yapılar İnsular korteks (IC), Anterior ve Dorsal Singulate Korteks (ACC, DACC) ve Amigdala'dır. IC, duyu ve motor ortak işleme merkezi olarak iki sistem arasında bir geçiş noktasıdır. Posterior İnsular alandan anteriora doğru geçildikçe motor işlevlerden duysal işlevlere doğru bir geçiş söz konusudur. IC aynı zamanda zaman algısını yönetir. Ayrıca bu alan kognitif boyutu olan dolayısıyla dikkat üzerinde etkili olan bir alandır (Craig, 2009). İnsan beyninin yapısı ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki IC' nin iki bölümünü (motor ve duyu) birleştiren bir alanda ve ACC üzerinde bulunan hücreler sadece insana mahsustur ve duyu-motor entegrasyonu bu hücreler sayesinde olmaktadır. VENS olarak adlandırılan bu nöronlar insanlarda doğumdan hemen sonra tespit edilse de 4 yaşından sonra büyümeye başlamaktadır. Bu durum neden psikosomatik bozuklukların büyük oranda insanlarda ve özellikle yaşın ilerlemesi ile daha çok görüldüğünün şu an için açıklaması olarak görülmektedir (Allman ve ark., 2005). Çalışmalar emosyonel durumun motor sisteme etkisine işaret etmektedir.

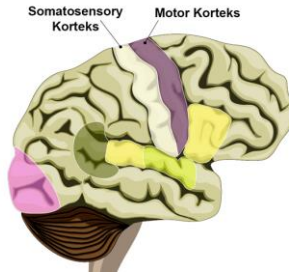
Psikosomatik bozukluklara zemin hazırlayan hormonal mekanizma incelendiğinde stresin ana kaynak olduğu söylenebilir. Stres HPA aksinde bozulmaya, kortizol seviyesinde artmaya neden olarak kas iskelet sistemine yansıyabilmektedir. Stresin motor sisteme etkisine yönelik yapılan bir çalışmada strese sokulan deney hayvanlarının kontrol grubuna göre yürüme hızlarının azaldığını ve amaca yönelik hareketlerde daha başarısız olduklarını gözlemlenmiştir (Metz ve ark., 2005). Kortizolün beyne etkisine bakıldığında kortizol hormonu ve kas sinyallerinin üst motor merkezlerde aynı alanlara ulaşarak etki ettiğini gözlemlemişlerdir (Duma ve ark., 2016). Başka bir çalışmada stres ile ilişkili tükürükteki kortizol düzeyinin artması ile kavrama kuvveti arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Peeters ve ark., 2008). Kortizolün kas iskelet sistemini etkilediği bilinen bir durumdur. Farklı popülasyonlarda bu durum farklı şekillerde gözlemlenebilir. Örneğin; yaşlılarda kortizol düzeyi ile denge ve fiziksel performansı değerlendirilen bir diğer çalışmada, kortizolu yüksek olan yaşlıların denge ve performansının düşük olduğunu gözlemlenmiştir (Gardner ve ark., 2013). Çalışmalar stresin hormonal yollarla motor sisteme etkisine işaret etmektedir.

Yukarıda bahsi geçen mekanizmalarla duygusal tepkiler kas iskelet sistemine yansımaktadır. Bir süre devam eden tepkiler zamanla alışkanlığa dönüşmektedir. Bu mekanizma **habitüasyon** yolu ile işlerlik kazanmaktadır. Alışma (habituation), öğrenmenin en basit şeklidir. Bir davranışın (cevabın) sürekli tekrarı yoluyla oluşur. Aynı bedensel tepki tekrar tekrar meydana geldiğinde, örüntüsü yavaş yavaş bilinçsiz bir düzeyde "öğrenilir". Alışkanlık, kendisini merkezi sinir sisteminin işlevsel kalıplarına yerleştiren yavaş, uyarlanabilir eylemdir (Hanna (a), 1998).

Başka bir tanımlama da alışkanlık, tekrarlanan stimölasyondan kaynaklanan ve duyuusal veya motor yorgunluğu içermeyen bir davranışsal tepki azalması olarak ifade edilmiştir (Rankin ve ark., 2009).

Somatosensory ve motor korteks medulla spinalis içinde iki farklı yapı içinde organize olmuş olsa da aslında beyinde organize olmuş bir şekilde çalışmaktadır(resim1). Günlük yaşamda yaşadığımız stres ve travmalar motor sistemi etkilemekte ve kasları etkileyerek vücudumuzda bazı postürel hataları alışkanlık haline getirmemize neden olmaktadır. Buna **sensory-motor amnezi (SMA)** denilmektedir. Bu merkezi sinir sisteminin bir cevabıdır ve aslında kaslarımızı nasıl kullanacağımıza dair bir unutkanlık olarak tanımlanmaktadır. (Hanna(b), 1998).

Psikosomatik yaklaşımlar çocuklarda, yetişkinlerde, yaşlılarda, engellilerde, psikiyatrik durumlarda, yeme bozukluklarında, göçmenlerde, işkence ve şiddet mağdurlarında kullanılabilen geniş bir uygulama sahasına sahiptir. Psikosomatik değerlendirmede POSTÜR önemli bir bileşendir. Hastanın çoğunlukla farkında olmadığı ancak gevşemeye ihtiyaç duyduğu kaslar hakkında fikir verebilir. Ağrılı muskuloskeletal durumların altında yatan bir risk faktörü ya da sorunun esas kaynağı olabilir. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada musculoskelatal, psikosomatik, şizofrenik olmak üzere üç farklı grubun postürü ve solunum kapasitesi değerlendirilmiştir. Gerçek muskuloskeletal hastaların hareket sorunları bölgesel ve kaslarla bağlantılı iken psikosomatik hastalarda sorunun bölgesel bir kas grubu ile tam uyumlu olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada ayrıca psikosomatik hastalarda solunum hareketleri ve kontrollerinde muskuloskeletal hastalara göre zorluk olduğu ifade edilmiştir (Meurle-Hallberg ve ark., 2004).



Görsel 1. Duyusal ve motor korteksin beyinde lokalizasyonu

Psikosomatik bozukluklar motor sisteme yansımaktadır. Bu bozukluklar hemiparezi, tremor, distoni, diskinezi, myoklonus, ses ve konuşma problemleri, yürüyüş problemleri, psikojenik parkinsonizm, tik gibi bozukluklarla kendini gösterebilmektedir. Nörolojik bazı hastalıklarda da var olan bu semptomlar bu

hastalarda bazı yöntemlerle ayırt edilebilmektedir.¹ (Stone ve ark., 2010, Sonoo 2004).

Postürografi kullanarak yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan kişilere ağırlı uyaran içerikli resimler gösterilmiş ve katılımcıların hem anterior-posterior salınım düzeylerini hem de bacak kaslarının aktivasyonunu değerlendirilmiştir. Sadece gördükleri resimlerle bağlantılı olarak katılımcıların bacak kaslarının EMG kayıtlarıyla gözlemlenebilecek düzeyde motor ünite aktivasyonunun arttığını hem de anterior posterior yöndeki salınımlarının azaldığı tespit edilmiştir (Lelard ve ark., 2013).

Psikosomatik yollarla meydana gelen kas gerginliği refleksler ile ortaya çıkmışsa vücutta belirli bir yol izlemektedir. Bunu açıklayan teorilerden biri **‘fasyal hafıza’** olabilir. Bu durumu anlamanın yolu aslında hafızanın harekete geçiş yöntemi üzerine yapılan çalışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. İlk teoriye göre hafıza beynin kara kutusu gibi bir alandaydı ve bilginin sadece burada saklandığı fikri öne sürülmüştür (Penfield 1975). Bu fikre göre beynin sadece o bölgesinin uyarılması ile hafıza kayıtlarına ulaşılabilirdi. Zamanla bu fikir yerine (Pripram, 1969) hafızanın beyinde yaygın bir alana yayılmış olduğu ve farklı bölgelerin uyarımı ile hatırlamanın gerçekleştiği fikri kabul görmüştür. Bu duruma, bir telsizin etraftaki elektromanyetik dalgayı algılayıp farklı bir kanala geçmesi örneği verilebilir. Bir şekilde o frekanstaki bir uyarıcı hafızayı canlandırmaktadır. Bu fikre göre beyin de bir laser ışığı gibi tüm bağ dokuları taramaktadır. Bu fascial hafızayı anlaşılır hale getirmek için bir örnek olarak kullanılabilir. Fascial hafızanın psikosomatik reaksiyonlarda bir kaynak olduğu düşünülmektedir. Kollojen doku insan vücudunun temelini oluşturur. Beyinden gelen sinyallerin bazı bölgeler için farklı olması bu bölgedeki kollejen yapıyı değiştirmektedir. Herhangi bir mekanik gerginlikte ise o bölgede inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Ayrıca duygusal gerginlik durumlarında hipotalamustan salgılanan P maddesi kollejen dokunun moleküler yapısını bozarak dokuyu altıgen şekline getirmektedir. Buna **‘duygusal yara izi’** denmektedir. Bu gerginlikler fascia boyu bütün vücudu etkilemektedir. Vücudu bir tensegrity’ ye benzetirsek bütün sistem risk altına girmektedir.² Bu nedenle (yanlış organize olmuş dokuyu tekrar organize etmek amacı ile) psikosomatik yaklaşımlarda manuel yöntemler ön plana çıkmaktadır (Dodd ve ark., 2006).

¹ Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Psychogenic Movement Disorders,1-12.

² Editors. Does Fascia Hold Memories? Ascia Science And Clinical Applications:Editorial. Journal Of Bodywork & Movement Therapies 2014;18:259-265.

Psikojenik Faktörlerin Postürel Etkisi

Psikosomatik durumlarda duruşun etkilenmesi temelde SMA diye adlandırılan durumun sonuçlarıdır. Yukarıda ifade edildiği üzere SMA kronik stresin otonomik sistemi bozması ile ortaya çıkan kas kasılması olgusunu tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. SMA doğuştan getirilen ve geliştirilen proprioseptif sistemin işlevsel bozukluğudur (Gim, 2018). Bu kapsamda tanımlanmış ve bu konu ile bağdaştırılmış bazı postürel refleksler bulunmaktadır. **Bunlar kırmızı ışık refleksi, yeşil ışık refleksi ve travma refleksidir.** Bu refleksler ile vücut bazı kasları aşırı aktif hale getirerek vücut bölümlerinin birbirine karşı duruşunu bozmaktadır. Sonuçta bazı kaslar aşırı çalışmakta, bazı kaslar zayıflamakta ve genel vücut postürü olumsuz etkilenmektedir (Hanna(c), 1988)

Yaralanmaya bağlı postürel ve yürüyüş probleminden şüphelenmek için genelde asimetrik bir bulgu olması beklenir. Tamamen psikojenik problemler genellikle kırmızı ışık refleksi gibi genel postürel problemlere neden olurken tek taraflı problemler bir travmaya işaret edebilir. Kaçınmak için yapılan ani bir hareket ve o bölgenin daha sonra gevşeyememesi böyle bir sonuca neden olabilir. Bazen ameliyatlar sonrası da bu durum ortaya çıkabilir. Skolyoz genellikle genetik, doğuştan gibi yorumlanırken çocuktaki bir travma omurganın tek tarafa yönelmesine bağlı bir 'C' skolyozuna ve zamanla 'S' skolyozuna dönüşebilir. Bir travma genellikle unilateral olsa da bilateral travmalardan da söz edebiliriz. Bir trafik kazası ya da düşme olayını düşünürsek kişinin uzun süre yeşil ışık refleksinde kalmış olması zamanla siyatik ağrısının kaynağı haline gelebilir. Gevşeme ve doğru postürün tekrar öğretilmesi ağrı kaynağını ortadan kaldırabilir (Hanna(c), 1988)



Görsel 2. Kırmızı ışık refleksi-travma refleksi-yeşil ışık refleksi (soldan sağa doğru)¹

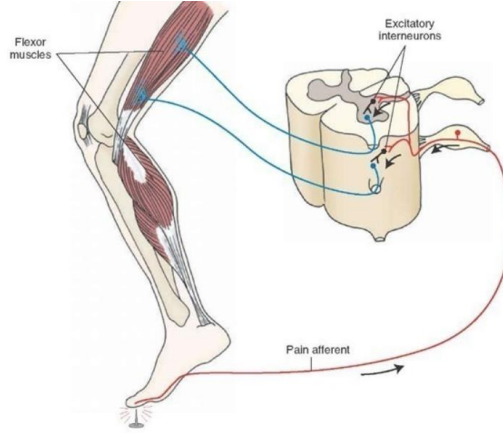
¹ <https://somaticsamantha.com/somatics-14.10.2022>

1. Kırmızı ışık refleksi:

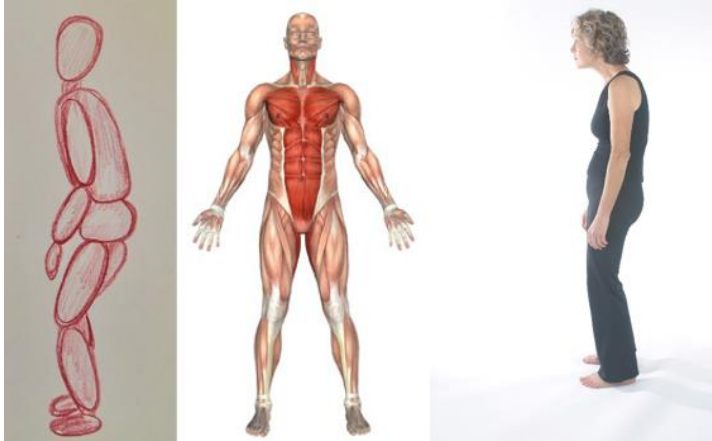
Bütün canlılarda var olan bir refleks olan kırmızı ışık refleksi basit ve ilkel ‘kaçınma refleksi’ nin insan vücudundaki yansımasıdır. Kaçınma refleksi organizmanın bir tehlike ile karşılaştığı esnada vücudunda meydana gelen motor hareketleri temsil etmektedir. Hayvanlarda ve sürüngenlerde de var olduğu bilinen doğal bir korunma şeklidir. Bir hayvana ani bir hareketle dokunduğumuzda yaptığı hareket, bir solucana sopayla dokunulduğunda kasılarak dokunulan yeri korumaya çalışırken kıvrılması, kendini avlama ihtimali olan bir hayvanı gören av hayvanının verdiği ilk tepki ‘**kaçınma refleksi**’ yani aynı zamanda bir hayatta kalma stratejisidir. Psikosomatik bir bozukluk olarak ifade edilen bu refleks literatürde ‘**withdrawal reflexes**’ diye geçen kaçınma refleksinin patolojik bir şekilde postüre yerleşik hale gelmiş versiyonunu ifade etmektedir (Hanna(c), 1988).

Bu refleksi insan vücudunda daha ayrıntılı tarif etmek için şu örnek neden bu ismin verildiğinin anlaşılması için kullanılabilir. Karşıdan karşıya geçerken aniden yanan kırmızı ışığı gören kişide vücudunda yukarıdan başlayan ani bir kasılma hareketi ortaya çıkar. Kaşlar yaklaşır, boyun kasları aniden kasılır (özellikle trapezler), abdominaller kasılır ve fleksiyon yönde bir tonus artışı ortaya çıkar. Bu patern (refleks) ani, üzücü, ürkütücü bir olayla karşılaşmış bireylerde o an başlayarak gevşeyememenin etkisiyle devam eder ise postürel bir alışkanlığa dönüşerek yerleşirse bu durum patolojik bir hal almış olacaktır. Bu postür özellikle ön grup kasları aktifleştirdiği için zamanla solunum kompliyansını bozarak kişiye nefes darlığı hissi verebilir (Hanna(c), 1998).

Kırmızı ışık refleksi daha çok ön grup ve iç rotatör kasları etkilemektedir. Bu refleksin aktif olduğu bireylerde çene öne doğru ve gövdeye yaklaşmış, sırt kamburlaşmış, omuzlar içe doğru dönmüş, dizler bükülmüş ve birbirine yaklaşmış bir görüntü oluşmuştur. Bu kişiler içe doğru çekilmiş ve sık nefes alıp veren bir görüntü oluşturmaktadır (Loupos, 2011).



Görsel 3. Kaçınma Refleksi (Flexor (withdrawal) reflex)¹



Görsel 4. Kırmızı Işık Refleksi²

Yüz değerlendirme sistemi kullanılarak baş hareketlerinin değerlendirildiği bir çalışmada. Bilgisayar ortamında mimik kaslarının hareketlerini positive ve negatif kodlayarak baş hareketleri ile karşılaştırılmış ve modu düşük bireylerin hem baş hareketlerinin azaldığı hem de başlarının vücutlarına göre anteriora (protraksiyona) yöneldiği gözlemlenmiştir (Gigarda ve ark., 2013).

Profesyonel aktörler ile yapılan bir çalışmada katılımcılardan bazı duyguları fiziksel olarak ifade etmelerini istenmiş ve aynı duygu için farklı bireylerde benzer kas aktivasyonları gözlemlenmiştir. Bu çalışma hastalar ile yapılmış ancak

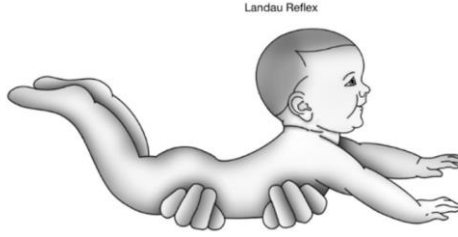
¹ <http://what-when-how.com/neuroscience/the-spinal-cord-organization-of-the-central-nervous-system-part-6/>
14.10.2022

² <https://essentialsomatics.wordpress.com/tag/red-light-reflex/-14.10.2022>

psikosomatik kasılmaların kaynağının kişilerin baş edemedikleri durumlarda aslında ne hissettikleri ile ilgili olabileceği fikrini güçlendirmektedir (Dael ve ark., 2011).

2. Yeşil Işık Refleksi

Yeşil ışık refleksi primitif bir refleks olan **Landau refleksinin** yetişkinde aktifleşmesidir. Bu refleks sayesinde bebekte ekstansör kaslar aktifleşmektedir. Bebeklik döneminde postürel kasların gelişimi için bu refleks gerekli iken yetişkinde gövde ekstansörlerinin fazla çalışmasına neden olacağı için patolojik bir tabloyu ifade etmektedir.



Görsel 5. Landau Refleksi

Sanayileşen toplum fiziki yüklenmeyi azaltırken ne yazık ki psikolojik yüklenmeyi de arttırmaktadır. Bireysel olarak gün içerisinde çok farklı ortamlarda bulunmak zorunda olmamız, dakik olmak konusunda çocukluğumuzdan başlayan sorumluluk güdülemeleri hatta alarmlar bizi hep harekete geçirmek içindir. İnsanın harekete geç alarmlarına karşılık vermesi ekstansör kaslarını harekete geçirmesi ile mümkündür. Bunları hep aktif tutma eğiliminde olması aşırı sorumluluk duygusu ve her an harekete geçmek konusunda kendini tetikte hissettiği anlamına gelmektedir. Bu durum başlangıçta refleks olarak başlarken uzun süre aynı duruma maruz kalan bireylerde bir alışkanlık haline gelerek o kişinin normal haline gelmektedir. Yeşil ışık refleksini anlamak için şu örnek kullanılabilir. Yeşil ışık yandığında kişi harekete geç sinyalini alır ve özellikle ekstansör kaslarında tonus artışı gerçekleşir. Uzun süre bu ruh halinin sürdürülmesi lumbal ekstansörlerin aşırı aktivasyonuna bağlı lumbal bölgede aşırı yüklenmeye neden olabilmektedir (Hanna(c), 1988).



Görsel 6. Yeşil Işık Refleksi¹

Yukarıda bahsi geçen aşırı ekstansör mekanizma bel ağrısı için tetikleyici bir unsur olabilir. Bu nedenle uzun süreli ağrı durumlarında bu durum düşünülmelidir. Bel ağrısı akut, sub-akut, kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Altı haftadan kısa süreli bel ağrısı akut, 6-12 hafta arası sub-akut, 12. haftadan sonra ise kronik olarak kabul edilmektedir. Bel ağrısına sebep olabilecek faktörler düşünüldüğünde psikososyal problemlerde artık önem kazanmıştır. Akut durumdaki hastalar için psikososyal değerlendirmeler zaman kaybı olarak görülebilir. Hastalar geleneksel fizyoterapi uygulamaları ile iyileşebilirler. Ancak sub-akutdan kroniğe doğru giden bireyler için psikososyal değerlendirmelerin yapılması gerektiği ve daha kapsamlı multidisipliner yöntemlere başvurulabileceği ifade edilmektedir (Ramond-Roquin ve ark., 2015).

Yeşil ışık refleksi aktif olan bireylerde sırt ekstansörleri, glutealler, hamstringler normalden daha aktif haldedir. Bu bireylerde omuzlar geride, bel kasları gergin ve arkaya doğru bir duruş söz konusudur. Baş üst gövdenin arkaya doğru gidişini telafi etmek için öne doğru yönelme eğilimindedir (Loupos, 2011).

3. Senil Postüre

Kırmızı ışık refleksi ve yeşil ışık refleksi kaç ya da savaş reflekslerinin alışkanlık haline gelmesi ve bu reflekslerin birbiriyle çatışması sonucunda zamanla, genellikle yaşlılıkta ortaya çıkan postür bozukluğuna senil postür diyebiliriz. Başın öne doğru çıkması, omuzların protraksiyonda, kalçanın fleksiyonda olduğu bir postür bozukluğu oluşmaktadır. Senil postür, iki refleksin sürekli hale gelmesi ve zamanla ikisinin ortak bir noktada birleşmesi gibi düşünülebilir (Hanna(c), 1988).

¹ <https://essentialsomatics.wordpress.com/tag/green-light-reflex/-14.10.2022>

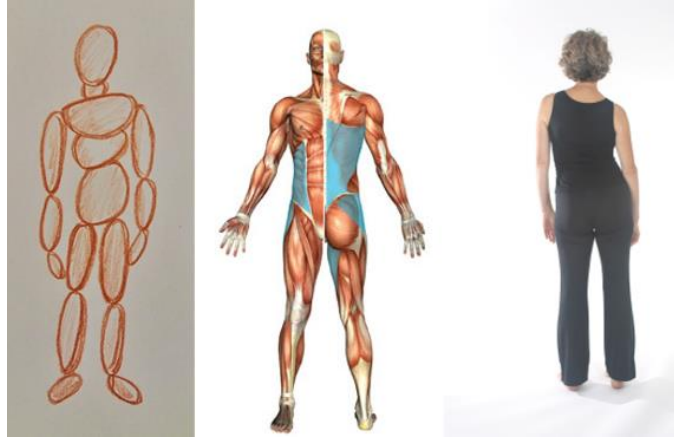


Görsel 7. Senil Postür

4. Travma Refleksi

Herhangi bir travma sonrası lateralden gelen bir kuvvete ya da istenmeyen etkiye göre vücudun duruşunu değiştirmesidir. Aniden lateralden kostalarımızın altına dokunulması ile bedenimizde oluşan ani şekil değiştirme olarak ifade edilebilir. Vücut kaçınmak için bir tarafa lateral fleksiyon yaparken aynı anda rotasyon yapmaktadır. Bu esnada istenmeyen temasın olduğu taraftaki alt ekstremitemiz de refleks olarak abduksiyona gitmektedir. Bu harekete dahil olan ana kaslar, omurga ve gövde rotatör kaslarımız, m. latissimus dorsi, m. quadratus lumborum, etkilenen taraftaki kalça abdükörleri ve diğer taraftaki kalça addükörleridir (Hanna(c), 1988).

Travma refleksi adından da anlaşılabilceği gibi stresten daha çok bir travma kaynaklı bir nedenle oluşabilmektedir. Örneğin, çocuğunu hep bir kalçasının üstünde taşıyan annelerde, sürekli tek taraflı bir stresöre maruz kalan bireylerde (müzisyenler gibi), ergonomik olmayan koşullarda uzun süre kalanlarda travma refleksi aktifleşebilir (Loupas, 2011).



Görsel 8. Travma Refleksi¹

Sonuç

Somatik öğretilerde psiko-somatik bağlantı nedeni ile postür etkilenebilmektedir. Bu ilişki tek tip değil farklı formlarda olmaktadır. Bu durum bazen bilateral olup ön grup ya da arka grup kasların aşırı aktifleşmesine neden olurken bazen de kaçınma ya da travma anında unilateral olarak kendini gösterebilmektedir. Gevşemesi gereken ya da güçlendirilmesi gereken kaslar yerleşik olası postürel refleksler ile değerlendirilebilir, tek kas yerine kas gruplarına yönelik yaklaşımlar uygulanabilir.

¹ https://essentialsomatics.files.wordpress.com/2010/03/img_38574.jpg-14.10.2022

Kaynakça

- Allman JM, Watson K., Tetreault NA, Hakeem Y. Intuition And Autism: A Possible Role For Von Economo Neurons. *TRENDS In Cognitive Sciences* 2005;9(8):367-373. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.06.008>
- Craig AD. How Do You Feel — Now? The Anterior Insula And Human Awareness. *Nature Reviews | Neuroscience* 2009;10:59-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2555>
- Dael N, Mortillaro M, Scherer KR. Emotion Expression In Body Action And Posture. *American Psychological Association* 2011;1-10. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/a0025737>
- Dodd, JG, Good, M, Nguyen, T.L, Grigg, AI, Batia, LM, Standley, PR. In Vitro Biophysical Strain Model For Understanding Mechanisms Of Osteopathic Manipulative Treatment. *Journal Of The American Osteopathic Association* 2006;106 (3):157-166. PMID:16585384
- Duma RP, Levinthala DJ, Strick PL. Motor, Cognitive, And Affective Areas Of The Cerebral Cortex Influence The Adrenal Medulla. *PNAS* 2016;113(35):9922-9927. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605044113>
- Gardner MP, Lightma S, Sayer AA, Cooper C, Cooper R, Deeg, Ebrahim S., Gallacher J, Kivimaki M, Kumari M., Kuh D, Martin R. M., Peeters G., Ben-Shlomo Y. Halcyon Study Team. Dysregulation Of The Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) Axis And Physical Performance At Older Ages: An Individual Participant Meta-Analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(1):40-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.016>
- Girarda JM, Cohna, JF, Mahoorc MH, Mavadatic M, Hammalb Z, Rosenwald DP. Nonverbal Social Withdrawal In Depression: Evidence From Manual And Automatic Analysis. *Image Vis Comput* 2013;32(10):641-647. <https://doi.org/10.1016/j.imavis.2013.12.007>
- Gim JM. Sensory-Motor Amnesia and Somatic Solutions *Asian J Kinesiol* 2018;20(1):54-63. <https://doi.org/10.15758/ajk.2018.20.1.54>
- Grassi L, Mangelli L, Fava GA, Grandi S, Ottolini F, Porcelli P, Rafanelli C, Rigatelli M, Sonino N. Psychosomatic characterization of adjustment disorders in the medical setting: Some suggestions for DSM-V. *Journal of Affective Disorders*, 2007;101(1-3), 251-254. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.011>
- Hanna T. *Somatics: Reawakening The Mind's Control Of Movement, Flexibility, And Health*, Published by Da Capo Press A Member of the Perseus Books Group. 1988;chapter2 syf:53-54. (a)

- Hanna T. *Somatics:Reawakening The Mind's Control Of Movement, Flexibility, And Health*. Published by Da Capo Press A Member of the Perseus Books Group. 1988;chapter 2 syf:12-13. (b)
- Hanna T. *Somatics:Reawakening The Mind's Control Of Movement, Flexibility, And Health*Published by Da Capo Press A Member of the Perseus Books Group. 1988 Part2 syf:39-94. (c)
- Hanna T. *Somatics:Reawakening The Mind's Control Of Movement, Flexibility, And Health*, Da Capo Press, A Member of the Perseus Books Group. 1988;chapter11, 79-84 (d)
- Ikkos G, Lingwoodjanuary S. *Mind And Body, A Psychiatric Summary*. 2013;syf:1-8.
- Lelard T, Montalan B, F.Morel M, Krystkowiak P, Ahmaidi S, Godefroy O, Mouras H. Postürel Correlates With Painful Situations. *Frontiers İn Human Neuroscience* 2013;7:1-6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00004>
- Loupos J. *The Sustainable You, Somatics and The Myth Of Aging*, Langdon Street Press, Minneapolis, 2011;Chapter 3, syf:37-40.
- Metz GA, Jadavji NM, Smith LK. Modulation Of Motor Function By Stress:A Novel Concept Of The Effects Of Stress And Cocrticosterone On Behavior. *European Journal Of Neuroscience* 2005;22:1190-1200. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04285.x>
- Meurle-Hallberg KM, Armelius B, Koch LV. Body Patterns İn Patients With Psychosomatic, Musculoskeletal And Schizophrenic Disorders:Psychometric Properties And Clinical Relevance Of Resource Oriented Body Examination (ROBE-II). *Advances İn Physiotherapy*, 2004;6:130-142. <https://doi.org/10.1080/14038190310017381>
- Nisar H, Srivastava R. Fundamental concept of psychosomatic disorders:a review. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology*. 2018;3(1):12-18.
- Peeters GMEE, Schoor NM, Rossum EFC, Visser M, Lips P. The Relationship Between Cortisol, Muscle Mass And Muscle Strength İn Older Persons And The Role Of Genetic Variations İn The Glucocorticoid Receptor. *Clinical Endocrinology* 2008;69(4):673–682. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03212.x>
- Ramond-Roquin A, Bouton C, Bègue C, Petit A, Roquelaure Y, Huez J. Psychosocial Risk Factors, Interventions, And Comorbidity İn Patients With Non-Specific Low Back Pain İn Primary Care:Need For Comprehensive And Patient-Centered Care, *Front Med (Lausanne)* 2015;2(73):1-14. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00073>
- Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton D, Colombo J, Coppola G, Geyer MA., Glanzman DL, Marsland S, McSweeney F, Wilson DA, Wu CF,

- Thompson RF. Habituation Revisited:An Updated and Revised Description of the Behavioral Characteristics of Habituation Neurobiol Learn Mem. 2009;92(2):135–138. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>
- Simona T, Cristina D, Claudia MB. Psychosomatics and psychical tension (clinical research). Procedia-Social and Behavioral Sciences. 2012;33, 128–132. <https://cyberleninka.org/article/n/165107>
- Sonoo M. Abductor sign:a reliable new sign to detect unilateral nonorganic paresis of the lower limb. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:121–125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1757483/>
- Stone J, Warlow C, Sharpe M. The Symptom Of Functional Weakness:A Controlled Study Of 107 Patients. Brain 2010;133:1537–1551. <https://doi.org/10.1093/brain/awq068>

Diabetes Mellitus Tedavisinde Glukagon Benzeri Peptid 1 Bazlı Tedaviler

Hamit YILDIZ¹

Deniz YILDIZ PEHLİVAN²

1.GİRİŞ

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) bazlı tedaviler glukoza bağımlı insülin sekresyonunun artırılması, mide boşalmasının yavaşlatılması ve tokluk glukagon ve gıda alımının azaltılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla glisemik kontrolü sağlarlar. Glukoz emilim mekanizmaları üzerinden etkili olan ilaçlar GLP-1 reseptör agonistleri, çift etkili GLP-1 ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz (DPP-4) inhibitörleridir. Bu ilaçların kullanılması genellikle hipoglisemiye neden olmaz.

Bu yazıda tip 2 diabetes mellitus tedavisi için GLP-1 bazlı tedavilerin etki mekanizması ve terapötik faydası detaylıca incelenecektir. GLP-1'in tip 1 diyabet tedavisindeki rolü de incelenmiş ve tip 1 diyabetli hastalarda GLP-1 bazlı tedaviler kullanılmamaktadır (1-2).

GASTROİNTESTİNAL PEPTİT

Glukoz homestazi pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen insülin ve amilin; alfa hücreleri tarafından üretilen glukagon; glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) adlı maddelerin kompleks etkileşimi ile sağlanmaktadır. GLP-1 ve GIP besinlerin gastrointestinal sistemden emilimini pankreas hormonu salgılanmasına sağlayan “inkretin” hormonlarıdır. Glukoz, protein ve yağların tüketilmesi ve bağırsaklardan emilmesinden sonra tokluk durumlarında salınırlar (3-4). Bu peptitlerin anormal düzenlenmesi diyabet gelişimine katkıda bulunabilir.

GLP-1

İnce bağırsağın L hücrelerindeki proglukagon geninden üretilir. Pankreatik beta hücreleri, pankreas kanalları, mide mukozası, böbrek, akciğer, kalp, cilt, bağışıklık hücreleri ve hipotalamus dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir GLP-1 reseptörüne bağlanır (4,5). GLP-1 ana etkisini pankreas adacıklarından

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye, e-mail: drhyildiz@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7858-5123

² Dr., Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-mail: diyet.dc@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8127-2208

glukoza bağımlı insülin salınımını uyararak gösterir (3). Bunun yanında mide boşalmasını yavaşlattığı, yemek sonrası glukagon salınımını baskılaması ve gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (6-8). Tip 2 diyabetli hastalarda postprandiyal GLP-1 sekresyonundaki azalma veya diğer mekanizmalara bağlı olarak GLP-1'e bozulmuş insülin yanıtı bulunmaktadır (9).

GLP-1'in prediyabet ve diyabetli hayvan modellerinde beta hücre replikasyonunu ve kitleyi desteklediği gösterilmiş olsa da bu bulgular insanlarda tekrarlanmamıştır (12-13).

GLP-1, dipeptidil peptidaz 4 enzimi tarafından molekülün N-terminal kısmının etkileneşiyle 1-2 dakikalık kısa bir ömür göstermektedir. Sentetik GLP-1 reseptör agonistleri, DPP-4 enzimi tarafından daha zor metabolize edilmektedir ve bu nedenle daha uzun bir yarı ömüre sahiptir. Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri, günde iki kez veya haftada tek doz uygulanabilir. Tıpkı doğal GLP-1 molekülü gibi tüm sentetik GLP-1 reseptör agonistleri de GLP-1 reseptörüne bağlanır ve etkilerini pankreas adacıklarından glukoza bağımlı insülin salınımını uyarır.

GIP

İnce barsağın K hücrelerinde üretilir. Pankreatik beta hücreleri, pankreas alfa hücreleri, subkutan ve visceral yağ dokusu, kemik ve kalp dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir GIP reseptörüne bağlanır. Postprandiyal durumda, GIP ile GLP-1 birlikte salgılanır ve glukozun neden olduğu insülin salgılanmasını güçlendirmek için sinerjistik etki gösteriyor görünmektedir (4). Ancak GIP, glukagon salgılanması üzerinde GLP-1'den farklı etkiler göstermektedir. Fakat GIP, glukagon salgılanması üzerinde GLP-1'den farklı etkiler gösterir. Öglisemik veya hipoglisemik durumlarda, GIP glukagon aktivitesini arttırmaktadır (14-15).

Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi tedavisi için sentetik çift etkili GIP ve GLP-1 reseptör agonisti (tirzepatid) mevcuttur (16). Tirzepatidin etkisine büyük ölçüde GIP bileşeni aracılık etmektedir (17). Tirzepatid, haftada bir kez uygulanmaya izin veren beş günlük yarı ömüre sahiptir.

2. GLP-1 RESEPTÖR AGONİST-BAZLI TEDAVİLERİN KULLANIMI İÇİN ÖNERİLEN YAKLAŞIM

HASTA SEÇİMİ

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri, belli koşullarda metformin ile kombine olarak kullanılması endikedir. Bu durumlar bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda hedef hbA1c değerine ulaşılamaması, kilo vermek ve hipoglisemiden kaçınılmasıdır (18). Bu durumlarda bazal insülinle (metformin kullanımından bağımsız) kombinasyon tedavisi halinde de kullanılabilir.

GLP-1 reseptör agonistleri, tip 2 diyabetli hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak kullanılmamaktadır ancak bu ajanların aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve/veya böbrek hastalığı olan seçilmiş hastalarda tedaviye daha erken eklenmesi önerilmektedir (19). Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda başlangıç tedavisi diyeti, kilo verme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kontraendikasyon yoksa metformin ile başlanmalıdır.

Çift etkili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tirzepatidi değerlendiren yeterli çalışma verisi bulunmamaktadır. Tirzepatid, özellikle kilo kaybının önemli olduğu durumlarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiye iyileştirmek için iyi bir seçenek olmaktadır.

GLP-1 reseptör agonisti bazlı tedaviler aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır:

- Pankreatit öyküsü
- Tip 1 diyabet

Ek olarak; eksenatid (kısa etkisi) ve liksisenatid, mide-bağırsak hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Çünkü bu ajanlar mideden geçiş süresini kısaltır. Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri (liraglutid, dulaglutid, haftada bir kez eksenatid ve semaglutid) gastroparezi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Liraglutid, dulaglutid ile eksenatid haftada bir kez; semaglutid ve tirzepatid kişisel veya ailede medüller tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazi 2A ve 2B öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Çoğu klinisyen bu popülasyonda herhangi bir GLP-1 reseptör agonistini kullanmamaktadır. Eksenatid (günde iki kez) kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. Eksenatid (haftada tek doz), tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <45 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılmamalıdır. Liksisenatid, eGFR <30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda liraglutid ve dulaglutid dikkatli kullanılmalıdır.

TEDAVİ SEÇİMİ

GLP-1 reseptör agonisti bazlı tedavilerin kullanılması kararı verildiğinde ajan seçimi altta yatan eşlik eden komorbiditelere göre karar verilir.

Klinik olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler çalışma sonuçlarına göre liraglutid, semaglutid veya dulaglutid kullanılmaktadır. Subkutan semaglutid çalışmasında görülen retinopati ilerlermesinin hızlı glisemik kontrolün bir sonucu mu yoksa ilacın doğrudan bir etkisi mi olduğu net değildir. Diyabetik retinopati öyküsü olan bir hastaya subkutan semaglutid reçete edilirse hbA1c değerinde hızlı düşüşleri önlemek için yavaş titrasyona ve retinopatinin ilerlemesini saptamak için ilaca başlanmasından sonraki 6 ay içinde retina taramasına dikkat edilmelidir.

Klinik olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda, hasta konforu ve daha iyi glisemik etkinlik nedeniyle uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri önerilmektedir (20). Kilo verme düşüncesinin olduğu hastalar için semaglutid, liraglutid veya tirzepatid tercih edilmektedir.

Farklı GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetik komplikasyonlar, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi veya mortalite gibi hasta açısından önemli, uzun vadeli sonuçla üzerindeki etkilerini değerlendiren karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır. Birincil sonuç olarak glisemi ve ikincil sonuç olarak kilo kaybı olan bazı karşılaştırmalı çalışmalar bulunmaktadır (20,22).

UYGULAMA

Çoğu GLP-1 reseptör agonisti, düşük dozlarda başlatılır ve daha sonra doz artırılarak hastaların %15-45'ini etkileyen gastrointestinal yan etkilerden kaçınılmaya çalışılmaktadır. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle öncelikle kısa etkili ajanlar tercih edilir, gereklilik halinde uzun etkili ajanlar da tercih edilebilir. Uzun etkili ajanların geçişi sırasında gastrointestinal toleransta bireysel farklılıklar olabilmektedir.

GLP-1 reseptör agonistleri, metformin ve diğer bir çok oral ajanla kombine edilebilir. DPP-4 inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinde additif etkiler ortaya çıkmadığından beraber kullanımı önerilmemektedir (23). GLP-1 reseptör agonistlerinin SGLT-2 inhibitörleri ile kombinasyonunu değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (24,25).

GLP-1 reseptör agonistleri ile insülinler kombine edilebilir. Bazal insülin ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında, plaseboya kıyasla GLP-1 reseptör agonistlerini kullanan hastalarda düşük insülin dozlarında hedef glisemik değerlere

ulaşılmış, daha düşük hipoglisemi olayı ve daha yüksek gastrointestinal yan etkiler gözlenmiştir (26-28).

GLP-1 reseptör agonistleri kullanan hastalarda hipoglisemi riski düşüktür. Bunun yanında GLP-1 agonistleri ile hipoglisemiye neden olabilecek diyabet ilaçları (bazal insülin, sülfonilüre, meglitinidler vb) ile birlikte verildiğinde hipoglisemik olaylar meydana gelebilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR 15 ila 29 mL/dk/1.73 m²) çoğu GLP-1 reseptör agonisti ile sınırlı deneyim mevcuttur (27,29,30).

Uzun etkili ajanlar liraglutid, dulaglutid ve semaglutid çalışmalarında, hafif (eGFR 60 ila 89 mL/dk/1.73 m²) ile orta (eGFR 30 ila 59 mL/dk/1.73 m²) veya orta ile şiddetli böbrek yetmezliğinin varlığı tedavi sonuçlarını etkilememiştir (27,31-37). Bu ajanlar böbrekler tarafından uzaklaştırılmaz ve bozulmuş böbrek fonksiyonu ile doz azaltılması gerekmemektedir (27,38,39). Kronik böbrek yetmezliği evre 4'te kullanılabilirler ancak akut böbrek hasarı riskini azaltmak için böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, bulantı veya dehidratasyon bulgusu saptanması halinde ilacın kesilmesi önerilmektedir.

Kısa etkili ajanlardan liksisenatid çalışmasında, hafif veya orta böbrek yetmezliğinin olması tedavi sonuçlarını etkilememiştir (58). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı 15 ila 29 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanıma dair çok az veri vardır. Liksisenatidin böbrekler tarafından elimine edildiği bilinmektedir ve bu hastalarda nefropati riski artar (41). Ekzenatid, eGFR<45 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı 30-45 mL/dk/1.73m² olan hastalarda liraglutid, dulaglutid veya semaglutid kullanılması daha uygundur. Ekzenatid, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İZLEM

Tüm tip 2 diyabetik hastalarda glisemik indeksler (hbA1c, açlık kan şekeri) ve böbrek fonksiyonları rutin olarak izlenmelidir.

Glisemik indekslerin takibi amacıyla hbA1c genellikle her 3 ile 6 ayda bir ölçülür.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla serum kreatinin düzeyi, tedavi başladıktan sonraki 4 hafta içinde ve ilaç dozunu arttırdıktan sonra 2 ile 3 ay içinde izlenmelidir. Serum kreatinin düzeyi tipik olarak tip 2 diyabetli hastaların çoğunda yıllık olarak ölçülür.

Subkutan semaglutid kullandırılan diyabetik retinopati öyküsü olan hastalar için, hgbA1c değerinde hızlı düşüşleri önlemek için dozun yavaşça titre edilmesi ve

retinopatinin ilerlemesini saptamak için de 6 ay içinde retina taraması yapılması önerilir.

GLP-1 reseptör agonistleri kullanan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülür. Bununla birlikte herhangi bir GLP-1 reseptör agonistine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan bir kişinin tedavisinde diğer diyabetik ajanların kullanılması önerilmektedir.

KLİNİK SONUÇLAR

GLİSEMİK ETKİNLİK

Kısa etkili gluakgon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri (ekzenatid ve liksisenatid) kısa ömürlü GLP-1 reseptör aktivasyonu sağlar. Postprandiyal hiperglisemi ve mide boşalması üzerinde daha belirgin bir etkiye ve açlık glukozu üzerinde daha düşük etkiye sahip olma eğilimindedir (43,44). Uzun etkili ajanlar (liraglutid, semaglutid) önerildikleri dozlarda kullanılmaları halinde sürekli olarak GLP-1 reseptörlerini aktive ederler. Kısa etkili GLP-1 reseptör agonistleri ile karşılaştırıldığında, uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri, açlık glukozu üzerinde daha belirgin bir etkiye ve mide boşalması ile tokluk glukozu üzerinde daha düşük etki etki göstermektedir (42).

Tüm GLP-1 reseptör agonistleri hbA1c'yi düşürmede oldukça etkilidir. Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 reseptör agonistlerini plasebo veya başka bir GLP-1 reseptör agonisti ile karşılaştıran 34 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, tip 2 diyabetli hastalarda ve oral ajanlar üzerinde suboptimal kontrol (tipik olarak metformin), tüm GLP-1 reseptör agonistleri plaseboya kıyasla hbA1c'yi düşürmüştür (44,45).

Genellikle kısa süreli (26 haftalık), ilaç firması tarafından desteklenen çalışmaların meta-analizlerinde, başlangıç hbA1c seviyeleri yüzde 8-8,5 olan hastalarda GLP-1 reseptör agonisti tedavisi, karşılaştırılan ajanlara (sitagliptin, pioglitazon, ekzenatid, bazal insülin glarjin) kıyasla hbA1c'yi daha fazla düşürmüştür (45,46).

GLP-1 reseptör agonistinin bazal insülin ile glisemik etkinliğini karşılaştıran çalışmaların bir meta-analizinde, bazal insüline kıyasla günde 2 kez liraglutid veya ekzenatid ile hbA1c'deki düzeyini düşürmek açısından bir fark bulunamamıştır (47). Ekzenatid ve dulaglutid bazal insüline kıyasla hbA1c'yi daha fazla düşürmüş ve enjektabl semaglutide insülin glargine göre hbA1c'yi %0.8 daha fazla düşürmüştür (48).

Çift etkili GLP-1 ve GIP reseptör agonisti tirzepatid, dual etkili bir ajandır. Her iki ajanın tel başına kullanımıyla karşılaştırıldığında dikkate değer bir glisemik etkinlik göstermiştir (49).

KİLO KAYBI

GLP-1 resptör agonisti bazlı tedavilerde kilo kaybı sık görülür (45,46,50-52). Kilo kaybı kısmen GLP-1'in yavaşlamış mide boşalması üzerindeki etkilerine ve bunların iyi bilinen bulantı ve kusma gibi yan etkilerine bağlı olabilir. Bununla birlikte, özellikle uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri ile belirginleşen yavaşlamış mide boşalması beyindeki iştah merkezleri üzerindeki etkileri yoluyla tokluk hissini oluşturduğu bilinmektedir (53,54).

Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri (albiglutid, dulaglutid, ekzenatid, liraglutid, liksisenatid ve taspoglutid) ile plasebo veya başka bir GLP-1 reseptör agonisti ile karşılaştıran 34 çalışmanın meta-analizinde tüm onaylı GLP-1 reseptör agonistleri plaseboya kıyasla tek tek ajanlar arasında çok az fark ile vücut ağırlığını azaltmıştır (44).

Tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybını değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış çalışmalarda liraglutid ve semaglutid, plaseboya kıyasla vücut ağırlığını azaltmıştır (51,52,55). Bu çalışmalarda GLP-1 reseptör agonisti ile tedavi, daha iyi glisemik kontrol, oral hipoglisemik ajanların kullanımında azalma ve sistolik kan basıncında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Bugüne kadar yapılan kardiyovasküler çalışmalar, çalışmaların kısa sürede tamamlanması amacıyla çok yüksek riskli popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, düşük riskli kardiyovasküler güvenliği veya olası faydalar konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

Tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında aşağıda verilen GLP-1 reseptör agonistleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı sonuçlarında azalma olmuştur.

- Liraglutid (34)
- Semaglutid, haftada tek doz (32)
- Dulaglutid (33)
- Albiglutid(piyasadan çekilmiştir) (56)
- Efpeglenatid (57)

Liksisenatid, haftada bir ekzenatid veya oral semaglutid, kardiyovasküler hastalık sonuçlarını arttırmamış veya azaltmamıştır (58,59). Şimdiye kadar yürütülen çalışmalarda kardiyovasküler hastalık sonuçlarındaki farklılıklar, mevcut ajanların farmakokinetik veya glukoz düşürücü etkinleri veya çalışmada hasta seçimi ile çalışma tasarımındaki farklılıklarla ilişkili olabilir (60,61).

Lidarglutidin, diyabetli ve aşikar kalp yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliği sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (62). GLP-1 reseptör agonistini diyabetli ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde plasebo ile karşılaştıran çalışmaların bir meta-analizinde, GLP-1 reseptör agonistleri hastaneye yatış riskini azaltmamıştır (63).

Diyabetli ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde GLP-1 reseptör agonistini (likisenatid, haftada bir kez ekzenatid, albiglutid, liraglutid, semaglutid) plasebo ile karşılaştıran çalışmaların bir meta-analizinde, GLP-1 reseptör agonistleri kardiyovasküler riski azaltmıştır (63).

MİKROVASKÜLER SONUÇLAR

GLP-1 reseptör agonistleri alan hastalarda mikrovasküler hastalığı primer sonuç olarak değerlendiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır (64). Kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek risk altında olan hastalarda kardiyovasküler sonuçları değerlendirmek için tasarlanan çalışmalarda liraglutid, semaglutid, dulaglutid ve efpeglenatid nefropati sonuçlarını azaltırken, enjektabl semaglutid ile retinopati sonuçlarında bir artış tespit edilmiştir. Orta ile şiddetli kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda glisemik kontrolü değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışmada, duaglutid böbrek hastalığının ilerlemesini azaltmıştır.

Tip 2 diyabetli ve en az 1 eşlik eden kardiyovasküler hastalık durumu olan 9340 hastanın incelendiği ve ortalama takip süresi 3.8 yıl olan LEADER çalışmasında liraglutid kullanan hastalarda son dönem böbrek hastalığı veya böbrek hatalığına bağlı ölüm oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (31).

Aşikar kardiyovasküler kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği olan veya en az 1 kardiyovasküler risk faktörü olan ≥ 60 yaşında 3297 hastanın ortalama 2 yıl süreyle takip edildiği çalışmada subkutan semaglutid kullanan hasta grubunda diyabetik retinopati komplikasyonlarının daha yüksek saptanmıştır. Semaglutid kullanan hastalarda plasebo grubuna kıyasla %1.3'e karşı %3 saptanmıştır (32). Ancak oral semaglutid alan hastalarda retinopatide artış gözlenmemiştir (plasebo grubuna kıyasla %7.1'e karşı %6.3) (65).

Tip 2 diyabetli ve miyokard enfarktüsü veya son 180 gün içinde stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatırılan 6068 hastanın ortalama 25 ay takip edildiği

liksisenatid çalışmasında, idrar albümin/kreatinin oranındaki değişiklikler incelenmiştir(59). Orandaki değişim yüzdesi, liksisenatid ile plaseboya kıyasla ilaç grubunda biraz daha iyi olsa da başlangıçta ve takipte ortalama değerler iki grupta benzerdi.

9901 diyabetli hastanın ortalama 5.4 yıl takip edilen ve kardiyovasküler hastalık tanısı olan veya riski yüksek olan dulaglutidin kullanıldığı REWIND çalışmasında, tedavi grubunda klinik mikrovasküler olaylar daha az saptanmıştır (36).

Efpeglatanid kullanılan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık veya kronik böbrek hastalığı olan 4076 hastanın alındığı çalışmada haftalık subkutan efpeglatanid ile plasebo grupları kıyaslandı (25). Ortalama 1.8 yıllık ortalama takip süresinden sonra, efpeglatanid grubunda sekonder sonlanım noktası (böbrek fonksiyonunda veya makroalbüminüri düşüşünden oluşan bileşik etki) daha düşük saptanmıştır.

Bu çalışmaların özgün olarak tasarlanmamış olması ve kısa takip süreli çalışmalar olduğunu vurgulamak gereklidir. GLP-1 reseptör agonistlerinin mikrovasküler etkilerini daha iyi anlamak için, birincil mikrovasküler sonuçları olan ve yüksek kardiyovasküler risk altında olmayan hastalarda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

GLP-1 reseptör agonistleri, diyabetli ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde genel ölüm oranını düşürüyor gibi görünmektedir. Örneğin; diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan GLP-1 reseptör agonistlerini plasebo ile karşılaştıran 7 çalışmanın meta-analizinde GLP-1 reseptör agonistleri tüm nedenlere bağlı mortalite riskini azaltmıştır (%68'e karşı %60) (66).

YAN ETKİLER

GLP-1 reseptör agonistlerinin uzun vadeli güvenliği, klinik çalışmaların çoğu 4 yıldan kısa olduğu için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

GASTROİNTESTİNAL

GLP-1 bazlı tedavilerin yan etkileri ağırlıklı olarak özellikle bulantı, kusma ve ishaldir (67). Çalışmalarda hastaların %10-50'sinde ortaya çıkmaktadır. 236 adet çalışmanın meta-analizinde oral ajanlarla karşılaştırıldığında GLP-1 reseptör agonistleri, tedavinin kesilmesine yol açan daha önemli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (68).

Mide bulantısı, haftada bir kez ekzenatid kullanan hastalarda en sık görülen yan etkidir. Haftalık ekzenatid kullanımı ile ilişkili gastrointestinal yan etkiler tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/min/1.73 m² olan hastalarda sık görülebilir (43).

Subkutan ve oral semaglutid da gastrointestinal yan etkilerle ilişkilidir. Sitagliptin ile semaglutidin kıyaslandığı bir çalışmada, bulantı, kusma ve diyare sıklığı semaglutid kullanan hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (69). Tirzepatid ile semaglutidin karşılaştırıldığı bir çalışmada gastrointestinal yan etkiler iki grupta da benzer bulunmuştur (70). Bulantı, tedavi süresi ile azaltılabilir ve doz titrasyonu ile azaltılabilir.

PANKREAS

GLP-1 reseptör agonist tedavisi ile ilişkili olarak akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (70-73). Nedensel bir ilişki olup olmadığını anlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. İnatçı ve şiddetli karın ağrısı olan hastalarda pankreatit gelişmiş olabileceği düşünülmeli ve bu hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri kesilmelidir. Pankreatit doğrulanırsa bu hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri tekrar başlanmamalıdır. Bunun yanında pankreatit öyküsü olan hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri başlanmamalıdır.

Hasta veri tabanı verilerinden elde edilen önemli bir çalışmada GLP-1 tabanlı tedavi (sitagliptin ve ekzenatid) ile tedavi, akut pankreatit için hastaneye yarış riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (71,73). Bunun yanında, retrospektif kohort çalışmaları ve randomize çalışmaların meta-analizleri artmış bir risk tespit edilmemiştir.

Bazı çalışmalarda, GLP-1 reseptör agonistleri kullanımı ile genellikle normal aralıkta kalsa da pankreas enzimlerinde artmaktadır (22,77). Başka bir analizde amilaz ve lipaz düzeyleri liraglutid ve plasebo gruplarında normalin üst limitinde bulunmuştur (sırasıyla lipaz için %51 ve %52; lipaz için %29 ve %23) (78). Bu yükseliş miktarları akut pankreatit riskini tahmin etmede yetersiz kabul edilmiştir. Akut pankreatitin tanısı sadece pankres enzimlerindeki yükseliş ile konulmamalıdır.

Bazı vaka olgusu bildirimlerinde ekzenatid kullanımı ile subklinik pankreatik inflamasyon, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümörleri riskinde artış bildirilmiştir (73,79-81). Az sayıda bildirim olsa da Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi GLP-1 bazlı tedavilerse artmış pankreas kanseri arasında yeterli kanıt oluşmadığı düşüncesindedir (82-83). Ancak pankreas ilişkili komplikasyon birimleri devam etmektedir (82,84,85).

SAFRA KESESİ VE BİLİYER HASTALIKLAR

GLP-1 reseptör agonistleri, artmış koledokolitiazis ve kolesistiti içeren biliyer hastalıklar ve safra kesesi hastalıkları riski ile ilişkilendirilmiştir. 76 çalışmayı içeren bir meta-analizde, GLP-1 reseptör agonisti kullanan hastalarda safra kesesi veya biliyer hastalıkların riskinin arttığını göstermektedir (86). GLP-1 reseptör

agonistlerinin uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı biliyer ve safra kesesi ilişkili komplikasyon riskini arttırmaktadır. GLP-1 reseptör agonisti kullanımı ilişkili akut kolesistit risk artışı postmarketing verileriyle desteklenmektedir (87).

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Semaglutid, liraglutid, dulaglutid, ekzenatid ve liksisenatid içeren GLP-1 reseptör agonistleri ile ilişkili anjiyoödem ve anafilaksi vakaları nadiren bildirilmiştir (88-90). Bir vaka raporunda hem ekzenatid hem de liksisenatid'e aşırı duyarlılık reaksiyonları olan bir hastada liraglutid'e reaksiyon göstermemiştir (91). Bu durum da immünojenitesinin ajanlar arasındaki değişiklik gösterdiğini düşündürmektedir (87). Haliyle herhangi bir GLP-1 reseptör agonistine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan bir kişide genellikle alternatif bir glukoz düşürücü ajan kullanımı gerekmektedir.

İnsülin uygulamasını haftada bir kez GLP-1 reseptör agonistleriyle karşılaştıran çalışmalarda, GLP-1 reseptör agonistleri ile ilişkili lokal bölge reaksiyonları, özellikle haftada bir kez albiglutid ve ekzenatid ile karşılaştırıldığında insülin kullanan hastalarda daha düşük saptanmıştır (92,93). Haftada bir kez ekzenatid ile tespit edilen reaksiyonlar subkutan nodüller, apse, selülit ve nekrozdur (94).

GLP-1 reseptör agonistlerine karşı antikorlar gelişebilir. Hastaların çoğunda antikor titresi zamanla azalır ve glisemik kontrolü etkilemez. Bununla birlikte, bazı hastalarda glisemik yanıtı zayıflatabilecek düzeyde yüksek titrelerde antikorlar geliştirir (95). 17 çalışmanın meta-analizinde, albiglutid grubunda GLP-1' karşı antikorları olan hastaların oranı plaseboya kıyasla daha yüksek saptanmıştır (49). Ek olarak, hastaların yüzde 50'sine kadarı glisemik kontrol veya güvenlik parametreleriyle hiçbir ilişkisi olmayan düşük seviyelerde anti-ekzenatid antikorları geliştirmiştir.

RENAL

Ekzenatid kullanan hastalarda tipik olarak dehidratasyona bağlı ciddi gastrointestinal yan etkiler sonucunda akut böbrek yetmezliği veya böbrek yetmezliği vaka bildirimleri olmuştur (96-99). Dört hastanın bildirildiği bir raporda ekzenatid başlanması ile akut böbrek yetmezliği tanısı alan hastalarda 2-9 arasındaki süre içinde geliştiği raporlanmıştır (100). Dört hastanın tümü bulantı, kusma ve/veya sıvı alımında azalma ile başvurmuş ve hepsi böbrek fonksiyonlarındaki düşüşe katkıda bulunabilecek anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve diüretikler alıyordu. Hastaların hiç biri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) almıyordu. Ekzenatidin dozunun azaltılması veya kesilmesinden sonra, dört hastanın üçünde böbrek fonksiyonunun iyileşmesi tamamlanmamıştır. Bir hastada böbrek

biyopsisi, orta ile şiddetli interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve erken diyabetik nefropati ile birlikte iskemik glomerül bulguları göstermiştir. Bu bulgular ile ekzenatid arasındaki ilişki belirlenemiştir.

Diğer GLP-1 reseptör agonistlerini aldıktan sonra akut böbrek hasarı nadiren bildirilmiştir (96,97,100). Şiddetli gastrointestinal yan etkileri olan hastalarda böbrek fonksiyoları monitörize edilmelidir (96,97).

HEMATOLOJİK

Vaka raporlarında ekzenatid, yalnızca ekzenatid mevcut olduğunda trombositlerle reaksiyona giren immünglobülin g(IgG) antikorunun saptanmasıyla ilaca bağlı immün trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir (101). Ekzenatid kullanımı ile ciddi kanamalar meydana gelebilir. Kanama durumunda ekzenatid derhal kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. Bunun yanında uzun etki süresi nedeniyle (ortalama 2 hafta) ekzenatidin kesilmesinden sonra uzamış trombositopeni meydana gelebilir (102). Ekzenatid prospektüsünde kanama uyarısı bulunabilir ancak trombosit sayılarının rutin olarak izlenmesi önerilmemektedir.

DİĞER

Hayvan çalışmalarında liraglutid ve dulaglutid, iyi ve kötü huylu tiroid C hücreleri tümörleri ile ilişkilendirilmiştir (103,104). Ek olarak ekzenatid ve liraglutide maruz kalan sıçanlarda ve farelerde kalsitonin salınımının uyarıldığı tespit edilmiştir (104,105). Bu etkiye GLP-1 reseptörü aracılık etmektedir (104).

İnsanlarda herhangi bir etki olup olmadığı açık değildir çünkü insanlarda sıçanlardan çok daha az C hücresi bulunmaktadır ve insan C hücrelerinde GLP-1 reseptörünün ekspresyonu çok düşük düzeydedir (104). Kısa süreli insan çalışmalarında kalsitonin seviyelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır ancak medüller tiroid kanserinin gelişmesi yıllar alabilir ve düşük prevalansı herhangi bir risk verisinin tespitini zorlaştırmaktadır (104,106). Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin ve mimetiklerin insanlarda tiroid C hücreleri üzerindeki potansiyel etkisinin açıklanması daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu tür veriler elde edilene kadar liraglutid, haftada tek doz ekzenatid ve semaglutid (oral/enjektabl), hastanın kendi öyküsü veya aile öyküsünde medüller tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazi 2A veya 2B öyküsü olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (107,108).

Kaynakça

1. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76:1739.
2. Wang W, Liu H, Xiao S, et al. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8:727.
3. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63:9.
4. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 Suppl 3:5.
5. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155:1280.
6. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273:E981.
7. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36:741.
8. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2:101.
9. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50:609.
10. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 2013; 56:965.
11. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54:10.
12. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999; 48:2358.
13. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, et al. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002; 143:3152.

14. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulintropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes* 2011; 60:3103.
15. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46:798.
16. Ferrannini E. Tirzepatide as an Insulin Sensitizer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107:e1752.
17. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020; 5.
18. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45:S125.
20. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Regul Pept* 2008; 151:123.
21. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes Metab* 2017; 43:430.
22. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12:2042018821997320.
23. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46:100.
24. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384:1349.
25. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, et al. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:200.
26. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5:165.

27. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2228.
28. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:898.
29. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:605.
30. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385:2057.
31. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1063.
32. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014; 46:406.
33. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57:1571.
34. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839.
35. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.
36. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
38. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract* 2011; 17:345.
39. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:222.

40. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:515.
41. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:1.
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228.
43. Guja C, Frías JP, Suchower L, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly in Participants with Type 2 Diabetes and Stage 2/3 Chronic Kidney Disease. *Diabetes Ther* 2020; 11:1467.
44. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394:39.
45. US Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: Safety Information - Byetta (exenatide) - Renal Failure. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm (Erişim tarihi 2 Aralık 2009).
46. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:642.
47. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 2015; 38:1263.
48. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:355.
49. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006423.
50. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:143.
51. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:1811.

52. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:534.
53. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344:d7771.
54. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:687.
55. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43:1085.
56. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46:101102.
57. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:356.
58. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:1381.
59. Umapathysivam MM, Lee MY, Jones KL, et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of the glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. *Diabetes* 2014; 63:785.
60. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397:971.
61. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387:1075.
62. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392:1519.
63. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
64. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people

with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10:CD013650.

65. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:776.

66. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10:CD013650.

67. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther* 2021; 12:143.

68. Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54:933.

69. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:1466.

70. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503.

71. US Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: Safety Information - Byetta (exenatide) October 2007 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150839.htm> (Erişim tarihi 18 Ekim 2007).

72. US Food and Drug Administration. Postmarket drug safety information for patients and providers. Information for healthcare professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 8/2008update <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm> (Erişim tarihi 8 Eylül 2008).

73. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141:150.

74. Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173:534.

75. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:2349.

76. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:559.
77. Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, et al. Assessment of Pancreas Safety in the Development Program of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide. *Diabetes Care* 2017; 40:647.
78. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40:966.
79. Halfdanarson TR, Pannala R. Incretins and risk of neoplasia. *BMJ* 2013; 346:f3750.
80. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346:f3680.
81. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62:2595.
82. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Erişim tarihi 2 Ağustos 20013).
83. <http://www.medscape.com/viewarticle/808830> (Erişim tarihi 2 Ağustos 2013).
84. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370:794.
85. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm> (Erişim tarihi 14 Haziran 2013).
86. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2022; 182:513.
87. Woronow D, Chamberlain C, Niak A, et al. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med* 2022; 182:1104.
88. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209637s008lbl.pdf (Erişim tarihi 23 Nisan 2021).
89. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125469s007s008lbl.pdf (Erişim tarihi 23 Nisan 2021).
90. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf (Erişim tarihi 23 Nisan 2021).

91. Shamriz O, NaserEddin A, Mosenzon O, et al. Allergic Reaction to Exenatide and Lixisenatide but Not to Liraglutide: Unveiling Anaphylaxis to Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Diabetes Care* 2019; 42:e141.
92. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014; 37:2317.
93. Weissman PN, Carr MC, Ye J, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia* 2014; 57:2475.
94. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022200s012s013lbl.pdf (Erişim tarihi 6 Haziran 2014).
95. http://documents.byetta.com/Byetta_PI.pdf (Erişim tarihi 7 Haziran 20114).
96. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45 Suppl 1:43.
97. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* 2013; 4:190.
98. Johansen OE, Whitfield R. Exenatide may aggravate moderate diabetic renal impairment: a case report. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:568.
99. López-Ruiz A, del Peso-Gilsanz C, Meoro-Avilés A, et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci* 2010; 32:559.
100. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care* 2009; 32:e22.
101. Vallatharasu Y, Hayashi-Tanner Y, Polewski PJ, et al. Severe, prolonged thrombocytopenia in a patient sensitive to exenatide. *Am J Hematol* 2019; 94:E78.
102. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021773s043lbl.pdf (Accessed on March 05, 2020).
103. US Food and Drug Administration. FDA briefing materials - Liraglutide (April 2009) www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-01-FDA.pdf (Accessed on December 07, 2009).
104. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151:1473.

105. Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, et al. GLP-1 receptor agonists and the thyroid: C-cell effects in mice are mediated via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation. *Endocrinology* 2012; 153:1538.
106. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375:2234.
107. US Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Victoza (liraglutide) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm> (Accessed on February 03, 2010).
108. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (Erişim tarihi 2 şubat 2012).

Diabetes Mellitus Tedavisinde Sodyum Glukoz Ko-Transporter İnhibitörlerinin Kullanımı

Hamit YILDIZ¹

Deniz YILDIZ PEHLİVAN²

1. GİRİŞ

Çocuk ve yetişkinlerde sık görülen kronik hastalıklardan biri olan diabetes mellitus, uzun dönemde ortaya çıkabilecek makro ve mikro komplikasyonları neden ile önemli bir halk sağlığı problemini oluşturmaktadır(1). Tip 2 diabetes mellitus, pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamaması veya salgılanan insülinin yeterli derecede kullanılmaması nedeniyle kan şekerinin yükselmesi durumudur. Diyabetin dünya çapında 537 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir(2). 2016-2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada tip 2 diabetes mellitus prevalansı yüzde 8,5 olarak tespit edilmiştir (3). Hastalıkları kontrol ve önleme merkezi diyabet gözetim sistemi verilerine göre 2022 yılında yetişkinlerin yaklaşık yüzde 11,3'ünde tanımlanmış diyabet tanısı bildirilmiştir (3-5)

Tip 2 diabetes mellitus, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile karakterizedir. Tanımlanmış diyabet tanı kriterleri, hastalığın altında yatan nedenlerden bağımsız sadece yüksek glisemi ölçümlerine dayanmasına rağmen, tip 2 diyabet, kusurlu insülin sekresyonu ve insülin etkisinin (insülin direnci) farklı oranlarda katkı gösterdiği kompleks bir hastalıktır. İnsülin direnci, inflamasyon, lipoprotein anormallikleri, hipertansiyon ve bir çok diğer metabolik anormallikler dahil olmak üzere tip 2 diyabetteki diğer anormalliklerin oluşumuna önemli bir rol oynayabilir. Tip 2 diyabetin patogenezi çok faktörlüdür(6). Hastalar tipik olarak değişen derecelerde insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozukluk (beta hücre disfonksiyonu) kombinasyonuna bağlı hiperglisemik bulgular ile başvururlar. Klinik ortamda yapılan rutin ölçünlerde de bu değerler için testler genellikle yapılmaz. İnsülin direncinin altında yatan nedenler, geleneksel olarak yaşlanma ve genetik faktörlerin yanında aşırı yemek yemek, hareketsiz yaşam tarzı ve aşırı kilo ve obezite gibi çevresel faktörler olarak tanımlanmıştır. İnsülin sekresyonunda bozulma, genellikle altta yatan genetik bir sebepten kaynaklanan bir diğer mekanizmadır. Bunun yanında hiperglisemi pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini şiddetlendirebilir ve bu da metabolik

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye, e-mail: drhyildiz@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7858-5123

² Dr., Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-mail: diyet.dc@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8127-2208

durumun kötüleşmesine neden olan bir hiperglisemi kısır döngüsüne yol açabilmektedir(7-8). Tip 2 diyabete genellikle hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliseritler ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL] kolesterol) ve merkezi obezite gibi diğer durumlar eşlik eder. Bu klinik durum kümesine metabolik sendrom denir (9). İnsülin direnci bu anormalliklerin oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Artan serbest yağ asidi seviyeleri, yağdan gelen inflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörlerin tümü, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve bunların kardiyovasküler komplikasyonlarının patogeneğinde yer almıştır(10) Çok sayıda ilaç glukoz toleransını bozabilir; insülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glukoz üretimini artırarak veya insülinin etkisine direnç oluşturarak hareket edebilmektedir. Bu etkiye neden olabilecek ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar, glukokortikoidler, beta blokerler, tiazid diüretikler, nikotinik asit, statinler gibi çeşitli antihipertansif ilaç sınıfları, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri, tedavi için kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleridir. Prostat kanseri, [takrolimus](#), [sirolimus](#) ve [siklosporin](#) öncelikle transplant reddini önlemek için kullanılır ve bazı atipik antipsikotik ajanlardır (11-12). Tip 2 diyabet için mevcut tedaviler, insülin mevcudiyetini artırmaya (doğrudan insülin uygulaması yoluyla veya insülin salgılanmasını destekleyen maddeler yoluyla), insüline duyarlılığı iyileştirmeye, karbonhidratın gastrointestinal sistemden verilmesini ve emilimini geciktirmeye veya idrarla glukoz atılımını artırmaya odaklanmıştır. Sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri, idrarla glukoz atılımını artırarak kan glukozunu düşürür.

Tip 2 diabetes mellitus için mevcut tedaviler, insülin miktarını arttırmak (direkt insülin uygulaması veya insülin salgılanmasını arttıran ilaçlar), insüline duyarlılığı artırma, karbonhidratın gastrointestinal sistemden alınması ve emilimini azaltan/geciktiren veya glukozun idrarla vücuttan uzaklaştırılmasının sağlanmasına prensiplerine dayanmaktadır. Sodyum-glukoz kotransporter inhibitörleri, idrarla glukoz atılımını arttırarak kan glukozunu düşürmeyi hedeflemektedir.

Bu yazıda tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipergliseminin tedavisi için SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizması ve tedavi açısından faydası gözden geçirilmektedir. Tip 2 diyabetli erişkinlerde hipergliseminin ilk yönetimi, kalıcı hiperglisemi tedavisi için ilaç seçiminde rol oynayan faktörler ve diyabetik böbrek hastalığının tedavisi için SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ve kalp yetmezliğinin üzerindeki olumlu etkileri ele alınmıştır.

2. ETKİ MEKANİZMASI

SGLT2, böbreklerin proksimal tübülünde bulunan ve böbreklerin bowman kapsülü içinde oluşan ultrafiltrattaki glukoz yükünün yaklaşık %90'ının vücuda

tekrar emilmesini sağlayan bir proteindir. SGLT2 inhibitörleri, glukozun böbreklerden atılımını artırır ve böylece tip 2 diyabetli hastalarda yükselmiş kan glukoz seviyelerini önemli ölçüde düşürür. Kan şekeri ve glikolize hemoglobin (hgbA1C) seviyelerini düşürme özelliği, idrarla uzaklaştırılan glukoz miktarında artışa ve dolayısıyla ozmotik diürece neden olmaktadır.

SGLT2 inhibitörleri, insülin düzeyinden bağımsız olarak böbreklerden filtre edilmiş glukozun yeniden geri emilimini azaltarak serum glukoz piklerini önlemektedir. Bu nedenle, hipoglisemiye neden olan diğer tedavileri almayan hastalarda genellikle hipoglisemiye neden olmamaktadırlar. SGLT2 inhibitörleri, ozmotik diüretik etki ve glukozüri sayesinde hem kan basıncını hem de vücut ağırlığını düşürmektedirler.

3.İLAÇLARIN KULLANIMI İÇİN ÖNERİLEN YAKLAŞIM

HASTA SEÇİMİ

SGLT2 inhibitörleri, tip 2 diyabetikli hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak kabul edilmez. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda başlangıç tedavisi yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, egzersiz ve kontraendikasyon yoksa metformin ile başlanmalıdır.

Kardiyorenal komorbiditeleri olan hastalarda, birçok SGLT2 inhibitörü, kardiyorenal sonuçlar için olumlu etkiler göstermiştir. Ayrıca SGLT2 inhibitörleri glukoz düşürücü etkide orta düzeyde etkili olup, maliyeti yüksektir ve uzun süreli kullanımına bağlı glukozürik etkinin güvenlik verileri henüz bulunmamaktadır. Bu gruptaki tüm ilaçların ileri kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetiklerde yeterince etkisi olduğuna dair yeterli çalışma henüz yayınlanmamıştır. Monoterapi ile amaçlanan hedef glisemik değerlere ulaşamayan hastalarda kombinasyon tedavisinde bu faktörlerin tümü dikkate alınmalıdır.

- SGLT2 inhibitörlerinin aşağıda belirtilen durumlarda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Plasebo kontrollü klinik çalışmalar)(13-17).
- Metformin ve yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan hastalarda kullanımı
- Metformin ve yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamayan kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan hastalarda kullanımı

- Metformin ve insülin kombinasyonu herhangi bir nedenle kullanılmıyorsa, dual oral antidiyabetik kullanımına rağmen hedef değerlere ulaşılamayan hastalarda üçüncü basamak ajan olarak kullanımı
- Metformin ve insülin tedavisinde glisemik hedeflere ulaşılamayan, glukagon benzeri peptid 2 (GLP-1) reseptör agonistlerinin kontraendike olduğu ve insülin dozunun arttırılması kilo alımına yol açacağı hastalarda üçüncü basamak ajan olarak kullanımı
- Metformin üzerinde yetersiz glisemik kontrolü olan, enjeksiyon tedavisini düşürmek istemeyen veya düşüremeyen ve kilo alımı ve hipoglisemi riskinin önemli bir sorun olduğu hastalarda ikinci bir ajan olarak kullanımı

Tedaviye verilen ilk yanıtta bağımsız olarak, tip 2 diyabetli hastaların çoğunun doğal seyri sırasında kan glukoz konsantrasyonlarına kademeli olarak artış meydana gelmektedir. Bu nedenle, çoğu hasta ek tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Farklı kombinasyon tedavilerinin uzun vadeli faydaları ve riskleri tam olarak bilinmemektedir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite üzerindeki etkiler gibi önemli klinik sonuçları olan yüksek kaliteli, birebir ilaç karşılaştırma çalışmaları çok az sayıda bulunmaktadır(18). Bu bağlamda tedavi seçimi hasta özelliklerine, tercihlerine ve maliyetlerine göre kişiselleştirilmelidir.

KONTRAENDİKASYONLAR VE ÖNLEMLER

SGLT2 inhibitörleri, özellikle aşağıdaki hastalarda hiperglisemi tedavisi için kullanılmamalıdır.

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet ve eGFR) <30 ml/dk/1.73m²
- Diyabetik ketoasidoz öyküsü

SGLT2 inhibitörlerinin ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda glisemik kontrol üzerindeki olumlu etkileri sınırlıdır ve hiperglisemi tedavisi için, SGLT2 inhibitörlerinin belirtilen güvenlik aralığında kullanımı gerekmektedir. Bununla birlikte eGFR) >30 ml/dk/1.73 olan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımları son dönem böbrek yetmezliğine kadar nefroprotektif etkinlik göstermektedir.

Bu ilaçları kullanırken artan risk nedeniyle aşağıdaki durumlara sahip hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır.

- Sık görülen bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları veya genitoüriner enfeksiyonlar
- Düşük kemik mineral yoğunluğu ve yüksek kırık ve düşme riski
- Ayak ülserasyonu (ör:nöropati, ayak deformitesi, vasküler hastalık ve/veya önceki ayak ülseri öyküsü)
- Diyabetik ketoasidoza yatkınlık yaratan faktörler (Kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus, pankreas yetmezliği, ilaç veya alkol kötüye kullanım bozukluğu, ketojenik diyet)

SGLT2 inhibitörleri kullanımı sırasında osmotik diüreze bağlı olarak hafif derecede dehidratasyon gelişebileceğinden, akut böbrek hasarına yatkınlık oluşturan diğer ilaçlarla (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri) ile dikkatli kullanılmalıdır.

TEDAVİ SEÇİMİ

Yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile ilk tedaviyi başaramayan hastalar için bir çok farklı medikal ajan bulunmaktadır. Kombinasyon tedavisi için belirli bir ilaç sınıfının seçiminde yer alan faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bir SGLT2 inhibitörü kullanmaya karar verildiğinde dünyada kullanımda olan kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin kullanılabilecek seçeneklerdir. Bugün için ülkemizde dapagliflozin ve empagliflozin aktif olarak kullanılmaktadır.

4. KLİNİK SONUÇLAR

GLİSEMİK ETKİNLİK

SGLT2 inhibitörleri, hipsergliseminin başlangıç düzeyine bağlı olarak plaseboya kıyasla hgbA1C değerini ortalama yüzde 0.4-1.1 arasında değişen miktarlarda etkileyebilen, nispeten zayıf glukoz düşürücü ajanlardır. Monoterapi olarak ve metformin, sülfonilüreler, pioglitazon, sitagliptin ve insülin ile kombinasyon halinde çalışmalar yapılmıştır (19-27).

SGLT2 inhibitörlerini plasebo veya aktif karşılaştırmacılarla (metformin, sülfonilüre, dipaptidil peptidaz-4 inhibitörleri, insülin) karşılaştıran klinik çalışmaların meta-analizlerinde, SGLT2 inhibitörleri plaseboya kıyasla hgbA1c'yi yaklaşık yüzde 0.5 ile 0.7 oranında azalttığı gösterilmiştir (28-31).

KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Empagliflozin ve kanagliflozinin tip 2 diyabetli ve aşikar kardiyovasküler hastalıklı hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler mortalite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32,33).

Tip 2 diyabetli ve kalp yetmezliği olan hastalarda, tüm SGLT2 inhibitörlerinin faydalı etkiler gösterdiği gösterilmiştir. Üç majör kardiyovasküler hastalık çalışmasının (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) metaanalizlerinde, SGLT2 inhibitörlerinin plaseboya kıyasla majör kardiyovasküler olay riskini azalmış ve kalp yetmezliği nedeniyle kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatış oranlarını azaltmıştır (34,35) Başlıca olumsuz kardiyovasküler olaylara ilişkin bulguların aksine, metaanalizler, başlangıçta bulunan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya kalp yetmezliğinin olduğuna bakılmaksızın SGLT2 inhibitörlerinin kullanımıyla kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışta bir azalma olduğunu göstermiştir.

MİKROVASKÜLER SONUÇLAR

SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda mikrovasküler sonuçların ele alındığı çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Üç majör kardiyovasküler hastalık çalışmasının ele alındığı metaanalizde empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesinin azaldığı gösterildi ve benzer bir etki aşık arterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya kardiyovasküler hastalık için çoklu risk faktörü olan hastalarda da gözlemlendi (36).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı farklı olan bir çok çalışmada başlangıçta şiddetli böbrek hastalığı olan bireylerde SGLT2 inhibitörlerinin daha az faydalı olduğu görülmüştür. Tahmini glomerüler filtrasyon hızının $<30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir ve takipler sırasında da eGFR) $<30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ilaçların kullanımı durdurulmalıdır.

SGLT 2 inhibitörleri ile meydana gelen nefropatideki azalmanın ve ya kötüleşen bir nefropati durumunun altında yatan mekanizmalar çok faktörlüdür ancak büyük ölçüde doğrudan bir renovasküler olumsuz etki ile ilişkili olabilmektedir.

TÜM NEDENLERE BAĞLI ÖLÜM

SGLT2 inhibitörleri, aşık ar kardiyovasküler hastalık öyküsü olan diyabetli hastalarda genel ölüm oranını azaltmaktadır. Bir SGLT2 inhibitörünü diyabet ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda plasebo ile karşılaştıran 5 çalışmanın meta analizinde, SGLT2 inhibitörleri tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmıştır (1000 kişide 96'ya karşı 113; OR 0.84, %95 GA 0.74-.096) (36,37).

KİLO KAYBI

SGLT2 inhibitörleri vücut ağırlığını azaltırlar (38). İlacı kullandıkça kilo kaybının devam etmesi beklenmektedir. SGLT2 inhibitörlerini plasebo ile karşılaştıran uzun süreli çalışmaların meta analizinde, SGLT2 inhibitörleri ile vücut ağırlığında önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir (39).

5. YAN ETKİLER

GENİTOÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

Klinik çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin yan etkileri, kadınların %10-15'inde bildirilmiş ve 2-4 kat artmış vulvovajinit insidansı tespit edilmiştir (40-42). Bunun yanında, çalışmaların meta analizlerinde vulvovajinal kandidiyazis enfeksiyonlarının oranı daha yüksek raporlanmıştır(43-45). Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA), potansiyel olarak mortal seyredebilecek vaka raporları da açıklanmıştır.

- Ürosepsis ve piyelonefrit (46)
- Perinenin nekrotizan fasiiti (Fournier kangreni) (47-49)

MESANE KANSERİ

Klinik çalışmalarda, dapagliflozin kullanan hastalar arasında 10 adet mesane kanseri hastası saptandı ve bu vakaların 5 tanesi çalışmanın ilk 6 ayından meydana gelmiştir (50,51). Kronik glukozürinin üriner sistem üzerindeki etkilerine ilişkin uzun vadeli güvenlik verileri henüz bulunmamaktadır.

HİPOTANSİYON

SGLT2 inhibitörleri ozmotik diürez ve intravasküler volüm hacminde azalmaya neden olur. Diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan yaşlı hastalarda SGLT2 inhibitörleri semptomatik hipotansiyona neden olabilmektedir (52).

AKUT BÖBREK HASARI

Kanagliflozin veya dapagliflozin alan hastalarda akut böbrek hasarına ilişkin vaka raporları bulunmaktadır (53). Bildirilen olası SGLT2 inhibitörü ilişkili akut böbrek hasarı vakasının yaklaşık %50'si ilaca başlandıktan sonraki 1 ay içerisinde meydana gelmiş ve çoğu hastanın böbrek fonksiyonları ilaç kesildikten sonra düzelmiştir. Bu vaka bildirimlerinin bazı kısıtlılıkları da vardır çünkü akut böbrek hasarı gelişen bu hastaların plazma volümü, hipotansiyon durumu veya kronik böbrek hastalığı olup olmadığı bilinmemektedir.

Farklı iki kohort çalışmasında SGLT2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan vakalar analiz edilmiş ve SGLT2 inhibitörü kullanımı ile akut böbrek hasarının riskinin artmadığı tespit edilmiştir (54). Ayrıca tip 2 diyabeti ve aşikar aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi değerlendirmek için tasarlanan çalışmalarda, SGLT2 inhibitörleri artmış nefropati insidansını azaltarak renal koruyucu bir etki de ortaya koymuştur.

KEMİK KIRIĞI

Yapılan bazı çalışmalarda kanagliflozin alan hastalarda kırık insidansı daha yüksek saptanmıştır (55,56). Özellikle yaşlı bireylerde sadece 12 haftalık tedaviden sonra meydana gelen kırıklar için olası bir mekanizma, postural baş dönmesi ve düşmelerle sonuçlanan ortostatik hipotansiyondur. SGLT2 inhibitörleri ayrıca kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyebilir. 716 yaşlı hastada iki yıllık, plasebo kontrollü bir kanagliflozin çalışmasının parçası olarak kemik yoğunluğu çalışmaları yapılmış, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kanagliflozin kullanan hastalar kalça ve omurgada yoğunluk azalması geliştiğini tespit etmiştir (57,58).

Tanımlanmış hipotezlere dayanarak kırıkların yalnızca kanagliflozin kullanan hastalarda daha sık geliştiği bildirilmiş olsa da diğer SGLT2 inhibitörleri de kemik kütleini azaltabilir ve kemik kırıklarını arttırabilir. Güvenlik sonuçlarını değerlendiren çalışmaların meta analizinde dapagliflozin veya empagliflozin ile kırık riskinde artış gözlenmemiştir (59).

DİYABETİK KETOASİDOZ

SGLT2 inhibitörlerinin diyabetik ketosidozu (DKA) arttırdığı görülmektedir (60). Kanada ve İngiltere’de yapılan 350.000’den fazla hastanın incelendiği bir çalışmada 5000 diyabetik ketoasidoz olayı tespit edilmiş ve en yüksek oranlara kanagliflozin kullanan hastalarda rastlanmıştır (61). Başka çalışmalarda da tip 2 diyabetli hastalarda “öglisemik” (genellikle kan şekeri <250 mg/dl) ketoasidoz vakaları da bildirilmiştir (62-65). Bu bireylerde önemli düzeylerde hipergliseminin olmaması, sorunun hem hastalar hem de klinisyenler tarafından fark edilmesini geciktirmektedir. SGLT2 inhibitörü alan hastalarda bulantı, kusma veya halsizlik yakınmaları gelişirse serum keton düzeyleri ölçülmeli ve asidoz doğrulanır ise SGLT2 inhibitörleri kesilmelidir.

AMPUTASYON

Bazı oral ve enjektabl diyabet ajanları ile karşılaştırıldığında SGLT 2 inhibitörlerinden özellikle kanagliflozin artmış amputasyon riski ile ilişkilidir(65,66).

Tip 2 diyabeti olan ve kardiyovasküler hastalık (aşıkâr veya riski olan) hastalarda kanagliflozin ile plaseboyu karşılaştıran iki randomize çalışmada, hastalarda alt ekstremitte amputasyonları riski yaklaşık 2 kat artmıştır. En yüksek amputasyon riski periferik vasküler hastalık ve nöropatisi olan hastalarda tespit edildi.

Sekiz milyondan fazla vaka güvenlik raporunun yer aldığı bir farmakovijilans çalışmasında, 2013'ten beri SGLT2 inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili 79 alt ekstremitte amputasyonu rapor edilmiştir. Kanagliflozin, empagliflozin ve dapagliflozin ile ayak parmağı amputasyonu riskinde önemli bir artış tespit edilmiştir (67).

SGLT2 inhibitörleri, nöropati, ayak deformitesi, vasküler hastalık ve ayak ülseri öyküsü dahil olmak üzere ayak amputasyonu riski altındaki hastalara reçete edilmemelidir. SGLT2 inhibitörleri alan hastalar, ayak ülseri belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

KAYNAKÇA

5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/> (Erişim tarihi 26.10.2022)
6. IDF Diyabet Atlası 2021, 10. baskı <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Erişim tarihi 26.10.2022)).
7. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, Bao W. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study.BMJ. 2018;362:k1497. Epub 2018 Sep 4.
8. https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdiabetes%2Fdata%2Fstatistics%2Fstatistics-report.html (Erişim tarihi 26.10.2022).
9. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E . Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults: Prevalence and Trends. DiabetesCare. 2022;45(9):1994.
10. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW . Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet.2005;365(9467):1333.
11. Robertson RP . Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis.JLabClinMed.1995;125(5):560.
12. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J . Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. DiabetesCare. 2004;27(11):2597.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interimstatement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.Circulation. 2009 Oct;120(16):1640-5. Epub 2009 Oct 5.
14. De Fronzo RA,Ferrannini E . Insulin resistance. A multi faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. DiabetesCare. 1991;14(3):173.
15. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia.JAMA. 2001;286(16):1945.
16. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, et al. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. Maturitas. 2017;104:80. Epub 2017 Aug 12.
17. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.. N Engl J Med. 2020;383(15):1436. Epub 2020 Sep 24.

18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.. N Engl J Med. 2019;380(4):347. Epub 2018 Nov 10.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117. Epub 2015 Sep 17.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.. c N Engl J Med. 2017;377(7):644. Epub 2017 Jun 12.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295. Epub 2019 Apr 14.
22. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Jul;316(3):313-24.
23. Clar C, Gill JA, Court et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open. 2012;2(5) Epub 2012 Oct 18.
24. (Musso G, Gambino R, Cassader M. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Med. 2012 Jun;44(4):375-93. Epub 2011 Apr 15.)
25. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab. 2013 Apr;15(4):372-82. Epub 2013 Jan 24.
26. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23. Epub 2014 Jun 14.)
27. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691. Epub 2014 Jun 16.
28. Pratley RE, Eldor R, Raji A. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1111. Epub 2018 Jan 25.)
29. Hollander P, Liu J, Hill J. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. Diabetes Ther. 2018;9(1):193. Epub 2017 Dec 27.

30. Rosenstock J, Frias J, Páll D. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus in adequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):520. Epub 2017 Oct 2.
31. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):530. Epub 2017 Oct 23.
32. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012 Jun;44(4):375-93. Epub 2011 Apr 15.
33. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262.
34. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004619. Epub 2014 Apr 7.)
35. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications.* 2015 Nov-Dec;29(8):1295-303. Epub 2015 Jul 21.
36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117. Epub 2015 Sep 17.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644. Epub 2017 Jun 12.
38. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31. Epub 2018 Nov 10.
39. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022.

40. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31. Epub 2018 Nov 10.
41. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10:CD013650. Epub 2021 Oct 25.
42. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5) Epub 2012 Oct 18.
43. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P . Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications*. 2015 Nov-Dec;29(8):1295-303. Epub 2015 Jul 21.
44. Hollander P, Liu J, Hill J, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):193. Epub 2017 Dec 27.
45. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K . Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jul;28(7):1173-8. Epub 2012 Jun 14.
46. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D,, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013;11:43. Epub 2013 Feb 20.
47. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N . Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triplet therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5) Epub 2012 Oct 18.
48. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012 Jun;44(4):375-93. Epub 2011 Apr 15.
49. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H . Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):348. Epub 2016 Dec 19.
50. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm>

51. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm> (Erişim tarihi 26.10.2022).
52. Kumar S, Costello AJ, Colman PG . Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2017;34(11):1646.)
53. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH.Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases.*Ann Intern Med*. 2019;170(11):764. Epub 2019 May 7.
54. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm> (Erişim tarihi 26.10.2022).
55. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ . SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes.*Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:453-467. Epub 2013 Nov 27.
56. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE,, t al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82. Epub 2014 Oct 20.
57. Invokana (canagliflozin). US FDA approved product information; Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc;May2016.(Available online at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204042_s015s019lbl.pdf ((Erişim tarihi 26.10.2022).
58. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A et al. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis.*DiabetesCare*. 2017;40(11):1479. Epub 2017 Aug 21.
59. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm> (Erişim tarihi 26.10.2022).
60. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:157.
61. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm> (Erişim tarihi 26.10.2022)
62. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. Theeffects of canagliflozin, a sodium glucosco-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *CurrMedResOpin* 2016; 32:1375.
63. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidencefor a harmful effect of sodium-glucosco-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:1199.

64. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1619.
65. Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173:417.
66. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38:1687.
67. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodiumglucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016; 30:1162.
68. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376:2300.
69. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nation wide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363:k4365.
70. Chang HY, Singh S, Mansour O, et al. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1190.
71. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1531.

Kombine Torakal ve Abdominal Organ Transplantasyonlarında Anestezi

Taylan ŞAHİN¹

1. GİRİŞ

İlk kombine torakal ve abdominal organ nakli 1978`de yapılmış, kardiyotomi sonrasında kardiyojenik şoka giren bir hastaya kalp-böbrek nakli uygulanmıştır (Norman et al., 1978). Bunu 1985 yılında homozigot ailesel hiperkolesterolemili 6 yaşındaki bir kız çocuğuna kalp-karaciğer nakli yapılması takip etmiştir (Starzl et al., 1984). Sonraki yıllarda cerrahi tekniklerdeki, tıbbi bakımdaki ve immünsüpresyon protokollerindeki gelişmeler daha çok hastanın kombine organ transplantları için bekleme listelerine alınmalarını sağlamıştır (Cannon et al., 2012; Shekhtman et al., 2018). Tekli organ nakillerine kıyasla, kombine organ nakilleri halen nadirdir ve yalnızca bazı özelleşmiş nakil merkezlerinde uygulanabilirler. Yayınlanan OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) verilerine göre 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri`nde 203 kalp-böbrek nakli, 39 kalp-karaciğer nakli, 14 akciğer-karaciğer nakli yapılmıştır.

Kombine organ nakillerinin nadir yapılıyor olması kesin endikasyonları üzerinde anlaşmaya varılmasını ve bunlarla ilgili kılavuzlar oluşturulmasını zorlaştırmıştır. Kombine torakal-abdominal organ nakillerinin çoğu sekonder olarak böbrek yetmezliği geliştiren kalp nakli adaylarında yapılır. Torakal ve abdominal organları etkileyen kistik fibrozis, amiloidoz ve ailesel hiperkolesterolemi gibi nadir hastalıklar kombine nakillerin küçük bir kısmını oluşturur. Son dönemde yayınlanan UNOS (United Network for Organ Sharing) verilerine göre kombine kalp-karaciğer ve akciğer-karaciğer nakilleri yapılan hastalar ile yalnızca torakal organ nakli yapılan hastaların sağkalım oranları benzerdir. Benzer olumlu sonuçlar son dönem kalp ve böbrek yetmezliği olan hastaların kombine kalp ve böbrek nakillerinden sonra da ortaya çıkmıştır (Gill et al., 2009).

2. KOMBİNE KALP-BÖBREK NAKİLLERİ

Kalp yetmezliği ile son dönem böbrek yetmezliği birbiriyle yakın ilişkilidir ve hipertansiyon ve diyabet gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (Heywood et al., 2007). Akut dekompanze kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılmış olan hastaların verilerini inceleyen geniş bir derlemede bu hastaların en az %56`sinin glomerular

¹Dr. Öğretim Üyesi, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

filtrasyon hızının (GFH) 59 ml/dk'dan daha düşük olması olarak tanımlanan orta düzeyde renal disfonksiyonu olduğu saptanmıştır. Kalp yetmezliğinde böbrek yetmezliği gelişmesine neden olan mekanizmalar renal hipoperfüzyon, venöz konjesyon ve patolojik renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonudur (Guazzi et al., 2013). İzole kalp nakli de renal fonksiyonu kardiyopulmoner by-pass ile ilişkili inflamasyon, nefrotoksik olan serbest hemoglobine maruziyet ve perioperatif dönemde kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı olarak kötüleştirilebilir (Kebeschull et al., 2012). Bu nedenlerle kombine kalp-böbrek nakli en sık kombine abdominal-torakal organ naklidir.

Her ne kadar kalp nakli alıcıları için üzerinde konsensüse varılmış böbrek nakli kriterleri olmasa da, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği gelişmiş olan hastaların kombine nakilden fayda göreceği genel olarak kabul edilir. Ayrıca kalp nakli bekleme listesindeki hastalardan GFH değeri 30 ml/dk/1.73 m²' den düşük olanlarda izole kalp naklinin rölatif olarak kontrendike olduğu bildirilmiştir (Mehra et al., 2016). Yine kalp nakli alıcılarında yapılan başka bazı çalışmalarda da GFH 33 ml/dk/1.73 m²' den düşük olan hastaların kombine kalp-böbrek naklinden fayda göreceği gösterilmiştir (Karamlou et al., 2014). İzole böbrek naklinde idrar çıkışını indüklemek için verilen diüretikler kalp nakli yapılmış olan hastalarda hemodinamiyi bozabilirler. Bu nedenle dikkatle ve cerrahi ekibe bilgi verilerek kullanılmalıdır.

Pekçok çalışma kombine kalp-böbrek naklinden sonraki 1 ve 5 yıllık sağkalımın izole kalp naklinden sonraki sağkalım oranları ile benzer olduğunu göstermiştir (Awad et al., 2019; Groetzner et al., 2005). Ayrıca 1 yıllık organ reddi oranlarını inceleyen çalışmalarda kombine kalp-böbrek naklinde her iki organın rejeksiyon oranlarının bu organların izole nakline kıyasla belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (Castillo-Lugo & Brinker, 1999; Simpson et al., 2006).

2.1. Preoperatif dönemde dikkat edilmesi gereken hususlar

Kombine kalp-böbrek nakli için bekleme listesinde olan hastalar kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği kaynaklı hemodinamik ve metabolik bozukluklar gösterebilirler. Bu hastaların preoperatif değerlendirmesi hem bu hastalıkları, hem de hastaların komorbiditelerini kapsamalıdır. Hastanın intravasküler volüm durumunun değerlendirilmesi düşük klirensi ve hemodinamik kırılganlık nedeniyle kritiktir. Hastanın tıbbi geçmişi, diyaliz hikâyesi, periferik ödemi de içine alan fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri bu değerlendirmenin önemli parçalarıdır. Ameliyat günü yapılacak olan yatak başı kalp ultrasonogram hem intravasküler volüm, hem de kardiyak fonksiyon değerlendirmesi için faydalı olacaktır. Elektrolit

ve asit-baz imbalansı da ayrıca ele alınmalı ve elektrofizyolojik değişikliklere neden olabileceği için tedavi edilmelidir.

Pulmoner hipertansiyonun kalp yetmezliği kaynaklı böbrek yetmezliği sürecinde hızlandırıcı rol oynadığına dair hipotezler vardır. Bu nedenle kalp-böbrek nakli için bekleyen hastaların çoğunda pulmoner hipertansiyon olması beklenir. Ayrıca böbrek yetmezliği kaynaklı sıvı yüklenmesi pulmoner vasküler konjesyon yapar ve sağ ventriküler ard yükü (afterload) artırır. Bu yüzden preoperatif dönemde bir pulmoner arter kateterinin takılmasının volüm optimizasyonu için kullanılması bazı hastalar için yararlı olabilir. Volüm azaltılmasını veya metabolik bozuklukların düzeltilmesini gerektiren bazı durumlarda sürekli veno-venöz hemodiyalize cerrahiden önce başlanabilir ve bu işlem cerrahi sırasında devam ettirilebilir.

2.2. İntraoperatif yönetim

Kombine kalp-böbrek naklinde ameliyata kalp nakli ile başlanır ve böbrek ya aynı seansta nakledilir veya yoğun bakımda geçen ve 24 saatten kısa süren bir derlenme zamanından sonra aşamalı bir prosedür olarak gerçekleştirilir (Awad et al., 2019; Keschull et al., 2012). Böbrek naklinin zamanlaması hastanın hemodinamisine, böbreğin elde edilebilirliğine ve nakil merkezinin tecrübesine bağlıdır (Keschull et al., 2012). Kalp naklinden sonraki olası hemodinamik instabiliteden, kardiyopulmoner by-pass'ın inflamatuvar sekelerinden ve vazokonstriktör ilaçların yan etkilerinden renal allograftı korumak için daha çok aşamalı yaklaşım tercih edilir (Keschull et al., 2012). Ancak aşamalı prosedürlerin daha uzun soğuk iskemi süresine neden olduğu unutulmamalıdır.

Hastalar ameliyathaneye hemodinamilerini destekleyen inotropik ajan, pulmoner antihipertansif tedavileri ve mekanik kardiyak destek araçları ile gelebilirler. Genellikle bunlar anestezi indüksiyonuna veya kardiyopulmoner by-pass aşamasına kadar devam ettirilir. Tüm hastalara anestezi indüksiyonundan önce invazif arteriyel kateter takılmalıdır. Pre-indüksiyonda santral venöz kateter veya pulmoner arter kateteri takılmasına hastanın hemodinamisine göre karar verilir. Anestezi indüksiyonu kısa etkili intravenöz ajanlar ile doz titrasyonu ile yapılır. Hem bu ajanlar, hem de diğer intraoperatif ilaçlar hastanın böbrek fonksiyonu hesaba katılarak doz titrasyonuna tabi tutulmalıdır. Hipoventilasyon ve eşlik eden hipoksi ile hiperkarbiden bu hastalarda pulmoner vasküler direnci ve sağ ventrikül yetmezliğini arttırabilecekleri için kaçınılmalıdır. Traneksamik asit düşük renal klirensi olan hastalarda konvülsiyona sebep olabileceği için ϵ -aminokaproik asit tercih edilen antifibrinolitik ajandır (Mc Loughlin et al., 2018). Böbrek yetmezliği kaynaklı üremi yetersiz platelet adhezyonu ve agregasyonuna yol açabilir ve perioperatif kanama ihtimalini artırır. Desmopressin bu hastalarda kanamayı

tedavi etmede etkili bir yoldur ve etkisini endotelial von Willebrand Factor (vWF) multimerlerinin ekspresyonunu artırarak gösterir.

Kardiyopulmoner by-pass'tan sonra, alıcının hemodinamik profili düşük kardiyak debi ve kompenzatuvar artmış sistemik vasküler dirençten, yüksek kardiyak debi ve sistemik vasküler dirençte refleks düşüğe kadar değişkenlik gösterir. Volüm yüklenmesi sağ ventrikül tarafınca yeterince tolere edilemeyebilir ve bu durum vazopressörlerin ve inotropik ajanların kullanılmasını gerektirebilir. Nitrik oksit ve epoprostenol gibi inhale pulmoner vazodilatatörler sistemik vasküler direnci azaltmadan pulmoner vasküler direnci azaltmak için kullanılabilirler. Aşamalı olarak böbrek nakli yapılan hastalarda, kalp naklinden sonra verilen ara koagulopatiyi düzeltmek, hastayı resusite etmek ve vazokonstriktörleri azaltmak veya kesmek için kullanılabilir. Dobutamin bu hastalarda ilk tercih edilecek inotropiktir çünkü kardiyak debiyi artırır ve yeni nakledilmiş olan kalbe periferel perfüzyonu arttırarak kronotropik destek sağlar (Awad et al., 2019). Göğüs tüpü drenajları kabul edilebilir sınırlarda olan ve düşük doz vazokonstriktörler ile hemodinamisi stabil olan hastalar ameliyathaneye alınarak böbrek nakli olmaya hazırdırlar.

Böbrek nakli aynı seansta yapılırsa da, aşamalı bir prosedürün parçası olarak yapılırsa da, anestezi yönetimi bir yandan böbreğin perfüzyonunun iyi olmasını sağlarken, diğer yandan yeni nakledilen kalbe inotropik ve kronotropik destek sağlamalıdır. Renal allograft yüksek dolma basınçları gerektirir ve norepinefrin gibi α -adrenerjik agonistlere karşı rölatif olarak düşük toleransa sahiptir. Sıvı tedavisi sağ ventrikülde yetmezliğe neden olabilecek sıvı yüklenmesinden kaçınmak için invazif yöntemlerle ölçülen basınçlar ve transözefageal ekokardiyogram kılavuzluğunda yapılır. Vazopressinin septik şoklu bir hastada bir vazokonstriktör olarak norepinefrine tercih edilmesinin renal replasman tedavisi insidansını azalttığı bulunmuştur (Russell et al., 2008). Bu fayda kombine kalp-böbrek nakli olan hastalar için de geçerli olabilir.

3. KOMBİNE KALP-KARACİĞER NAKLİ

Kombine kalp-karaciğer nakli nadir bir ameliyattır ve her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 50'den az sayıda yapılır (Cannon et al., 2012). Bu ameliyatı gerektirebilecek hastalıklar 3 kategoriye ayrılır: 1) Kardiyak siroza neden olan primer kardiyak disfonksiyon (sıklıkla konjenital kalp hastalığı) 2) Ailesel hiperkolesterolemi gibi kardiyak sekeli olabilen primer karaciğer hastalığı 3) Hem kalbi, hem de karaciğeri etkileyebilen hemokromatozis ve ailesel amiloid polinöropati gibi hastalıklar. Bir hastayı kombine kalp-karaciğer nakli bekleme listesine alma kararı primer olarak kalp yetmezliğine dayanarak verilir; karaciğer hastalığı burada ikinci plandadır. Bu nedenle, bu ameliyatı geçiren hastaların çoğu

izole karaciğer nakli olan hastalara göre daha düşük MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoruna sahip olma eğilimindedir. Kombine kalp-karaciğer nakli gereken üç durum aşağıda verilmiştir:

- Ailesel amiloid polinöropati kombine kalp-karaciğer naklini gerektiren en sık etiyolojidir (Russell et al., 2008). Bu hastalıkta karaciğer tarafından transtiretin proteininin mutant bir varyantı sentezlenir ve bu varyant kalp, böbrekler ve periferik sinirlerde birikir. Bu da infiltratif kardiyomiyopati, nöropati ve böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Bu hastalardaki karaciğer hastalığı sıklıkla ılımlıdır ancak mutant transtiretin proteininin daha fazla sentezlenmemesi için karaciğer nakli şarttır.

- 1984 yılında ilk kez yapılan kombine kalp-karaciğer naklinde endikasyonu ailesel hiperkolesterolemi olarak bildirilmiştir. Burada hepatositlerde azalmış LDL (Low density lipoprotein) reseptörleri vardır ve bu durum sistemik kolesterol depolanması ve prematüre kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanır. Bu durum kaynaklı iskemik kardiyomiyopati kombine kalp-karaciğer nakli gerektirir çünkü izole kalp nakli koroner arter hastalığının nüksüne neden olabilir (DiStefano et al., 2017).

- Hemokromatozis diyetdeki demirin artmış emilimi ile karakterize genetik bir hastalıktır. Demirin kalp ve karaciğerde birikmesi infiltratif kardiyomiyopati ve siroza neden olur. Her ne kadar medikal şelasyon tedavisi nakil yapılmadan sağkalımı uzatıyorsa da, son dönem kalp ve karaciğer yetmezliği gelişirse kombine kalp-karaciğer nakli gerekir (Lietz & Miller, 2007).

- Cannon ve ark. 1987 ile 2010 yılları arasında ABD’de yapılmış olan 97 kombine kalp-karaciğer nakli ameliyatının verilerini analiz etmişlerdir (Cannon et al., 2012). Donor yaşını, alıcı yaşını ve cinsiyeti kontrol ettikten sonra yaptıkları kıyaslamada kombine kalp-karaciğer nakli ile izole kalp nakli ve izole karaciğer nakli ameliyatları arasında mortalite ve graft yetmezliği oranları açısından bir fark görmemişlerdir. Bryant ve ark. 1987 ile 2015 yılları arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle yapılmış olan bütün kombine kalp-karaciğer nakillerini incelemişler ve izole kalp nakli olan hastalara göre daha iyi sağkalım oranları bildirmişlerdir (Bryant et al., 2018). Bu sonuçların tümü cesaret vericidir ve kombine organ nakillerinin rejeksiyona karşı koruyucu olduğu hipotezini doğrular niteliktedir. Ancak bu prosedür için kesinleşmiş hasta seçim kriterlerini belirlemek için daha büyük hasta serileri gereklidir.

3.1. Preoperatif dönemde dikkat edilmesi gereken hususlar

Kombine kalp-karaciğer nakli için gelen hastalarda yapılan preoperatif değerlendirme altta yatan kardiyak patoloji ve karaciğer patolojisi ile birlikte bu patolojilerin sistemik etkilerine odaklanmalıdır. Amiloid kardiyomiyopati diastolik disfonksiyon, kardiyak iletim sisteminde infiltrasyon ve sinüs nodu disfonksiyonu ile sonuçlanır (Suhr et al., 1997). Hastanın elektrokardiyogramına bakılırken önceki dönemdeki elektrokardiyogram ile kıyaslama yapılmalı ve kalp pili olan hastalar elektrofizyoloji ekibi ile birlikte değerlendirilmelidir. Pekçok nakil merkezindeki uygulama istemsiz elektrik deşarjlarından sakınmak için internal kalp pillerini asenkronöz ritim moduna almak ve antitaşikardi tedavilerini kalp nakli öncesinde askıya almak şeklindedir. Sınır sisteminde belirgin amiloid depolanması olduğu için, öyküde ve fizik muayenede otonom disfonksiyon belirtileri sorgulanmalıdır. Ayrıca amiloid böbreklerde birikebileceği için böbrek fonksiyonlarının, elektrolit düzeylerinin, ve asit-baz dengesinin değerlendirilmesi için laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Hemokromatozisi olan hastaların kombine kalp-karaciğer nakli gerektiren diğer hastalara göre daha kötü karaciğer fonksiyonları vardır. Bu hastalar preoperatif dönemde metabolik asidoz, respiratuvar alkaloz, hipokalsemi ve hiponatremi gibi asit-baz dengesizliği ve elektrolit imbalansı problemleri yaşıyor olabilirler (Diaz et al., 2007). Bunlara ilaveten özefageal varisler, asit ve koagulopati gibi siroz kaynaklı morbiditeler açısından da dikkatli olunmalıdır. Pulmoner hipertansiyon da preoperatif dönemde göz önünde bulundurulmalı ve buna göre önlem alınmalıdır. Ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda kalp yetmezliği semptomları daha baskın olup karaciğer hastalığı nispeten ılımlıdır. Hem hemokromatozis, hem de ailesel hiperkolesterolemide pankreatik infiltrasyon nedeniyle diyabet ve eklem infiltrasyonu nedeniyle poliartrit insidansı yüksektir.

3.2. İntraoperatif bakım

Kombine kalp-karaciğer naklinde en sık cerrahi yaklaşım önce kalp nakli yapılmasını, sonra kardiyopulmoner by-pass cihazından ayrılmayı, sonra da karaciğer naklini içerir. Bu yaklaşım sayesinde karaciğere göre iskemi toleransı daha düşük olan kardiyak greftin iskemi süresini kısaltılır ve yeni karaciğerin perfüzyonu optimize edilmiş olur (Barshes et al., 2007). Özellikle vakalarda üç alternatif cerrahi strateji söz konusudur:

- Karaciğerin kalpten önce nakli: Karaciğer greftinin bilinmeyen bir mekanizma ile kendisinden sonra nakledilen organın rejeksiyon ihtimalini azalttığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım yüksek donör-spesifik anti-HLA (human leukocyte

antigen) antikor titresi olan hastalarda başarıyla uygulanmaktadır (Ruiz et al., 2012). Dezavantajları ise yetmezliği olan kalp nedeniyle yetersiz karaciğer graft perfüzyonu, daha kontrolsüz bir karaciğer reperfüzyonu süreci ve yeni karaciğerin kardiyopulmoner by-pass yan etkilerine maruz kalmasıdır.

- Kardiyopulmoner by-pass esnasında iki organın nakli: Bu nadir bir yaklaşımdır ve ana amacı kardiyak grefti karaciğer reperfüzyonu kaynaklı hemodinamik instabiliteden korumaktır (Hennessey et al., 2010). Bu yaklaşım aynı zamanda organların *en bloc* (inferior vena kava ile bağlı olarak) transplantasyonuna ve aynı anda reperfüze olmalarına olanak tanır. Bu sayede karaciğer greftinin iskemi süresi de kısalmış olur. Bu yöntemin dezavantajları sistemik heparinizasyon kaynaklı belirgin koagulopati ve kardiyopulmoner by-pass'tan ayrılma ile karaciğer reperfüzyonunun aynı ana denk gelmesi kaynaklı hemodinamik kırılganlıktır.

- Venovenöz by-pass esnasında karaciğer nakli: Rölatif olarak eski olan yayınlarda öne çıkan en sık yaklaşım budur ve inferior vena kava ve portal ven klemplenmesinin kardiyak greftin üzerindeki etkisini azaltmak için kullanılır (Barshes et al., 2007). Venovenöz by-pass'ın kanama ve tromboz gibi komplikasyonları nedeniyle, bu yaklaşım yerini daha çok 'piggy-back' tekniğine bırakmaya başlamıştır. Bu yöntemde kaval venöz akım yanlamasına klempleme uygulaması ile parsiyel olarak korunur.

Kombine kalp-karaciğer nakli için başvuran hastaların sınırlı bir fizyolojik rezervleri vardır ve bu yetersiz kardiyak debi ile azalmış sistemik vasküler direncin şanssız bir kombinasyonunun sonucudur (Diaz et al., 2007). Bundan dolayı, anestezi induksiyonu eşzamanlı olarak inotrop ve vazopressör tedavilerini gerektirebilir. Karaciğer disfonksiyonu kaynaklı koagulopati kalp nakli süresi boyunca kanamaya sebep olur ve bu durum sistemik heparinizasyon ve kardiyopulmoner by-pass ile ilişkili koagulopatinin tabloya eklenmesi ile daha karışık bir hal alır. Geniş lümenli bir akses sağlandıktan sonra, Belmont Rapid Infuser (Belmont Instrument, Billerica, MA) gibi bir sıvı tedavisi sistemi kaybedilen kanı yerine koymak için kullanılabilir. Ayrıca dilüsyonel koagulopatiden sakınmak için tromboelastografi kılavuzluğunu kullanan transfüzyon protokolleri takip edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalar hipotermi ve asit-baz anormalliklerine karşı da duyarlıdır ve hastalar bu durumlar açısından day akın takip ve tedavi edilmelidirler.

Kalp naklinin tamamlanmasından ve kardiyopulmoner by-pass'tan ayrılma sürecinden sonra, göğüs boşluğuna 'packing' uygulanıp bu boşluk sonraki abdominal cerrahi için açık bırakılabilir. Kanama ve koagulopati karaciğer nakli ameliyatının pre-anhepatik fazında tipik olarak daha kötüdür. Taze donmuş plazma ve kriyopresipitat karaciğer-kaynaklı pıhtılaşma faktörlerini replase etmek için

tromboelastografi kılavuzluğunda verilir. Kardiyak allograft on yük (preload) bağımlıdır ve venöz dönüşteki büyük çaplı değişiklikleri tolere edemez. İnferior vena kavanın klempenmesi venöz dönüşte belirgin bir azalmaya neden olabilir ve bu düşüş yeni kardiyak allograft tarafınca tolere edilemeyebilir. Bundan dolayı, transözefageal ekokardiyogram ve pulmoner arteriyel kateter basınçları kardiyak dolumu değerlendirmek ve volüm resusitasyonu yapmak için kullanılmalıdır. İn hale pulmoner vazodilatatörlerin kullanımı karaciğer allograftının reperfüzyonu esnasında sağ ventrikul fonksiyonundaki düzelmeyi soğuk hiperkalemik kanın sağ ventriküle girmesiyle hızlandırabilir.

4. KOMBİNE AKCİĞER-KARACİĞER NAKLİ

Kombine akciğer-karaciğer nakli nadir bir prosedürdür ve her iki organı etkileyen hastalıkları olan hastalarda, hasta tek bir organın nakli ile düzelmeyecekse uygulanır. Söz konusu hastalıklar aşağıda verilmiştir:

- Akciğerleri ve karaciğeri etkilemiş olan kistik fibrozis hastalığı kombine akciğer-karaciğer nakli için en sık endikasyondur. Kistik fibrozis kronik bronşiektazi, azalmış sekresyon klirensi, kronik enfeksiyonlar ve progresif obstrüktif havayolu hastalığı ile sonuçlanır (Egan et al., 1995). Bu hastalık aynı zamanda intrahepatik safra kanallarını tıkayan kalın safraya neden olabilir ve bu durum bilier siroz ile portal hipertansiyona yol açabilir. İki organdan birinin şiddetli disfonksiyonu kombine organ nakli için bir endikasyonu oluşturabilir.

- Alfa-1-antitripsin (AAT) eksikliği nadir bir genetik hastalıktır. Bu hastalık, karşılanmamış nötrofil elastaz aktivitesi ve mutant AAT`in birikimine bağlı infiltratif siroz nedeniyle akciğer parankiminin proteolitik yıkımına neden olabilir. Her ne kadar bu hastalarda akciğer yıkımı gerçekleşmeden önce izole karaciğer nakli yapılabilecek olsa da, izole akciğer nakli kontrendikedir çünkü akciğer allograftı nötrofil elastaz-aracılı yıkıma karşı duyarlıdır.

- Sirozun pulmoner sekelleri portopulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendromdur. Portopulmoner hipertansiyon portal hipertansiyona sekonder olarak pulmoner hipertansiyon gelişmesidir. Etiyoloji bilinmese bile, bu sürecin artmış dolaşan pulmoner hacim ve inflamatuvar mediatörler kaynaklı pulmoner arteriopati ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hepatopulmoner sendrom ayrı bir antitedir ve anormal pulmoner kapiller dilatasyon, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, intrapulmoner şant ve arteriyel hipoksemi ile karakterizedir. Karaciğer naklinin tek başına bu sendromları çözemeyeceği tüm durumlarda eş zamanlı akciğer nakli de planlanmalıdır.

Akciğer nakli için hasta seçimi kılavuzları kistik fibrozis hastaları için nakil kararının birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), olması gerekenin yüzde 30'undan azsa, 6-dakika yürüyüş mesafesi 400 metreden kısaysa, pulmoner hipertansiyon veya klinik bozulma gerçekleşmişse verilebileceğini bildirmiştir (Weill et al., 2015). Bu kılavuzlar sirozu bulunan hastalarda eşzamanlı karaciğer naklini önerir ancak hastanın şiddetli asiti, ensefalopatisi, hipoalbuminemisi olmamalı ve internasyonel normalizasyon oranı (INR) 1,8'den yüksek olmamalıdır. Pulmoner sekeller geliştiren, akciğer fonksiyonu kötüleşen ve karaciğer hastalığı baskın olan kistik fibrozis hastaları kombine akciğer-karaciğer nakli için adaydırlar (Egan et al., 1995).

Günümüzde AAT eksikliği olan hastaların kombine akciğer-karaciğer nakli için sevk edilmesi için kılavuzlar yoktur. Bununla birlikte AAT eksikliği olan ve akciğer nakli için değerlendirilen hastalarla ilgili bir çalışmada hastaların %10'dan azının biyopsisinde şiddetli karaciğer disfonksiyonu çıktığı bildirilmiştir (Green et al., 2015). Bu alt gruptaki hastalar eşzamanlı karaciğer naklinden fayda görebilirler.

Kombine akciğer-karaciğer naklinin, çift akciğer nakli ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında benzer (%79 ile %81,3) 1-yıllık sağkalım oranları bulunmuştur (Ceulemans et al., 2016). Bu hastalarda pulmoner disfonksiyon morbidite ve mortalitenin esas kaynağı olduğu için nakil ameliyatının zamanlamasını belirlemek için UNOS (United Network for Organ Sharing) akciğer atama skoru kullanılmıştır. Yi ve arkadaşları tek merkezli bir çalışmada 8 kombine akciğer-karaciğer nakli alıcısının sonuçlarını değerlendirmişler ve tüm grupta ortalama 1 yıllık sağkalım %71,4'ken, UNOS akciğer atama skoru 50'den düşük olan tüm hastaların (%100) 1 yıl boyunca sağ kaldıklarını belirlemişlerdir (Yi et al., 2014). Diğer kombine organ nakillerine benzer olarak, iki organın reddine karşı koruyucu bir etki söz konusudur. Kombine akciğer-karaciğer naklinden sonra – özellikle bilateral akciğer nakli ile kıyaslandığında- rejeksiyondan çok enfeksiyon ve sepsis mortaliteyi neden olur. Kistik fibrozisli alıcılar özellikle kronik kolonizasyon kaynaklı posttransplant enfeksiyonlara karşı hassastırlar (Yi et al., 2014).

4.1. Preoperatif bakım

Kombine akciğer-karaciğer nakli olacak hastalar değişen derecelerde akciğer ve karaciğer disfonksiyonuna sahiptirler. Akciğer fonksiyon testleri obstrüktif hastalığın derecesini tayin için ve bronkodilatatörlere yanıtı değerlendirmek için kullanılabilirler. Nakilden önce hastaların akciğer fonksiyonları nebulize mukolitikler, antibiyotikler ve anti-inflamatuar ajanların kullanımı ile optimize edilmelidir. Hepatopulmoner sendrom klasik olarak ortodeoksi (dik duruşta hipoksi)

ve platipne (sırtüstü pozisyonda düzelen dispne) ile karakterizedir. Bu hastalarda preoperatif dönemde sırt üstü pozisyonda arteriyel kan gazi alınmalıdır ve bu şekilde şant derecesi değerlendirilmelidir (Porres-Aguilar et al., 2012). Yakın dönemde yapılmış transtorasik ekokardiyogram ve sağ kalp kateterizasyonu bilgileri pulmoner hipertansiyonun ve sağ ventrikul disfonksiyonunun derecelerini belirlemede faydalıdır. Ayrıca bu durumların anestezi planlarını etkileyebileceği de hatırla tutulmalıdır. Hastalar ayrıca asit ve özefageal varisler gibi karaciğer sekelleri yönünden de değerlendirilmelidir.

Hastalığın ekstrapulmoner ve ekstrahepatik tutulumları açısından da hastalar incelenmelidir. Örneğin, kistik fibrozis malnutrisyon ve kronik enfeksiyonlar ile sonuçlanan ekzokrin pankreas disfonksiyonuna neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar preoperatif dönemde fiziksel rehabilitasyon ve nutrisyon yönetimi ihtiyacı içindedirler. Hepatorenal sendrom sirozlu hastaların üçte birinde gözlenir ve renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonuna bağlı kronik sistemik vazodilatasyon ve lokalize renal vazokonstriksiyon sonucunda gelişir (Kramer & Hörl, 2002).

4.2. İntraoperatif yaklaşım

Kombine akciğer-karaciğer naklinde tipik cerrahi yaklaşım akciğer naklini takiben karaciğerin aynı seansta nakli şeklindedir (Görler et al., 2009; Yi et al., 2014). Şiddetli akciğer hastalığı olan hastalarda, akciğer naklini kolaylaştırmak için kardiyopulmoner by-pass kullanılabilir (Hennessey et al., 2010). Kardiyopulmoner by-pass oksijenasyonu ve hemodinamik stabiliteyi korumak için gerekli olabilir ancak koagulopati riskini beraberinde getirdiği unutulmamalıdır (Ricci et al., 2010). Akciğer naklinden sonra, göğüs boşluğuna 'packing' uygulanır ve burası açık bırakılır. Bu sayede karaciğer nakli sırasında gelişebilecek pulmoner ödem durumunda akciğer için alan açılmış olur. Karaciğer greftinin arka-masa hazırlığı akciğer nakli devam ederken yapılabilir ve böylece karaciğerin iskemik hasarı azaltılmaya çalışılır (Quillin & Shah, 2022). Kombine kalp-karaciğer naklindekine benzer şekilde karaciğeri akciğerden önce nakletme yaklaşımı yüksek donör-spesifik antijen antikoru titrelerine sahip hastalarda uygulanmıştır ve bu yaklaşımın takip eden karaciğer nakli kaynaklı olabilecek primer akciğer grefti disfonksiyonunun insidansını azalttığı düşünülmüştür (Faro & Weymann, 2016).

Malnutrisyon, kronik anemi, azalmış pıhtılaşma faktörü sentezi ve platelet disfonksiyonu kombine akciğer-karaciğer nakli için başvuran hastalarda eşzamanlı olarak bulunabilir ve bu durumlar intraoperatif anemi ve koagulopati ihtimallerini arttırabilir. Çift lümenli tüp ile endotrakeal entubasyon kombine akciğer-karaciğer nakli prosedürünün akciğer nakli aşamasında akciğerin izolasyonu için gerekli olabilir. Geniş çaplı venöz damar yolu ile sıvı tedavisi sistemi bu hastalarda kan

ürünü transfüzyonlarının hızlıca yapılabilmesi için gereklidir. Genellikle önerilen pulmoner arter kateteri takılmasıdır; burada amaç pulmoner hemodinaminin değerlendirilmesi ve pulmoner antihipertansif tedaviler ile sıvı tedavilerine kılavuzluk edilmesidir. Sağ ventriküler ard yükü (afterload) azaltmak ve ventilasyon-perfüzyon dengesini kurabilmek için nitrik oksit kullanılabilir. Transözefageal ekokardiyogram da rutin olarak intravasküler hacmi ve kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir.

Akciğer naklinden sonra, gerekli olan ancak aynı zamanda mümkün olan en düşük inspire oksijen fraksiyonu (FiO_2) ile akciğer koruyucu ventilasyon başlatılmalıdır. Hastanın asit-baz dengesinin dikkatle izlenmesi de ameliyatın karaciğer nakli aşamasına geçişte çok önemlidir çünkü ancak bu sayede karaciğerin implantasyonu ve reperfüzyonu kaynaklı hemodinamik değişimler öncesinde yeterli sağ ventrikül fonksiyonu sağlanmış olur. Karaciğer nakli ekstraselüler sıvı ve kan kaybına neden olduğu ve yeni nakledilmiş karaciğer allograftlarının ödeme karşı toleransları düşük olduğu için, burada sıvı tedavileri invazif monitörler ve transözefageal ekokardiyogram aracılığıyla yakın takiple verilmelidir. Koagülasyon sisteminin bütünlüğü tromboelastografi ile periyodik olarak değerlendirilmelidir ve eksik bulunanlar replase edilmelidir. Hem akciğer, hem de karaciğer naklinde postoperatif akut böbrek hasarı sık karşılaşılan ve düşük hemoglobin değerleri ile birliktelik gösteren bir durum olduğu için bazı otörler intraoperatif dönem boyunca hematokrit düzeyinin %26'dan yüksek değerlerde tutulmasını önermiştir (Corno et al., 2007). Karaciğer naklinden sonra akciğerler gözle kontrol edilmeli ve fleksibl bronkoskopi ile trakeobronkial sistem ve bronkial anastomozlar kontrol edilmelidir. Yoğun bakım için çift lümenli endotrakeal tüpten tek lümenli endotrakeal tüpe geçiş önerilir ancak bu değişim sırasında anastomoz hatlarına dikkat edilmelidir. Belirgin pulmoner ödemin ve olumlu arteriyel kan gazı sonuçlarının yokluğunda, göğüs kafesi yoğun bakım transferi öncesinde kapatılabilir.

5. POSTOPERATİF BAKIM

Kombine torakal-abdominal organ nakli yapılmış olan hastaların postoperatif bakımı cerrahi prosedüre, hastanın komorbiditelerine, intraoperatif sürece ve komplikasyonlara göre farklılık gösterebilir. Kardiyak ve pulmoner allograftlar özel postoperatif izlem gerektirdiğinden, tüm bu hastaların kardiyotorasik yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilir. Bu hastalar transplant klinisyenleri, transplant cerrahları, anestezi uzmanları ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan ve yakın işbirliği yapan ekiplerce takip edilmelidir. Bu ekiplere yoğun bakım hemşireleri, solunum terapistleri ve diğer yardımcı sağlık personeli de dâhil olmalıdır. Katı aseptik standartlar oluşturulmalıdır çünkü tüm nakil hastaları immünsüpresyon tedavisi

alırlar ve enfeksiyonlara karşı duyarlıdırlar. Aile ziyaretleri ilk 24 saat kesinlikle kısıtlanmalıdır. Ayrıca hastanede kalış süresi boyunca tüm hasta ziyaretleri kısıtlı olmalıdır.

Kardiyak allograftı içeren kombine transplantlarda postoperatif bakım kardiyak fonksiyonun izlenmesine, ön ve arka yükün optimize edilmesine ve inotropik desteğin ayarlanmasına odaklanmalıdır. Kap naklinden sonra hem inotropinin sağlanması, hem de ard yükün azaltılması için düşük-doz dobutamin infüzyonu başlanması makul bir öneri gibi görünmektedir. Ayrıca tüm hastalarda atrial epikardiyal hız denetimi yapılmalı ve ventriküler hız dakikada 100 atımdan yüksek olacak şekilde ayarlama yapılmalıdır. Kalp naklinden sonra sağ ventrikülde yetmezliğe girme eğilimi vardır. Ayrıca santral venöz basınçtaki ani yükselmeler pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül kontraktilesinde artışı tetikleyebilir. Kalp, karaciğer veya böbrek allograftları ile karşılaştığında sıvı tedavisi yönetimi zorlaşır. Hem karaciğer allograftı, hem de böbrek allograftı volüm yüklenmesinden fayda görebilirken ince duvarlı sağ ventrikül sıvı yüklenmesinden dolayı yetmezliğe girebilir. Bu nedenle santral venöz basınç ve pulmoner arteriyel basınç rehberliğinde sıvı tedavisi verilmesi tavsiye edilir. Genel olarak önerilen hedef hemodinamik değerler santral venöz basıncın 10-12 mmHg bandında olması ve ortalama arter basıncının 65 mmHg olmasıdır (Yager et al., 2020).

Nakledilen organlar arasında akciğer varsa, postoperatif takip akciğer koruyucu ventilasyonu içermelidir. Bu, basınç kaynaklı akciğer hasarının önlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca kriterler karşılanır karşılanmaz ekstübasyon tavsiye edilir. Akciğer naklinden sonra primer greft disfonksiyonu ile sık olarak karşılaşılır ve bu durum kendisini arteriyel hipoksemi ve pulmoner ödem ile belli eder. Primer akciğer greft disfonksiyonu sık olarak yüksek oksijen konsantrasyonlarına erken maruziyet ile birliktelik gösterir (Slambrouck et al., 2022). Bu nedenle en düşük FiO₂ değerleri kullanılmalıdır. Kardiyak allograftlarda olduğu gibi, akciğer allograftlarının da fazla sıvı volümüne karşı toleransları düşüktür. Bu, özellikle akciğer nakline, böbrek veya karaciğer nakli eşlik ettiğinde sorun olabilecek bir durumdur. Bu nedenle en uygun yaklaşım, sıvı tedavisi ile vazoaaktif ilaçları kombine etmek ve bu tedavileri invazif monitörler ve yatak başı kardiyak ve pulmoner ultrasonogramlar ile yakın olarak izlemektir.

Karaciğerin torakal bir organ ile birlikte nakli bazı metabolik bozuklukları, kanama ve koagulopati açısından riskler doğurur ve bu zaten karmaşık olan hemodinamik durumu düzeltilmesi daha zor bir hale getirir. Bu hastaların postoperatif bakım sürecinde ilk olarak uzun bir abdominal cerrahinin ve masif transfüzyonun yaratabileceği komplikasyonlar olan hipotermi, metabolik asidoz ve elektrolit anormallikleri tedavi edilmelidir. Karaciğer grefti sentez aktivitelerini tam

olarak yerine getirmeye başlayana kadar koagulopati kaynaklı kanama postoperatif süreci belirgin olarak karışık hale getirebilir. Tromboelastografi koagulopatinin değerlendirilmesi ve transfüzyona rehberlik etmesi amacıyla kullanılabilir. Karaciğer allograftı, kendisiyle birlikte nakledilen torakal organın fonksiyonuna bağımlıdır. Kardiyak disfonksiyon yetersiz karaciğer allograft perfüzyonuna neden olabilir, pulmoner graft disfonksiyonu kaynaklı iskemik karaciğer hasarına sebep olur (Feltracco et al., 2019).

Böbreğin bir torakal organla birlikte nakledildiği durumlarda postoperatif bakım aslında torakal bir organın tek başına naklinde olandan çok farklı değildir. Karaciğerde olduğu gibi, renal allograftın optimal perfüzyonu normal bir kardiyopulmoner fonksiyon gerektirir. Bundan dolayı postoperatif bakımın hedefleri, böbrekle birlikte kalp nakli yapıldığında normal bir kardiyak debinin sürdürülmesi, birlikte akciğer nakli yapıldığında ise kabul edilebilir bir arteriyel oksijen saturasyonu seviyesinin korunmasıdır. Böbrek nakli sırasında yapılan diüretikler postoperatif sürecin başında belirgin bir diürece, sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olabilir. Postoperatif oligüri de gözlenebilir ve bu durum cerrahinin kendisine, immünsüpresyona ve renal allograft ilişkili faktörlere bağlı olabilir. Böbrek naklinden sonra oligüri nedenleri hipovolemi, renal arter veya ven trombozu, renal arter stenozu, üreteral obstrüksiyon ve akut rejeksiyondur. Vasküler patolojilerin değerlendirilmesinde Doppler ultrasonogram kullanılabilir. Vasküler patolojiler ve üreter obstrüksiyonu acil tedavi gerektirebilir.

6. SONUÇ

Kombine torakal-abdominal organ nakilleri en az iki organın birlikte yetmezliğe girdiği durumlarda uygulanan nadir bir prosedürdür. Bu bölümde anlatılan kombine organ nakillerinin hepsinde sağkalım yalnızca torakal organın nakledildiği durumdaki ile benzerdir. Ayrıca her iki organın reddine ilişkin koruyucu bir ortamın oluştuğu düşünülmektedir ancak bunun mekanizması net değildir. Bu prosedürlerin seyrekliği ve kompleksitesi yakın işbirliği yapan multidisipliner bir klinisyen grubunun takibini gerektirir. Anestezistler bu sürecin hasta seçimi aşmasından başlayarak içinde olmalıdır. Bu durum, organ naklinden önce bazı nadir hastalıkların sekellerinin tedavisi açısından da önemlidir. Transplant anestezistleri zorlu hemodinami bozukluklarını yönetmede, transözefageal ekokardiyogram değerlendirmesinde, ekstrakorporeal fizyoloji, masif transfüzyon ve post-transplant komplikasyonlar konusunda bilgili olmalıdırlar. Kombine nakil prosedürünün tamamlanmasından sonra, tüm hastalar kardiyotorasik yoğun bakım ünitesine sevk edilmeli ve burada da transplant anestezistleri ve yoğun bakım uzmanlarının da içinde olduğu aynı ekip tarafınca takip edilmelidirler.

KAYNAKÇA

- Awad, M. A., Czer, L. S. C., Emerson, D., Jordan, S., De Robertis, M. A., Mirocha, J., Kransdorf, E., Chang, D. H., Patel, J., Kittleson, M., Ramzy, D., Chung, J. S., Louis Cohen, J., Esmailian, F., Trento, A., & Kobashigawa, J. A. (2019). Combined Heart and Kidney Transplantation: Clinical Experience in 100 Consecutive Patients. *Journal of the American Heart Association*, 8(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010570>
- Barshes, N. R., Udell, I. W., Joyce, D. L., Southard, R. E., O'Mahony, C. A., & Goss, J. A. (2007). A pooled analysis of posttransplant survival following combined heart-liver transplantation. *Transplantation*, 83(1), 95–98. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000243731.29657.87>
- Bryant, R., Rizwan, R., Zafar, F., Shah, S. A., Chin, C., Tweddell, J. S., & Morales, D. L. (2018). Contemporary Outcomes of Combined Heart-Liver Transplant in Patients With Congenital Heart Disease. *Transplantation*, 102(2), e67–e73. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001978>
- Cannon, R. M., Hughes, M. G., Jones, C. M., Eng, M., & Marvin, M. R. (2012). A review of the United States experience with combined heart-liver transplantation. *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 25(12), 1223–1228. <https://doi.org/10.1111/J.1432-2277.2012.01551.X>
- Castillo-Lugo, J. A., & Brinker, K. R. (1999). An overview of combined heart and kidney transplantation. *Current Opinion in Cardiology*, 14(2), 121–125. <https://doi.org/10.1097/00001573-199903000-00008>
- Ceulemans, L. J., Strypstein, S., Neyrinck, A., Verleden, S., Ruttens, D., Monbaliu, D., De Leyn, P., Vanhaecke, J., Meyns, B., Nevens, F., Verleden, G., Van Raemdonck, D., & Pirenne, J. (2016). Combined liver-thoracic transplantation: single-center experience with introduction of the “Liver-first” principle. *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 29(6), 715–726. <https://doi.org/10.1111/TRI.12781>
- Corno, V., Dezza, M. C., Lucianetti, A., Codazzi, D., Carrara, B., Pinelli, D., Parigi, P. C., Guizzetti, M., Strazzabosco, M., Melzi, M. L., Gaffuri, G., Sonzogni, V., Rossi, A., Fagioli, S., & Colledan, M. (2007). Combined double lung-liver transplantation for cystic fibrosis without cardio-pulmonary by-pass. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(10), 2433–2438. <https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2007.01945.X>
- Diaz, G. C., Renz, J. F., Nishanian, E., Kinkhabwala, M., Emond, J. C., & Wagener, G. (2007). Anesthetic management of combined heart-liver transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 21(2), 253–256. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2006.01.030>

- DiStefano, Y. E., Cvetkovic, D., Malekan, R., & McGoldrick, K. E. (2017). Anesthetic Management of Combined Heart-Liver Transplantation in a Patient With Ischemic Cardiomyopathy and Cardiac Cirrhosis: Lessons Learned. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(2), 646–652. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2016.05.037>
- Egan, T. M., Detterbeck, F. C., Mill, M. R., Paradowski, L. J., Lackner, R. P., Ogden, W. D., Yankaskas, J. R., Westerman, J. H., Thompson, J. T., Weiner, M. A., Cairns, E. L., & Wilcox, B. R. (1995). Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 109(2), 224–235. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70383-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70383-7)
- Faro, A., & Weymann, A. (2016). Transplantation. *Pediatric Clinics of North America*, 63(4), 709–734. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2016.04.010>
- Feltracco, P., Barbieri, S., Carollo, C., Bortolato, A., Michieletto, E., Bertacco, A., Gringeri, E., & Cillo, U. (2019). Early circulatory complications in liver transplant patients. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*, 33(4), 219–230. <https://doi.org/10.1016/J.TRRE.2019.06.005>
- Gill, J., Shah, T., Hristea, I., Chavalitdhamrong, D., Anastasi, B., Takemoto, S. K., & Bunnapradist, S. (2009). Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9(4), 844–852. <https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2009.02588.X>
- Görler, H., Strüber, M., Ballmann, M., Müller, C., Gottlieb, J., Warnecke, G., Gohrbandt, B., Haverich, A., & Simon, A. (2009). Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 28(3), 243–248. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2008.12.012>
- Green, C. E., Vayalapa, S., Hampson, J. A., Mukherjee, D., Stockley, R. A., & Turner, A. M. (2015). PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax*, 70(10), 939–945. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2015-206906>
- Groetzner, J., Kaczmarek, I., Mueller, M., Huber, S., Deutsch, A., Daebritz, S., Arbogast, H., Meiser, B., & Reichart, B. (2005). Freedom from graft vessel disease in heart and combined heart- and kidney-transplanted patients treated with tacrolimus-based immunosuppression. *The Journal of Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 24(11), 1787–1792. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2005.03.012>
- Guazzi, M., Gatto, P., Giusti, G., Pizzamiglio, F., Previtali, I., Vignati, C., & Arena, R.

- (2013). Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *International Journal of Cardiology*, 169(6), 379–384. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2013.09.014>
- Hennessey, T., Backman, S. B., Cecere, R., Lachapelle, K., De Varennes, B., Ergina, P., Metrakos, P., & Schricker, T. (2010). Combined heart and liver transplantation on cardiopulmonary bypass: report of four cases. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie*, 57(4), 355–360. <https://doi.org/10.1007/S12630-010-9263-Y>
- Heywood, J. T., Fonarow, G. C., Costanzo, M. R., Mathur, V. S., Wigneswaran, J. R., & Wynne, J. (2007). High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of Cardiac Failure*, 13(6), 422–430. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2007.03.011>
- Karamlou, T., Welke, K. F., McMullan, D. M., Cohen, G. A., Gelow, J., Tibayan, F. A., Mudd, J. M., Slater, M. S., & Song, H. K. (2014). Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplant in recipients with reduced glomerular filtration rate: Analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147(1). <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2013.09.017>
- Kebschull, L., Schleicher, C., Palmes, D., Sindermann, J., Suwelack, B., Senninger, N., & Wolters, H. (2012). Renal graft outcome in combined heart-kidney transplantation compared to kidney transplantation alone: a single-center, matched-control study. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 60(1), 57–63. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1299574>
- Kramer, L., & Hörl, W. H. (2002). Hepatorenal syndrome. *Seminars in Nephrology*, 22(4), 290–301.
- Lietz, K., & Miller, L. W. (2007). Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(13), 1282–1290. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2007.04.099>
- Mc Loughlin, S., Bianco, J. C., & Marenchino, R. G. (2018). Anesthetic and Perioperative Considerations for Combined Heart-Kidney Transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(1), 44–49. <https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2017.09.018>
- Mehra, M. R., Canter, C. E., Hannan, M. M., Semigran, M. J., Uber, P. A., Baran, D. A., Danziger-Isakov, L., Kirklin, J. K., Kirk, R., Kushwaha, S. S., Lund, L. H., Potena, L., Ross, H. J., Taylor, D. O., Verschuuren, E. A. M., & Zuckermann,

- A. (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 35(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2015.10.023>
- Norman, J. C., Dacso, C. C., Reul, G. J., Massin, E. K., Klima, T., Kahan, B. D., Reiser, J. T., & Cooley, D. A. (1978). Partial artificial heart (ALVAD) use with subsequent cardiac and renal allografting in a patient with stone heart syndrome. *Artificial Organs*, 2(4), 413–420. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1594.1978.TB01632.X>
- Porres-Aguilar, M., Altamirano, J. T., Torre-Delgadillo, A., Charlton, M. R., & Duarte-Rojo, A. (2012). Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 21(125), 223–233. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007211>
- Quillin, R. C., & Shah, S. A. (2022). Machine Perfusion in Liver Transplant-Promise and Potential but Need for Guidance as Well. *JAMA Surgery*, 157(3), 198–199. <https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2021.6808>
- Ricci, Z., Carotti, A., Parisi, F., Grutter, G., Di Donato, R. M., & Picardo, S. (2010). Extracorporeal membrane oxygenation and high-dose continuous veno-venous hemodiafiltration in a young child as a successful bridge to heart transplant for management of combined heart and kidney failure: a case report. *Blood Purification*, 29(1), 23–26. <https://doi.org/10.1159/000245043>
- Ruiz, R., Tomiyama, K., Campsen, J., Goldstein, R. M., Levy, M. F., McKenna, G. J., Onaca, N., Susskind, B., Tillery, G. W., & Klintmalm, G. B. (2012). Implications of a positive crossmatch in liver transplantation: A 20-year review. *Liver Transplantation*, 18(4), 455–460. <https://doi.org/10.1002/lt.22474>
- Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Hébert, P. C., Cooper, D. J., Holmes, C. L., Mehta, S., Granton, J. T., Storms, M. M., Cook, D. J., Presneill, J. J., & Ayers, D. (2008). Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 358(9), 877–887. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA067373>
- Shekhtman, G., Huang, E., Danovitch, G. M., Martin, P., & Bunnapradist, S. (2018). Combined Dual-Kidney Liver Transplantation in the United States: A Review of United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network Data Between 2002 and 2012. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 24(11), 1570–1577. <https://doi.org/10.1002/LT.25045>
- Simpson, N., Cho, Y. W., Cicciarelli, J. C., Selby, R. R., & Fong, T. L. (2006).

- Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*, 82(10), 1298–1303. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000241104.58576.E6>
- Slambrouck, J. Van, Raemdonck, D. Van, Vos, R., Vanluyten, C., Vanstapel, A., Prisciandaro, E., Willems, L., Orlitová, M., Kaes, J., Jin, X., Jansen, Y., Verleden, G. M., Neyrinck, A. P., Vanaudenaerde, B. M., & Ceulemans, L. J. (2022). A Focused Review on Primary Graft Dysfunction after Clinical Lung Transplantation: A Multilevel Syndrome. *Cells*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/CELLS11040745>
- Starzl, T. E., Bahnson, H. T., Hardesty, R. L., Iwatsuki, S., Gartner, J. C., Bilheimer, D. W., Shaw, B. W., Griffith, B. P., Zitelli, B. J., Malatack, J. J., & Urbach, A. H. (1984). Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Lancet (London, England)*, 1(8391), 1382–1383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91876-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91876-2)
- Suhr, O. B., Wiklund, U., Eleborg, L., Ando, Y., Backman, C., Birgersdotter, V., Bjerle, P., Ericzon, B. G., Johansson, B., & Olofsson, B. O. (1997). Impact of autonomic neuropathy on circulatory instability during liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation*, 63(5), 675–679. <https://doi.org/10.1097/00007890-199703150-00011>
- Weill, D., Benden, C., Corris, P. A., Dark, J. H., Davis, R. D., Keshavjee, S., Lederer, D. J., Mulligan, M. J., Patterson, G. A., Singer, L. G., Snell, G. I., Verleden, G. M., Zamora, M. R., & Glanville, A. R. (2015). A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 34(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2014.06.014>
- Yager, A., Khorsand, S., Chokshi, R., & Cheruku, S. (2020). Combined Thoracic and Abdominal Organ Transplantation: Special Considerations. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 24(1), 84–95. <https://doi.org/10.1177/1089253219870631>
- Yi, S. G., Burroughs, S. G., Loebe, M., Scheinin, S., Seethamraju, H., Jyothula, S., Monsour, H., McFadden, R., Podder, H., Saharia, A., Asham, E. H., Boktour, M., Gaber, A. O., & Ghobrial, R. M. (2014). Combined lung and liver transplantation: analysis of a single-center experience. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 20(1), 46–53. <https://doi.org/10.1002/LT.23770>

Pediyatrik B6brek Nakli Alıcılarında Anestezi

Taylan ŐAHİN¹

1. GİRİŞ

Coğrafi b6lgeye g6re deėiŐmekle birlikte çocuklarda son d6nem b6brek yetmezliği (SDBY) insidansı %5-15 aralığında değişmektedir (Mumford et al., 2019). Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da SDBY'nin en uygun tedavisi b6brek naklidir. B6brek nakli sayesinde SDBY hastası çocuklarda multi-organ yetmezliği riski azalır, b6y6me hızlanır ve yaşam kalitesi artar. Ayrıca, imm6ns6presif tedavilerin, cerrahi tekniklerin ve don6r seçimindeki yaklaşımların geliŐmesiyle son yıllarda hem greft hem de hasta sağkalımı artmıştır. Yine bu pop6l6syonda, yetişkin pop6l6syonunda olduğu gibi, en iyi sonuçlar preemptif (dializ baŐlamadan 6nce yapılan) b6brek nakli ile canlı vericisi olan ve 5 yasından k66k olan alıcılarda alınır. Bu durumda 1-yıllık ve 5-yıllık greft sağkalım oranları 99,5% ve 94,5% olarak hesaplanmıŐtır.

B6brek nakli çocuklarda daha nadir yapıldığı ve hasta ve cerrahi teknik kaynaklı komplike durumlar s6z konusu olabileceği için, pediatrik b6brek nakli genellikle bu alana 6zelleŐmiŐ merkezlerde yapılır. Bu b6l6mde amaç SDBY'nin çocuklarda neden olduğu patofizyolojik değişiklikleri aktarmak ve aynı zamanda b6brek nakli ameliyatına alınan veya daha 6nce b6brek nakli geçirmiŐ olup başka bir cerrahi prosed6re alınan çocuklarda anestezistin dikkat etmesi gerek hususları vurgulamaktır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

D6nyadaki t6m SDBY hastalarının %2'sinin ocuk olduğu, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan b6brek nakillerinin yaklaşık %5'inin ocuk alıcılara yapıldığı saptanmıştır (Lentine et al., 2021). B6brek hastalığı prevalansı, etiyolojisi ve kayıt sistemleri 6lkeden 6lkeye deėiŐtiėi için, farklı b6lgeler arasında kıyaslama yapmak zordur. Ancak b6lgeden b6lgeye pediatrik SDBY hastalığının etiyolojisinin ve dolayısıyla yol açtığı patofizyolojik değişikliklerin eriŐkin hastalara g6re belirgin farklılık g6sterdiği bilinen bir gerçektir. K66k çocuklarda sık karşılaşılan nedenler displastik b6brek ve obstr6ktif 6ropati gibi konjenital nedenlerken, daha b6y6k çocuklarda fokal segmental glomeruloskleroz gibi glomerulopatiler daha yaygındır.

Bilindiği gibi, renal replasman tedavileri hemodiyaliz, peritoneal dializ ve kadaverik veya canlı don6rden yapılan b6brek naklidir. Renal replasman tedavilerinin zamanlaması ve t6r6 de 6lkeler arasında k6lt6rel ve ekonomik

¹ Dr. 6ėretim 6yesi, İstinye 6niversitesi Tıp Fak6ltesi

faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Örneğin, bazı Avrupa ülkelerinde pediatrik böbrek nakillerinin %50'si canlı vericilerden yapılır ve yine bazı ülkelerde çocuklara bekleme listelerinde öncelik verilir. Diğer taraftan, Ortadoğu ve Afrika ülkeleri en düşük organ donasyonu oranlarına sahiptir. Donörlerin çoğu yetişkindir ancak 20 kg'dan hafif pediatrik kadaverik donörlerin böbrekleri de nakledilebilir. Bu küçük böbrekler sıklıkla *en bloc* olarak nakledilir. Alıcı ile birlikte büyüme potansiyelleri olduğu için, küçük pediatrik böbrekler büyük çocuklara veya yetişkin alıcılara nakledildiğinde iyi uzun-dönem sonuçlar alınmasını sağlayabilirler (Kizilbash et al., 2021). Ancak, küçük pediatrik alıcılarda, bu prosedür yüksek vasküler komplikasyon oranlarına sahiptir.

3. HEMODİNAMİK FİZYOLOJİ

3.1. SDBY olan çocuklarda kardiyovasküler değişiklikler

Böbrek hastalıklarının patofizyolojisi hemodinamik sistemin pek çok komponentini etkiler ve genç yaşta hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir (Culshaw et al., 2019). Sodyum homeostazı ve kan basıncı regülasyonu basınç natriürezisi sistemi aracılığıyla yakın ilişki içindedir. Sağlıklı bir insanda, glomerulde artmış kan basıncı tübüllerde azalmış sodyum reabsorpsiyonu ile sonuçlanır. Bu da natriürezise, dolaşan sıvı hacminde ve kan basıncında azalmaya yol açar. Böbrek hastalığında, bu mekanizma bozulmuştur ve dolaşan sıvı hacmi artar; bu da beraberinde miyokardiyal ön yükte (preload) ve atım hacminde artışı getirir. Dahası, sol ventriküler ard yük (afterload) kronik olarak aktive olmuş olan sempatik sinir sistemi (SSS) nedeniyle artar. Normal durumda, SSS ile böbrekler arasındaki yakın etkileşim kan basıncının ve glomerular filtrasyon hızının (GFH) idamesini sağlar. Ancak böbrek hastalıklarında azalmış GFH renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır ve SSS'ni uyarır (Phillips, 2005). Artmış SSS aktivitesi yalnızca hipertansiyona neden olmaz, aynı zamanda azalmış barorefleks duyarlılığına yol açar (Kaur et al., 2013). Buna ek olarak, üremi ve elektrolit dengesizliği endotelial disfonksiyona ve vasküler kalsifikasyonlara yol açar. Vaskulopati damar sertliğine ve vasküler ağaçta azalmış kompliansa yol açar. Bu da hâlihazırda artmış olan kardiyak ard yükü daha da arttırır (Sengstock et al., 2010). Sonuçta, hem ön yükteki, hem de ard yükteki değişiklikler miyokardiyal iş yükünü arttırır. Buna paralel olarak, böbrek yetmezlikli çocuk hastaların çoğunda ekokardiyogramda sol ventrikül hipertrofisi gözlenir. Her ne kadar çoğu zaman sistolik fonksiyon hasar görmemişse de, genellikle diastolik disfonksiyon mevcuttur. Bu durum da SDBY olan çocukları artmış kardiyovasküler komplikasyon riski ile karşı karşıya bırakır. Erken dönemde yapılan böbrek naklinin SDBY ve miyokardiyal hipertrofi barorefleks fonksiyonun azalmasını engellediği ve sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği saptanmıştır. Böylece böbrek yetmezliğinin

erken döneminde yapılan böbrek nakli kardiyovasküler patofizyolojik değişiklikleri yavaşlatabilir.

3.2. Renal allograftın hemodinamik fizyolojisi

İskemi ve takip eden reperfüzyon donör böbreğini doku hipoksisi ve akut böbrek hasarına (ABH) duyarlı hale getirir (Abdelkader et al., 2014; Jushinskis et al., 2009). Böbrek naklindeki sorunlardan biri böbrek dokusu hipoksisini oksijenlenme ve oksijen tüketimi arasındaki dengeyi gözeterek en düşük düzeye indirmektedir.

Donör nefrektomide klempleme ile oksijenlenme tamamen durur ve akabinde kısa bir sıcak iskemi dönemi vardır. Bundan sonra da verici böbreği hızlıca soğutulur. Burada amaç oksijen tüketimini azaltmak ve hücre disintegrasyonunu en aza indirmektir. Bu soğuk iskemi dönemi böbrek nakledilinceye kadar sürer. Alıcıda böbreğin revaskularizasyonu başlarken, böbreğin sıcaklığı da artmaya başlar. Hücre metabolizması hızlanmaya başlar ve böylece sıcak iskemi dönemi başlamış olur. Bu dönem de klemplerin açılıp reperfüzyonun olmasıyla sonlanır. Ancak, sıcak iskemi döneminde başlamış olan oksijen arz ve talep dengesizliği reperfüzyondan sonra da devam eder. İskemik bir dönemden sonra oksijenlenmenin başlamasıyla endotel hasarı ve otoregülasyonda azalma ile seyreden iskemi-reperfüzyon hasarı meydana gelir. Bu süreçte mikrovasküler perfüzyon ve oksijenlenme bozulur. Renal allograftın medullası kolayca daralabilecek dar bir damarsal yapı içerdiği için bu süreçten daha çok etkilenir. Ayrıca, hücresel hasar kaynaklı doku ödemi kanla böbrek hücreleri arasındaki difüzyon mesafesini arttırır ve bu doku oksijenlenmesini daha da azaltır. Aynı zamanda, yeniden başlayan renal kan akımı glomerular filtrasyonu ve tübüler sodyum reabsorpsiyonunu tetikler. Böylece böbreğin oksijen tüketimi ve oksijenlenme ile oksijen tüketimi arasındaki dengesizlik artar. Oksidatif stres devam ederse, interstisyel fibrozis ve böbrek fonksiyonunun parsiyel olarak kaybı söz konusu olabilir. Böbreğin kadaverik ve yaşlı bir donörden nakledildiği ve uzun bir iskemi süresinin (>24 saat) olduğu durumlarda bu riskler daha yüksektir. Dolayısıyla bu alıcılar akut tübüler nekroz ve gecikmiş graft fonksiyonu (GGF) riski altındadırlar.

Hipoksinin renal otoregülasyonu baskıladığı bilinmektedir. Böylece, reperfüzyondan kısa bir süre sonra, donör böbreği perfüzyon basıncı sistemik kan basıncı ve kan akımındaki değişikliklere karşı hassastır (Racasan et al., 2003).

4. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Kapsamlı bir preoperatif değerlendirme olası metabolik değişikliklerin ve organ yetmezliği riskinin belirlenmesi için çok büyük önem taşır (Turcios, 2012). Genellikle, SDBY olan çocuklar asidotik, anemik ve hipertansif olurlar. Bununla

birlikte, en uygun beslenmeyi, sıvı kısıtlamasını ve asidozu önleyen kaliteli bir destek tedavisi ile bu çocuklar göreceli olarak iyi bir durumda kalabilirler. Fakat yetersiz destek durumunda malnutrisyon, nörolojik hasar, şiddetli elektrolit imbalansı, kemik ve diş deformiteleri, hipervolemi ve konjestif kalp yetmezliği gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Anestezi açısından preoperatif dönemde göz önünde bulundurulması gereken hususlar aşağıda sıralanmıştır.

4.1. Pulmoner fonksiyon

Sıvı yüklenmesi ve alveoler membranlardan sıvı sızması pulmoner ödeme ve obstrüksiyona yol açabilir (Turcios, 2012). Üremi, anemi ve malnutrisyon da patogeneze rol oynar. Ödem devam ederse interstisyel fibrozis gelişir. İnterstisyel fibrozis restriktif akciğer hastalığına neden olur. Bu nedenle SDBY olan çocuklarda pulmoner fonksiyon testleri restriktif, obstrüktif veya karışık bir patern gösterebilir. Oksijen rezervi azalabilir, üstelik bu durum kliniğe de yansımamış olabilir.

4.2. Kardiyovasküler fonksiyon

Kardiyak değişiklikler ve artmış SSS aktivitesi artmış hipertansiyon insidansını beraberinde getirir (Toto, 2005). Preoperatif dönemde kardiyovasküler durumun ve miyokardiyal performansın değerlendirilmesi için elektrokardiyogram ve ekokardiyogram gereklidir. Hipertansiyon çoğu zaman anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri ile tedavi edilir. Bu ilaçlar, çocuklarda böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlattıkları bilindiği için, ilk tercih olarak akla gelirler. Gerekli durumlarda tedaviye kalsiyum antagonistleri de eklenebilir. Antihipertansif ilaçlar genellikle ameliyat gününde kesilir. Bunun nedeni bu ilaçların etkilerinin anesteziğin vazodilatör etkileriyle birleşmesi durumunda refrakter hipotansiyon riskinin artmasıdır.

4.3. Kemik mineralizasyonu

Fosfatın azalmış renal ekskresyonu hiperfosfatemiye neden olabilir (Kausman & Powell, 2015). Ayrıca yetersiz D vitamini sentezi ve azalmış intestinal kalsiyum emilimi neticesinde hipokalsemi meydana gelir. Hem hiperfosfatemi, hem de hipokalsemi mineralizasyon defektine yol açar ve paratroid hormonunun sekresyonunu tetikler. Bu hormon kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu uyarır ve böylece renal osteodistrofiye zemin hazırlar. Metabolik asidoz da bu süreci hızlandırır. Bu nedenle böbrek yetmezlikli çocuklar kırılğan kemiklere ve dişlere sahip olabilirler.

4.4. Komorbiditeler

Böbrek hastalığının türüne göre spesifik komorbiditeler mevcut olabilir (Kausman & Powell, 2015). Şiddetli obstrüktif üropatiler ve böbrek displazileri uterin hayatta azalmış idrar üretimine neden olabilir. Buna oligohidramnios ve anormal akciğer gelişimi eşlik eder. Bu hastalarda akciğer kapasitesi azalmış olabilir ve bu durum pulmoner fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir.

Renal displazi en çok septal defekt olmak üzere konjenital kardiyak hastalıklar ile birliktelik gösterebilir.

Nefrotik sendrom proteinlerin glomerullardan kaçışı, ödem, intravasküler hipovolemi, ve tedaviye dirençli hipertansiyon ile karakterizedir. Refrakter hipoalbuminemi ile seyreden aktif nefrotik sendromda, hastanın nativ böbreklerinin nefrektomisi ve transplantasyondan önce geçici diyaliz önerilir. Ancak bilateral nativ böbrek nefrektomisinin bu hastalarda sürekli devam eden ve tedaviye dirençli hipotansiyona da yol açabileceği unutulmamalıdır.

Glomerulonefritler böbrek fonksiyonunda hızlı bir düşüşe neden olurlar ve eşlik eden hipertansiyonun da tedavisi güçtür. Bu çocuklarda diyaliz kriterlerine ulaşma zamanı çok kısa olabildiğinden, çoğu zaman preemptif transplantasyon mümkün olmaz.

Çocuklarda renal hastalıklar genetik geçişli bazı sendromların parçası da olabilirler. Bu durumda eşlik eden diğer organların morbiditelerinin de anestezi açısından göz önünde bulundurulmaları gerekir. Prune-Belly, Alport, Denys-Drash ve Pierson sendromları buna birer örnektir.

4.5. Transplantasyon zamanlaması

Transplantasyonun zamanlamasına hastalığın seyrine, konservatif tedavilerin etkinliğine ve uygun donör böbreğinin elde edilebilirliğine göre karar verilir (Kausman & Powell, 2015). Preemptif canlı vericili böbrek naklinin optimal destekleyici tedavinin verilebileceği durumlarda çocuğun büyümesini hızlandıracağı akılda tutulmalıdır. Doğal olarak çocuğun fiziksel olarak büyük olması daha büyük karın boşluğu ve daha geniş damarsal yapılar nedeniyle vasküler komplikasyon riskini azaltan bir etmendir. Dahası, verici-alıcı boyut uyumsuzluğu kaynaklı hemodinamik komplikasyonlar daha büyük alıcılarda daha nadir olarak gözlenir. Ancak preemptif böbrek nakli yapılamıyorsa, nâkile kadar sürecek olan diyalize başlanır. Bunun için endikasyonlar konjesyona yol açan sıvı yüklenmesi, medikal tedaviye dirençli hiperkalemi, şiddetli üremi ve büyüme ile gelişmenin duraklamasıdır. Evde de yapılabildiği ve venler ile arterleri koruduğu için periton

diyalizi tercih edilir. Fakat periton diyalizinin peritonit yapma riski vardır ve bu durumda geçici olarak hemodiyaliz gerekebilir.

5. İNTRAOPERATİF BAKIM

Böbrek nakli kombine vasküler ve ürolojik bir cerrahi prosedürdür (Kausman & Powell, 2015). Vasküler anastomozlar genellikle retroperitoneal yaklaşımla iliak vene ve artere yapılır. Bununla birlikte 20 kg'dan hafif olan çocuklarda renal allograft genellikle intraabdominal olarak yerleştirilir ve vasküler anastomozlar da aortaya veya vena kavaya yapılır. Reperfüzyon ve allograftın yeterli derecede kanlandığının görülmesinden sonra üreter-mesane anastomozu aşamasına geçilir.

5.1. Anestezi tekniği

Böbrek nakli genel anestezi, endotrakeal entubasyon ve kontrollü ventilasyon gerektirir (Kausman & Powell, 2015). Sedatifler ve opiyatlar ile ilgili spesifik tercihler söz konusu değildir ancak sevofluran diğer inhalasyon anestezikleri ile kıyaslandığında rölatif olarak biraz daha iyi hemodinamik profil sağlayabilir (Holzman et al., 1996). İlk ortaya çıktığında sıçan deneylerinde sevofluran metabolitlerinin nefrotoksik etkileri olabileceği kaygısı doğmuştur. Ancak sonrasında insanlarda pekçok çalışma yapılmış ve sevofluranın renal disfonksiyonu olan veya böbrek nakli olmuş olan çocuklarda renal fonksiyon üzerinde klinik olarak belirgin etkileri gözlenmemiştir. Dolayısıyla günümüzde sevofluran böbrek yetmezlikli, böbrek nakilli veya böbrek nakli olmakta olan çocuklarda genel anestezik olarak güvenle kullanılmaktadır (Ong Sio et al., 2017).

Orta ve uzun-etkili nöromusküler blokör ajanla istemsiz rezidüel kürarizasyonu önlemek için tercihen nöromusküler monitorizasyon kılavuzluğunda kullanılır (Carlos et al., 2016; Flockton et al., 2008). Süksinil kolin hiperkalemi ve disritmi riski nedeniyle tercih edilmez. Böbrek naklinin vasküler anastamoz aşamasında kontrollü derin nöromusküler blokaja tekrarlayan atrakuryum veya rokuronyum dozları ile ulaşılır. Rokuronyumun daha yüksek postoperatif rezidüel nöromusküler blokaj riski vardır ancak sugammadex ile hızlı bir tersine çevrilme ('reversal') sağlanabilir. Sugammadex-rokuronyum kompleksi glomerular filtrasyon ile ekskrete edilir ve böbrek yetmezliğinde ekskresyon belirgin olarak yavaşlar. Bununla birlikte, bu stabil bir komplekstir ve SDBY hastalarında reküarizasyon ihtimali düşük görünmektedir. Çocuk veya yetişkin böbrek yetmezliği hastaları ile ilgili olgu sunumlarında sugammadexin kullanımına ilişkin yan etkilerden bahsedilmemiştir ve bu çalışmalara göre kullanımı güvenlidir. Dahası, başarılı bir böbrek naklinde renal allograft glomerular fonksiyonu hızla kazanır ve bu kompleks serbest filtrasyon ile elimine edilir.

5.2. Mekanik ventilasyon stratejisi

Azalmış pulmoner fonksiyon göz önünde bulundurularak, SDBY olan çocuklarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamak çok makul görülmektedir (Kneyber et al., 2017). Her ne kadar pediatrik mekanik ventilasyon uygulamalarının etkilerini araştıran çalışmalar sayıca azsa da, Pediatrik Mekanik Ventilasyon Konsensüsü kritik hasta durumundaki çocuklarda şu stratejiyi önermektedir: 1) Akciğer displazisinde daha düşük volümler olmak üzere 5-8 ml kg-1 aralığında tidal volüm 2) Alveoler kollapsı önlemek için hasarlı olmayan akciğerlerde standart olarak düşük (3-5 cm H₂O) PEEP (positive end-expiratory pressure) düzeyleri; ancak progresif akciğer hasarında daha yüksek PEEP düzeyleri gerekli olabilir. 3) Her ne kadar pek çok anestezi ventilatörü için bu değerleri ölçmek zor olsa da hasarlı akciğerler için 29-32 cm H₂O'dan küçük plato basınç ayarlanmalıdır.

5.3. Hemodinamik takip

Böbrek nakli ameliyatında kritik öneme sahip hemodinamik amaçlardan biri optimal graft perfüzyonudur çünkü yetersiz perfüzyon ve oksijenasyon postoperatif akut tübüler nekroz ve GGF riskini artırır ((Busse & Ostermann, 2019). Mikrovasküler kan akımı takip edilemeyeceği için hemodinamik takip yapılarak arteriyel kan basıncı, sıvı durumu ve sistemik kan akımı takip edilir.

Özellikle yetişkinden böbrek alan çocuklarda post-transplantasyon ortalama arter basıncının (OAB) 70 mmHg üzerinde tutulması önerilir. Yetişkinlerde otoregülasyon mekanizması ortalama arter basıncı 60-80 mmHg aralığındaysa böbrek kan akımını güvenli düzeyde tutabilir. Dahası, post-transplant OAB 70 mmHg altında seyreden yetişkin böbrek nakli alıcılarında GGF insidansının rölatif olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Campos et al., 2012). Ancak bu hedefe ulaşmak için çocuklara fazla miktarda sıvı verilmesi veya vazopressör uygulanması biraz düşük olan bir OAB'na göre daha zararlı olacaktır. Bundan dolayı hedef OAB'nin donörün bazal OAB düzeyine göre belirlenmesi daha uygun olacaktır. Ayrıca vasküler klempler açıldıktan sonra cerrah inspeksiyonla renal allograftın perfüzyon düzeyini değerlendirecektir. Yeterli perfüzyona ulaşılan OAB, post-operatif dönemde de bir hedef olarak kullanılabilir ve bu değer bazen standart değer olan 70 mmHg'dan farklılık da gösterebilir.

Uygun bir OAB'ye ek olarak yeterli sıvı miktarı ve kan akımı da kritik öneme sahiptir. Öncelikle hem hipovolemiden, hem de hipervolemiden kaçınılması gerektiği bilinmelidir. Hipovolemi yetersiz doku perfüzyonuna ve oksijenlenmeye neden olurken sıvı yüklenmesi doku ödeme ve azalmış oksijen difüzyonuna neden olur (Busse & Ostermann, 2019). Geleneksel olarak, pediatrik böbrek naklinde

yeterli sıvı tedavisi için yüksek santral venöz basınç (SVB) hedefleri söz konusudur. Fakat SVB sıvı dengesinin güvenilir bir göstergesi değildir. Verilen sıvı tedavisine yanıtı ölçmede de başarısızdır ve yetişkin böbrek nakillerinde GGF insidansı ile ilişkili bulunmamıştır (Campos et al., 2012; Cole, 2008). Dahası, yüksek SVB değerleri kritik hasta çocuklarda artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (Wang et al., 2015). Ayrıca, pediatrik böbrek naklinde anestezi yaklaşımları üzerinde yapılan analizler SVB kılavuzlu yaklaşımın sıvı yüklenmesi, postoperatif pulmoner ödem ve uzamış ventilatör desteği ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (Roach et al., 2017).

Çocuklarda intravasküler volümü takip etmek ve sıvı tedavisine yanıtını tahmin etmek zordur ((Weiss et al., 2020). Genelde öneriler sıvı tedavilerinin ileri hemodinamik izlem bulgularına göre yapılması, sıvı yüklenmesi bulgularının gelişmesi durumunda ise tedavinin kesilmesidir. Burada sözü edilen ileri hemodinamik takiple hastanın sıvıya yanıtı tahmin edilebiliyor olmalı veya bu mümkün olmuyorsa kalp debisi, sistemik vasküler direnç veya venöz oksijenizasyon izlenmelidir. Sıvı tedavisine yanıtın takibi yetişkinlerde atım hacmi veya nabız basıncı değişiklikleri izlenerek güvenli bir biçimde tahmin edilebilirse de çocuklar için durum böyle değildir. Çocuklarda aortik kan akımının tepe hızı ve inen aorttaki özefageal Doppler tepe akım hızının sıvı tedavisi yanıtını tahmin edebildiği gösterilmiştir ((Marik et al., 2009).

Kalp debisi (KD) monitörleri sistemik akımını değerlendirmede ve sıvı tedavisine kılavuzluk etmede yararlı olmakla birlikte bunların yalnızca birkaçı çocuklarda kullanım için uygun ve güvenilirdir ((Marik et al., 2009). Transpulmoner termodilüsyon KD-monitörü doğru sonuçlar verir ve çocuklarda kullanım için valide edilmiştir ancak tercihen femoral arter gibi geniş arterlerde bir intravasküler kateter bulunmasına ihtiyaç duyar. Daha non-invazif bir alternatif ise transözefageal Doppler monitörüdür. Her ne kadar mutlak KD değerlerini ölçmese de, akım değişimlerini izlemede ve dolayısıyla verilen sıvıların etkilerini takip etmede yararlıdır (Chew & Poelaert, 2003). Yetişkin böbrek nakli hastalarının, özefageal Doppler kılavuzluğunda, SVB kılavuzluğunda olana göre böbrek fonksiyonu açısından sonuçlar değişmeden daha az intravenöz sıvı aldıkları gösterilmiştir (Kannan et al., 2022). Pediatrik böbrek naklinde ise yalnızca bir çalışma KD-kılavuzlu hemodinamik yönetimin etkilerini incelemiş ve benzer bir sonuca varmıştır (Monnet & Teboul, 2017).

5.4. Hemodinami yönetimi

Hemodinamik hedeflere sıvı tedavileri ve zorunlu hallerde vazoaktif ilaçlar ile varılabilir (Kakajiwal et al., 2017). Sıvı tedavisi ile temel metabolik ihtiyaçlar

karşlanır, donör böbreği reperfüzyona hazır hale getirilir. İdame sıvılar hissedilmeyen kayıpları, idrar çıkışını ve kalorik ihtiyaçları kompanze etmek için verilir. Anürik hastada temel sıvı ihtiyacı için standart 4-2-1 kuralı ile hesaplanan miktarın yaklaşık %50'si verilebilir. Kalori ihtiyacı idame sıvılara glikoz katılması ile karşılanır. Bununla birlikte, peroperatif hipoglisemi için risk altındaki çocuklarda daha yüksek glikoz konsantrasyonlu sıvılar gerekli olabilir. Örneğin parenteral tedavi alan veya sürekli enteral beslenen çocuklar bu gruptadır. Bununla birlikte, yüksek miktarlarda hipotonik sıvıların verilmesinden hiponatremi ve takip eden beyin ödemi riski nedeniyle kaçınılmalıdır. Özellikle pediatrik nakillerde, hipotonik solüsyonlar ile birlikte hiperüriseminin hızla düzeltilmesi serum ile beyin hücreleri arasındaki osmolalite dengesizliğini artırır ve serebral ödeme neden olur. Reperfüzyondan kısa bir süre önce verilecek mannitol bu riski azaltabilir. Buna ek olarak mannitol osmotik diürezi indükler. Mannitolun bir serbest radikal süpürücüsü olduğu düşünülmektedir (Tiggeler et al., 1985). İskemi-reperfüzyon hasarını ve nakilden sonra greft disfonksiyonu ihtimalini azalttığı yönünde bulgular da mevcuttur. Bundan dolayı mannitol pekçok böbrek nakli protokolünde yer almaktadır.

Klemples açılmadan önce iskemik donör böbreğinden salınan atık ürünlerin sebep olabileceği hipotansiyonu ön görerek sıvı yüklemesi yapılması tavsiye edilir (Schnuelle & Johannes Van Der Woude, 2006). Sıvı yüklemesi için Ringer laktat gibi dengeli solüsyonlar tercih edilir çünkü serum fizyolojinin yüksek miktarlarda verilmesi hiperkloremik asidoza neden olabilir. Ringer laktat solüsyonu potasyum içermesine rağmen böbrek nakli sırasında kullanımı hiperkalemi yapmaz; Ringer laktatın içindeki potasyum konsantrasyonu serum ile denk olduğu için, volüm genişlemesi hastanın serum potasyum konsantrasyonunu değiştirmez. Dahası, serum fizyolojik ile sıvı yüklenmesi daha çok hiperkalemi riski taşır çünkü asidozu indükleyerek fazla serum hidrojen iyonları ile karşılıklı değişim amacıyla potasyumun hücre dışına çıkmasını sağlayabilir (Khajavi et al., 2008).

Sodyum bikarbonat solüsyonları, renal bikarbonat kaybı kaynaklı metabolik asidoz mevcut olduğunda sıvı yüklemesinin bir parçası olabilirler. Kristaloitlerin yüksek miktarlarda verilmesi doku ödemine neden olabileceği için bunların bir kısmının kolloidler ile replase edilmesi akla gelebilir. Bununla birlikte hidroksietyl nişasta ve jelâtinin sepsis veya septik şoktaki yetişkinlerde mortaliteyi, koagülopatiyi ve akut böbrek hasarını artırıcı etkileri olduğu unutulmamalıdır. Aynı şekilde çocuklarda kullanımlarının da riskli olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak sentetik kolloidler böbrek naklinde önerilmez. Albümin makul bir alternatiftir ancak çok düşük olmasına karşın kan yolu ile bulaşan enfeksiyonları bulaştırma riski taşır ve pahalıdır (Weiss et al., 2020).

Norepinefrin gibi vazopressörler hasta sıvı tedavisine yanıt vermiyorsa ve hedef OAB'na ulaşamıyorsa kullanılabilir (Bellomo et al., 2008). Norepinefrinin anestezi kaynaklı vazodilatasyona karşı koyma etkisi vardır. Ayrıca, renal allograftın reperfüzyonundan sonra, norepinefrin sistemik vasküler dirençteki ani düşmeye sekonder oluşabilecek hipotansiyonu önleyebilir. Post-reperfüzyon hipotansiyon özellikle yetişkinden böbrek alan küçük çocuk alıcılarda veya kadaverik böbrek alan küçük çocuklarda gözlenebilir. Kadaverik böbrek alanlarda renal allograftın soğuk iskemisi sistemik dolaşıma çok miktarda vazodilatatör sitokin salınmasına yol açar. Norepinefrinin vazokonstriktör etkisinin renal allograft kan akımını azaltacağı düşüncesi ise temelsizdir. Tersine, hipotansif ve vazodilatasyon etkisi altında akut böbrek hasarı oluşmuş hastalarda norepinefrinin otoregülasyona katkı sağladığı ve renal kan akımını geliştirici etkisi olduğu gözlenmiştir. Pediatrik böbrek nakli vakalarında KD'nin arttırılması için genellikle inotrop kullanılması gerekmez çünkü bu alıcıların çoğu iyi kardiyak sistolik fonksiyon gösterirler. Esas olarak reno-protektif etkileri nedeniyle tercih edilebilen düşük doz dobutamin ise günümüzde böbrek naklinde kullanılmamaktadır; beta-mimetik etkisi nedeniyle taşikardi yapma olasılığı yüksektir (Friedrich et al., 2005).

5.5. Küçük (<5 yaş) çocuklarda böbrek nakli

Bu gruptaki hastalar genel olarak düşük akut rejeksiyon riski taşırlar (Dharnidharka et al., 2014). Bunun muhtemel nedeni bu gruptaki alıcıların immünolojik durumudur. Ayrıca, genellikle, bu gruptaki hastaların vericileri immünolojik olarak uyumlu olan ebeveynleri veya yetişkin akrabalarıdır. Ancak belirgin bir donor-alıcı boyut uyumsuzluğu varsa hem cerrahi, hem de anestezi açısından bazı zorluklar söz konusu olabilir.

Damar çapı uyumsuzluğu arteriyel kan akımını baskılayabilir ve venöz konjesyon yapabilir. Bunu engellemenin yollarından biri cerrahin damar anastomozu için inen aortu ve inferior vena kavayı tercih etmesi olabilir. Bundan ayrı olarak, küçük bir çocuğa, yetişkin bir vericiden gelen büyük bir böbreğin nakledilmesinin hemodinamik açıdan getireceği zorluklar olabilir. Bir yetişkin böbreğinin dakikada yaklaşık 500 ml kan akımı alacağı ve 2 yasındaki bir çocukta KD'nin yaklaşık dakikada 2000 ml olacağı düşünülürse, donör böbreğinin kan akım ihtiyacını karşılayabilmek için alıcı KD'sinin %25 oranında artması gerektiği anlaşılır. Bu da, renal allograftın hipoperfüzyonunu ve erken iskemisini engellemek için optimal destekleyici perioperatif hemodinamik tedavinin gerekli olduğunu gösterir. Bu tedavinin ileri hemodinamik izlem kılavuzluğunda yapılması hem hipovolemiyi, hem de sıvı yüklenmesini önleyecektir (Monnet & Teboul, 2017).

Tüm bu önlemlere karşın, nakil ameliyatını takip eden ilk haftalar hatta aylarda nakledilen böbreğin kan akımı pre-transplant döneme göre kaçınılmaz olarak azalır. Önce, nakilden hemen sonra kreatin klirensi artar. Bunun nedeni verici böbreğinin rölatif kapasitesidir. Ancak bu ilk aylarda azalır; bunun nedeni de alıcının KD'sine uyum ve akabinde renal allograft perfüzyonunda azalmadır (Oomen et al., 2022). Bu durum özellikle vücut yüzey alanı 0.75 m²'den küçük olan alıcıların protokol graft biyopsilerinde gözler önüne serilir; bu biyopsilerin histopatolojik değerlendirmelerinde hipoperfüzyon kaynaklı olduğu düşünülen non-immünolojik hasar bulgularına sıkça rastlanır. Ayrıca akılda tutulması gereken bir diğer husus küçük pediatrik alıcılarda fonksiyonel renal kapasitenin çocuklar büyüdükçe artmayabileceği ve bu gruptaki çocukların renal allograftlarındaki zaman içindeki küçülmenin, bu çocuklardan daha ileri yaşlarda böbrek nakli yapılmış çocukların böbreklerindeki zaman içindeki küçülmeye kıyasla daha belirgin olabildiğidir (Voet et al., 2021). Bu durum göstermektedir ki, post-transplant döneminde artmış olan KD renal allograft dokusu kaybını engelleyebilir. Bununla beraber bu artışın olması küçük pediatrik alıcılarda kolay değildir çünkü sık geçirilen enfeksiyonlar ve beslenme güçlükleri gibi nedenler dolayısıyla artmış hipovolemi riski söz konusudur. Bunlara ek olarak, renal allograftın hipoperfüzyonunun erken tanısının kolay olmadığı ve eldeki görüntüleme araçlarının ve biyobelirteçlerin sınırlı katkısı olduğu unutulmamalıdır.

6. POSTOPERATİF BAKIM

Postoperatif bakım optimal hemodinamik desteğin sağlanmasına, sıvı ve elektrolit dengesinin korunmasına odaklanmalıdır (Kakajiwal et al., 2017). Pediatrik anestezi yoğun bakım ünitesi yakın gözlem ve akut tübüler nekroz, GGF, elektrolit imbalansı, vasküler anastomoz kaçağı, arteriyel ve venöz tromboz ile pulmoner ödem gibi komplikasyonların erken tanısı ile ilk müdahalesi için çok uygun bir ortam sunar.

Sıvı yüklenmesi, rezidüel nöromusküler blokaj veya opiyat aktivitesi varlığı gibi durumlarda ventilatör desteği gerekli olabilir. Hemodinamik destek intraoperatif bakım kısmında aktarılan prensiplerle devam ettirilebilir.

İlk 24-48 saatlik zaman diliminde idrar çıkışının ve olası elektrolit kayıplarının replase edilmesi önem arz eder. Ürenin yüksek bir glomerular filtrasyon hızıyla filtrasyonu serum ile beyin hücreleri arasındaki osmolalite dengesizliği riskini artırır. Bu risk özellikle çok küçük pediatrik böbrek nakli alıcılarında daha belirgindir. Ek olarak, yüksek miktarda idrar çıkışı durumlarında yüksek miktarda

sodyum, potasyum, magnezyum ve fosfat kayıpları söz konusu olabilir. Bu nedenle, bu durumda, yakın izlem ve elektrolit replasmanı, hem osmolalite değişikliklerinin, hem de olası komplikasyonların önüne geçmek için gereklidir.

İdrar çıkışında azalma rejeksiyona bağlı erken greft disfonksiyonu, rölatif hipovolemi, veya vasküler komplikasyon kaynaklı olabilir. Vasküler komplikasyonlar renal greft Doppler ultrasonogramı ile tanınır veya ekarte edilir. İmmünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler greft yetmezliği durumunda vasküler trombozu rejeksiyona göre daha olası bir neden haline getirmiştir. Tromboz için risk faktörleri çok düşük alıcı yaşı (<5 yaş), çok küçük verici yaşı (<5 yaş), uzun soğuk iskemi süresi ve cerrahi komplikasyonlardır. Heparin gibi antikoagülan ajanların bu komplikasyonun riskini azaltıp azaltmadığı ise halen tartışmalıdır (Nagra et al., 2004).

Postoperatif ağrının yönetimi temel olarak parasetamol ve opiyatlar ile sağlanır (Roach et al., 2017). Eğer greft fonksiyonu iyiye, morfin, aktif metabolitlerinin birikeceği korkusu olmadan kullanılabilir. Hastada GGF varsa, aktif metabolitleri olmayan piritramid gibi opiyatlara geçiş yapılabilir. Renal kapiller kan akımını baskıladıkları için non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kontrendikedir. Epidural analjezinin iyi sonuçlar verdiğine ve stabil bir hemodinamik durum sağlanmasına katkıda bulunduğu dair veriler mevcuttur. Ancak buna rağmen, bu yaklaşım böbrek yetmezlikli hastalarda hemodinamik instabilite yaratacağı, epidural hematoma ve abseye neden olabileceği endişeleri nedeniyle pratikte yaygınlaşmamıştır.

Pediyatrik böbrek nakli sonrası geç komplikasyonlar hipertansiyon, greft yetmezliği, rejeksiyon, enfeksiyonlar ve malignitelerdir. Hipertansiyon hastaların %50-80'inde gözlenir ve bu hastaların %75'inde nakilden önce hipertansiyon yoktur. Bu durum en çok immünsüpresif ajanların yan etkileri, arter anastomoz bölgesinde stenoz ve rejeksiyon ile açıklanır. Post-transplantasyon hipertansiyonun birinci yılın sonunda daha düşük GFH ve greft sağkalım oranları ile birliktelik gösterdiği unutulmamalıdır.

Greft yetmezliği pekçok nedene bağlı olabilir. Önde gelen nedenler artmış iskemi süresi, böbreğin kadaverik donörden nakledilmiş olması ve yüksek donör yaşıdır. Bu faktörlerin ortak özellikleri muhtemelen daha belirgin bir iskemi-reperfüzyon sürecinin söz konusu olmasıdır. Bu faktörlere ek olarak, immünsüpresif tedavi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik etkileri olması ve ince doz ayarlamaları gerektirmesidir. Ayrıca, özellikle adolesan yaş grubunda düşük tedavi uyumu önemli bir sorundur ve 17-25 yaş aralığındaki greft yetmezliklerinin önemli bir nedenini oluşturur (Kausman & Powell, 2015).

Pediyatrik b6brek naklini izleyen birinci yıl en y6ksek enfeksiyon oranının s6z konusu olduğu d6nemdir. Bu 6zellikle okul-6ncesi d6nemdeki b6brek alıcılarında hen6z immat6r olan imm6n sistemin imm6ns6presyona maruz bırakılması nedeniyle daha yaygın bir sorundur. Bu gibi durumlarda, yeterli oral alımdan emin olmak, hipovolemiyi ve b6brek hasarını 6nlemek amacıyla hastaneye yatış i6in eşik d6ř6k tutulmalıdır.

Maligniteler her organ naklinde olduğu gibi pediyatrik b6brek naklinde de uzun s6reli imm6ns6presyona bağlı 6nemli ge6 komplikasyonlardan biridir. Kuzey Amerika'dan yayınlanan istatistiklere g6re, pediyatrik b6brek alıcılarının %2,3'u nakilden sonraki 66 yıl i6inde bir malignite tanısı almaktadır ve lenfoproliferatif hastalıklar bu maligniteler arasında birinci sırada yer almaktadır (Mumford et al., 2019).

7. B6BREK NAKİLLİ OLAN VEYA B6BREK HASTALIğI OLAN 6OCUKTA ANESTEZİ

B6brek hastalığı olan veya nakil b6breği bulunan 6ocuklar farklı nedenlerle anestezi alma ihtiya6ı duyabilirler (Voet et al., 2021). Bu 6ocukların ihtiya6 duyduğu prosed6rler genel cerrahi prosed6rler olabildiği gibi, graft biyopsisi, diyaliz kateteri takılması veya 6rolojik cerrahiler de olabilir. B6yle durumlarda anestezi hazırlığı nefrolog ve cerrah ile işbirliği i6inde yapılmalıdır. Burada temel prensipler, b6brek naklinin pre-operatif hazırlığında anlatıldığından farksızdır.

Anestezi gerektiren cerrahi işlem nakil b6breği 6ok iyi 6alışan bir hastada yapılacaksa bile anesteziist bazı patofizyolojik değişikliklere karşı hazırlıklı olmalıdır (Ravera et al., 2019). 66nceki b6brek hastalığının hastanın diğer organlarda 6nceden yaratmış olduğu hasarın b6brek naklinden sonra d6zelmiş olabileceği, değişikliğe uğramamış olabileceği veya daha k6t6ye gitmiş olabileceği gibi t6m ihtimaller anesteziist tarafından akılda tutulmalıdır. 6rneğin nakilden 6nce yaşanmış olan pulmoner 6dem tamamen d6zelmiş olabilir ancak akciğer fibrozisine bağlı restriktif akciğer paterni nakilden sonra sebat ediyor olabilir. Kardiyovask6ler patolojilerin başarılı bir nakilden sonra –nakil 6ncesi diyaliz d6nemindeki hızla olmasa bile- ilerlemeye devam ediyor olabileceği de anesteziist tarafınca 6ng6r6lmelidir. Bu durum daha 6ok imm6ns6presif ajanların yan etkilerine bağlıdır. Ancak, son d6nemde imm6ns6presif tedavilerde yaşanan gelişmelerle kortikosteroid kullanımını azaltan veya tamamen dışlayan protokoller geliştirilmiş ve bu sayede diyabet, metabolik sendrom ve hipertansiyon risklerinde azalma s6z konusu olmuştur. Yeni kalsin6rin inhibit6rleri eskilerine g6re daha iyi kardiyovask6ler profile sahiptir. Bununla beraber diastolik disfonksiyon, hipertansiyon ve sol ventrik6l hipertrofisi halen pediyatrik b6brek nakli alıcılarında genel pop6l6syona

göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bu da hep devam edecek olan bir kardiyovasküler olay riskine karşı dikkatli olmak gerektiği manasına gelmektedir.

Anestezi, cerrahi stres ve hemodinamik değişiklikler böbrek hipoperfüzyonu için potansiyel risklerdir ve postoperatif dönemde azalmış graft fonksiyonu riskini beraberlerinde getirirler (Voet et al., 2021). Bu nedenle bu gibi durumlarda hastanın sıvı durumu ve kan basıncı dikkatlice izlenmeli ve gerektiğinde düzeltilmelidir. Doğal olarak, non-steroid anti-inflamatuarlar, nefrotoksik antibiyotikler ve kontrast maddeler gibi nefrotoksik olan tüm ajanlardan bu hasta gruplarında kaçınılmalıdır.

Sonuncu ama çok önemli olan başka bir husus da anesteziğin hem hastanın, hem de ebeveynlerinin yapılacak cerrahi ve uygulanacak anestezi ile ilgili olarak bir psikolojik yük ve anksiyete ile karşı karşıya olduklarının farkında olmasıdır. Bu psikolojik yük ve anksiyete, daha önce hastaneye yatmış ve invazif müdahalelere maruz kalmış olmanın yanında, şimdiki cerrahi işlem ve uygulanan anestezi neticesinde çalışmakta olan böbreği kaybetme korkusundan da kaynaklanmaktadır. İyi bir anestezi uzmanının farkında olmalı ve hastanın yanında graft fonksiyonunu da korumanın görevleri arasında olduğunu bilmelidir (Thys et al., 2015).

8. SONUÇ

Pediyatrik böbrek nakli optimal medikal takiple iyi uzun-dönem sonuçlar verebilir. Pediyatrik böbrek naklinde anestezi SDBY olan bir çocukta patofizyolojik süreçler konusunda bilgi sahibi olmayı gerektirir. Dahası perioperatif bakım da erişkindekinden farklıdır. Hastalar arasındaki klinik farklılıklar en çok böbrek yetmezliğinin etiyojisinden, hastaların komorbiditelerinden ve graft-alıcı arasındaki boyut uyumsuzluğunun derecesinden ve bunun olası hemodinamik etkilerinden kaynaklanır. Özellikle küçük bir pediyatrik alıcıya rölaf olarak büyük bir yetişkin böbreğinin nakledilmesi gibi belirgin hemodinamik değişikliklerin öngörüldüğü durumlarda optimal perioperatif hemodinamik desteğin verilmesi renal allograftın yeterli perfüzyonu ve oksijenasyonu açısından kritik öneme sahiptir. İleri hemodinamik izlem hemodinamik tedaviye kılavuzluk etmeli ve böylece hipovolemiden ve sıvı yüklenmesinden kaçınılarak hedef arteriyel kan basıncına ulaşılmalıdır. Bu süreçte SVB-kılavuzlu sıvı tedavisi yaklaşımlarının sınırlı değeri olduğu ve bu yaklaşımların sıvı yüklenmesi ile birlikte buna bağlı komplikasyonların riskini de arttırdığı akıld tutulmalıdır. İyi fonksiyon gösteren bir renal allograftın varlığında bile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık insidansının yüksek olduğu unutulmamalıdır. Sonuç olarak pediyatrik böbrek nakli yaşam boyu artmış kardiyovasküler hastalık riskini beraberinde getirir. Bu nedenle daha önce böbrek nakli olmuş ve fonksiyonel bir renal allograftı olan hastaların cerrahi işlemleri

sırasında anestezi hastanın hayatıyla birlikte graft fonksiyonunu korumaya çalışırken kardiyovasküler riskleri mutlaka göz önünde bulundurmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abdelkader, A., Ho, J., Ow, C. P. C., Eppel, G. A., Rajapakse, N. W., Schlaich, M. P., & Evans, R. G. (2014). Renal oxygenation in acute renal ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 306(9). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00281.2013>
- Bellomo, R., Wan, L., & May, C. (2008). Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 36(4 Suppl). <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318169167F>
- Busse, L. W., & Ostermann, M. (2019). Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 39(5), 462–472. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2019.06.006>
- Campos, L., Parada, B., Furriel, F., Castelo, D., Moreira, P., & Mota, A. (2012). Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function? *Transplantation Proceedings*, 44(6), 1800–1803. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2012.05.042>
- Carlos, R. V., Torres, M. L. A., & De Boer, H. D. (2016). The use of rocuronium and sugammadex in paediatric renal transplantation: Two case reports. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(5), 383–386. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000338>
- Chew, M. S., & Poelaert, J. (2003). Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Medicine*, 29(11), 1889–1894. <https://doi.org/10.1007/S00134-003-1967-9>
- Cole, R. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest*, 134(6), 1351–1352. <https://doi.org/10.1378/CHEST.08-1846>
- Culshaw, G. J., Costello, H. M., Binnie, D., Stewart, K. R., Czopek, A., Dhaun, N., Hadoke, P. W. F., Webb, D. J., & Bailey, M. A. (2019). Impaired pressure natriuresis and non-dipping blood pressure in rats with early type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Physiology*, 597(3), 767–780. <https://doi.org/10.1113/JP277332>
- Dharnidharka, V. R., Fiorina, P., & Harmon, W. E. (2014). Kidney transplantation in children. *The New England Journal of Medicine*, 371(6), 549–558. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1314376>
- Flockton, E. A., Mastronardi, P., Hunter, J. M., Gomar, C., Mirakhur, R. K., Aguilera, L., Giunta, F. G., Meistelman, C., & Prins, M. E. (2008). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia*, 100(5), 622–630. <https://doi.org/10.1093/BJA/AEN037>
- Friedrich, J. O., Adhikari, N., Herridge, M. S., & Beyene, J. (2005). Meta-analysis: low-

- dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Annals of Internal Medicine*, 142(7), 510–524. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010>
- Holzman, R. S., Van der Velde, M. E., Kaus, S. J., Body, S. C., Colan, S. D., Sullivan, L. J., & Soriano, S. G. (1996). Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. *Anesthesiology*, 85(6), 1260–1267. <https://doi.org/10.1097/00000542-199612000-00006>
- Jushinskis, J., Trushkov, S., Bicans, J., Suhorukov, V., Shevelev, V., Ziedina, I., & Rozental, R. (2009). Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplants. *Transplantation Proceedings*, 41(2), 746–748. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2009.01.037>
- Kakajiwal, A., Weiss, S., Lopez, S., Palmer, J., & Baluarte, H. (2017). Cerebral Edema in a Child after Preemptive Kidney Transplantation. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 6(2), 123–126. <https://doi.org/10.1055/S-0036-1584682>
- Kannan, G., Loganathan, S., Kaja, K., Hazarika, A., Sethi, S., Sen, I. M., Subramanyam, R., & Singh, S. (2022). The effect of pulse pressure variation compared with central venous pressure on intraoperative fluid management during kidney transplant surgery: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie*, 69(1), 62–71. <https://doi.org/10.1007/S12630-021-02130-Y>
- Kaur, M., Chandran, D., Lal, C., Bhowmik, D., Jaryal, A. K., Deepak, K. K., & Agarwal, S. K. (2013). Renal transplantation normalizes baroreflex sensitivity through improvement in central arterial stiffness. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28(10), 2645–2655. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFT099>
- Kausman, J. Y., & Powell, H. R. (2015). Paediatric nephrology: the last 50 years. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(1), 94–97. <https://doi.org/10.1111/JPC.12812>
- Khajavi, M. R., Etezadi, F., Moharari, R. S., Imani, F., Meysamie, A. P., Khashayar, P., & Najafi, A. (2008). Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Renal Failure*, 30(5), 535–539. <https://doi.org/10.1080/08860220802064770>
- Kizilbash, S. J., Evans, M. D., Chinnakotla, S., & Chavers, B. M. (2021). Use of expanded-criteria donors and > 85 KDPI kidneys for pediatric kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 21(3), 1160–1170. <https://doi.org/10.1111/AJT.16162>
- Kneyber, M. C. J., de Luca, D., Calderini, E., Jarreau, P. H., Javouhey, E., Lopez-Herce,

- J., Hammer, J., Macrae, D., Markhorst, D. G., Medina, A., Pons-Odena, M., Racca, F., Wolf, G., Biban, P., Brierley, J., & Rimensberger, P. C. (2017). Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Medicine*, 43(12), 1764–1780. <https://doi.org/10.1007/S00134-017-4920-Z>
- Lentine, K. L., Pastan, S., Mohan, S., Reese, P. P., Leichtman, A., Delmonico, F. L., Danovitch, G. M., Larsen, C. P., Harshman, L., Wiseman, A., Kramer, H. J., Vassalotti, J., Joseph, J., Longino, K., Cooper, M., & Axelrod, D. A. (2021). A Roadmap for Innovation to Advance Transplant Access and Outcomes: A Position Statement From the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 78(3), 319–332. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2021.05.007>
- Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181A590DA>
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2017). Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Critical Care (London, England)*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-017-1739-5>
- Mumford, L., Maxwell, H., Ahmad, N., Marks, S. D., & Tizard, J. (2019). The impact of changing practice on improved outcomes of paediatric renal transplantation in the United Kingdom: a 25 years review. *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 32(7), 751–761. <https://doi.org/10.1111/TRI.13418>
- Nagra, A., Trompeter, R. S., Fernando, O. N., Koffman, G., Taylor, J. D., Lord, R., Hutchinson, C., O’Sullivan, C., & Rees, L. (2004). The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 19(5), 531–535. <https://doi.org/10.1007/S00467-004-1458-4>
- Ong Sio, L. C., Dela Cruz, R. G., & Bautista, A. (2017). Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Medical Gas Research*, 7(3), 186–193. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215748>
- Oomen, L., Bootsma-Robroeks, C., Cornelissen, E., Wall, L. de, & Feitz, W. (2022). Pearls and Pitfalls in Pediatric Kidney Transplantation After 5 Decades. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.856630>
- Phillips, J. K. (2005). Pathogenesis of hypertension in renal failure: role of the sympathetic nervous system and renal afferents. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 32(5–6), 415–418. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1681.2005.04204.X>
- Racasan, S., Joles, J. A., Boer, P., Koomans, H. A., & Braam, B. (2003). NO dependency

- of RBF and autoregulation in the spontaneously hypertensive rat. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 285(1). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00348.2002>
- Ravera, M., Rosa, G. M., Fontanive, P., Bussalino, E., Dorigi, U., Picciotto, D., Di Lullo, L., Dini, F. L., & Paoletti, E. (2019). Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients. *Cardiorenal Medicine*, 9(1), 61–68. <https://doi.org/10.1159/000494065>
- Roach, J. P., Bock, M. E., & Goebel, J. (2017). Pediatric kidney transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(4), 233–240. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPEDSURG.2017.07.006>
- Schnuelle, P., & Johannes Van Der Woude, F. (2006). Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 19(12), 947–959. <https://doi.org/10.1111/J.1432-2277.2006.00356.X>
- Sengstock, D., Sands, R. L., Gillespie, B. W., Zhang, X., Kiser, M., Eisele, G., Vaitkevicius, P., Kuhlmann, M., Levin, N. W., Hinderliter, A., Rajagopalan, S., & Saran, R. (2010). Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 25(3), 853–861. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFP559>
- Thys, K., Schwering, K. L., Siebelink, M., Dobbels, F., Borry, P., Schotsmans, P., & Aujoulat, I. (2015). Psychosocial impact of pediatric living-donor kidney and liver transplantation on recipients, donors, and the family: A systematic review. *Transplant International*, 28(3), 270–280. <https://doi.org/10.1111/tri.12481>
- Tiggeler, R. G. W. L., Berden, J. H. M., Hoitsma, A. J., & Koene, R. A. P. (1985). Prevention of acute tubular necrosis in cadaveric kidney transplantation by the combined use of mannitol and moderate hydration. *Annals of Surgery*, 201(2), 246–251. <https://doi.org/10.1097/00000658-198502000-00020>
- Toto, R. D. (2005). Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*, 25(6), 435–439. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2005.05.016>
- Turcios, N. L. (2012). Pulmonary complications of renal disorders. *Paediatric Respiratory Reviews*, 13(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.PRRV.2011.04.006>
- Voet, M., Cornelissen, E. A. M., van der Jagt, M. F. P., Lemson, J., & Malagon, I. (2021). Perioperative anesthesia care for the pediatric patient undergoing a kidney transplantation: An educational review. *Paediatric Anaesthesia*, 31(11), 1150–

1160. <https://doi.org/10.1111/PAN.14271>

- Wang, X. T., Yao, B., Liu, D. W., & Zhang, H. M. (2015). Central Venous Pressure Dropped Early is Associated with Organ Function and Prognosis in Septic Shock Patients: A Retrospective Observational Study. *Shock (Augusta, Ga.)*, 44(5), 426–430. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000445>
- Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S. D., Flori, H. R., Inwald, D. P., Nadel, S., Schlapbach, L. J., Tasker, R. C., Argent, A. C., Brierley, J., Carcillo, J., Carrol, E. D., Carroll, C. L., Cheifetz, I. M., Choong, K., Cies, J. J., Cruz, A. T., de Luca, D., ... Tissieres, P. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 21(2), E52–E106. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>

Ağrılı Oral Ülserasyonlar

Yunus İNANÇ¹

Güldane MAĞAT²

Mehmet AKYÜZ³

1. GİRİŞ

Ağrı, diş hekimliğinde tedavide oldukça önemli bir motivasyon kaynağıdır. Ağrının yanında görünür, fiziksel bir lezyon varlığı mevcutsa, diş hekimleri hastalar için endişe duymaya başlamaktadır. Periodonsiyum ve dentisyon harici ağrı durumlarında diş hekimleri ağrılı oral lezyonların tanısı ve tedavisinde bilgi sahibi olmalıdırlar. Oral lezyonların, ağrının yanı sıra besinlerin girişi, çiğneme ve hastanın konuşmasına da etki edebileceği unutulmamalıdır.

Genel olarak lezyonlar neoplastik, inflamatuvar, reaktif ve developmental olmak üzere NIRD kısaltılması ile sınıflaması yapılabilir. Klinik teşhis zordur fakat klinisyen, hasta öyküsü ve kliniksel muayene ile lezyonu sınıflamanın içine dahil edebilmektedir.

Aşağıda verilen kriterlerle sınıflama ve ayırıcı tanı yapılması daha kolay hale gelmektedir:

- Lokasyon: Lezyon oral kavitenin neresinde yerleşim göstermektedir? Vücudun farklı bölgelerinde başka lezyonlar mevcut mu? Eğer mevcutsa lezyonlar daha geniş dermatolojik veya sistemik bir durumun habercisi olabilmektedir.

- Sayı: Lezyonlar kaç tanedir? Tek veya multipl olarak boy gösterebilmektedir. Birincil sifiliz ile ilişkili şankr, viral inokülasyon bölgesinde tek bir lezyondur. Human Papilloma Virus ile ilişkili kondila aküminatum lezyonları multipl olarak görülmektedir.

- Lezyonların süresi: Lezyonlar ne kadar süre içinde bölgede yer almaktadır?

Bu kriter ile lezyonun akut veya kronik olacağına dair bilgi edinilebilir.

¹ Özel Diş Polikliniği, İstanbul, Türkiye, e-mail: studentistttt@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1879-7073

² Doç.Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Konya, Türkiye, e-mail: gul_dent@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4418-174X

³ Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Konya, Türkiye, e-mail: m.aliakyz95@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9405-5931

- Lezyonun daha önceki varlığı: Bu kriter ile lezyonun primer veya rekürrent durumda olabileceği tespit edilebilir.
- Rengi: Kırmızı, beyaz, pigmentli veya mor. Bu kriter oldukça faydalı bilgi sunmaktadır.

2. ORAL VEZİKÜLOEROZİV HASTALIKLAR

Oral Veziküloeroziv Hastalıklar (OVH) ağız boşluğu dahil mukokütanoz dokuları etkileyen hastalıklardır. Küçük veziküller veya büllerin yırtılmasıyla ağrılı soyulmuş mukoza veya ülserler ile oluşabilirler. Patofizyolojilerinde alerjen ve otoimmün nedenler bulunanlar, OVH ile ilgili en çok dikkat edilmesi gereken durumlardır.

2.1. Liken Planus

Liken Planus oral mukoza dâhil mukoza zarları ve/veya cildi etkileyen kronik ve yaygın bir enflamatuvar hastalıktır. Oral kavitenin fizyolojik, anatomik, fonksiyonel özellikleri oral liken planusu (OLP) özel kılar. Liken Planus ile bağlantılı deri lezyonları mor papüller, poligonal, kaşıntılı olabilir. Oral Liken Planus semptomatik veya asemptomatik olarak görülebilir. Semptomlar arasında ağrı şiddetli seyredebilir (1).

OLP'nin görülme sıklığı diğer oral veziküloeroziv hastalıklara göre oldukça yüksektir. Görülme sıklığı yetişkinlerde %0.5-2 arasındadır (1). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2 kat daha fazladır. Çocuk popülasyonda görülmesi mümkün olmasının yanı sıra daha çok 30-60 yaş arasında görülür (2). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda OLP'nin Afrikalı Amerikanlarda, Hint ve Araplarda daha sık görüldüğü bildirilmesiyle beraber ırksal bir eğilimi söz konusu değildir (3, 4). OLP'nin papüller, plak benzeri, retiküler, büllöz, atrofik, eroziv/ülseratif olmak üzere 6 kliniksel alt tipi olmakla beraber bunlar tek başına veya kombinasyon olarak görülebilir. Bunlardan en tanınmış olan formu retiküler lezyonlardır ve bu lezyonlarda Wickham çizgileri denilen küçük, kabarık, beyazımsı gri, dantelli lezyonlardan oluşan bir ağa sahip çoklu papüller olarak görünürler (5). Lezyonlar genellikle diffüz ve simetriktrir. Oral bölgede en sık bukkal mukoza, dil, dişeti ve vestibülde görülür (6). OLP diş etinde unilateral olarak görülür. Plak ve diş taşı birikimi OLP'yi şiddetlendirir (7). Diş etindeki lezyonlarda kanama, ülserasyon, çekilme ve kızarıklık görülür. Diş etinin dış tabakası soyulup arkasında kırmızı ve ağrılı bir yüzey bırakması mümkünken kabuklaşma süreci deskuamatif gingivitis olarak tanımlanır. Bu durum pemfigus vulgaris ve müköz membran pemfigoid gibi diğer oral veziküloeroziv hastalıklarda görülebileceğinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

OLP'nin semptomları ve klinik bulguları değişiklik göstermekle beraber başlangıcı sinsidir ve çoğu hastalar oral belirtilerin farkında olmazlar. Disguzi, mukozal pürüzlülük, ağrılı ağız mukozası, ağız mukozasında kırmızı/beyaz lekeler veya ülserler, ağız çeperinde sertlik gibi semptomlar görülebilir (8). Semptomlar zamanla alevlenebilir veya azalabilir. Sakin dönemlerde akut alevlenmelerin görülmesi mümkündür. Stres gibi faktörler prognozu kötüleştirir. Keskin kasplar ve tam oturmayan protezlerin etkilebileceği oral kavitede travmaya bağlı olarak gelişen kutanöz liken planusta Koebner fenomenine benzer faktörler görülebilir. OLP'nin klinik alt tipleri gözle muayene ile sınıflandırılabilir ve en yaygın görülen retiküler formu ve ağrısı daha fazla olan eroziv liken planusu içerebilir (2). Klinik alt tip retiküler formdan eroziv forma ilerleyebilir veya tam tersi yönde ilerleyebilir. OLP squamöz hücreli karsinomaya malign transformasyonu görülebilir. Özellikle eroziv liken planusta bu dönüşüm oranı %1-3 arasındadır (9).

OLP idiopatik etiyolojiye sahiptir, patogenezinde predispozan faktörler oldukça sınırlıdır. Bazı çalışmalarda genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilse de pek tutarlı sonuçlar bulunamamıştır (10). Travma etiyolojik bir faktör olarak bildirilmese de lezyonların mekanik travmaya yanıtı olarak gelişen Koebner fenomeni lezyonların travmaya yatkın olan bölgelerde neden daha çok geliştiğini açıklayabilir. Bu bölgeler dilin lateral yüzeyleri ve bukkal mukozadır (11). Etiyolojide psikolojik faktörlerin rol oynadığı, alevlenmelerin anksiyete ve stres dönemlerinde görülmesine bağlı olarak söylenebilir. Fakat kesin bir ilişki kurulması da doğru bir yaklaşım değildir. Sistemik hastalıklar etiyolojide rol oynasa da kapsamlı çalışmalar çok azdır. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda en sık görülen 3 dermatolojik hastalıklardan biri OLP'dir. Aralarındaki seropozitiflik Japonya, Amerika, Akdeniz ülkeleri gibi bölgelerde gösterilmesine rağmen, Fransa, Mısır, Birleşik Krallık gibi ülkelerde gösterilememiştir (12-14). Grinspan sendromu hipertansiyon, diabetes mellitus ve OLP'nin varlığı ile karakterizedir (15). Grinspan sendromuna klinik olarak karşılaşılmamasına rağmen, hipertansiyon ve diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan ilaçların OLP'ye sebep olabileceği ortaya konulmuştur. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada tiroid disfonksiyonu ile OLP arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (16).

Tanıda retiküler form oldukça belirgin olmasının yanı sıra diğer alt tiplerde diğer oral vestibüloeroziv hastalıklarla karıştırılması olasıdır. İzole alandaki eroziv liken planus squamöz hücreli karsinomaya benzer görüntü verebilir. Ayırıcı tanıda eroziv liken planusta ağrı olmasına rağmen squamöz hücreli karsinomada nöral tutulum meydana gelmedikçe ağrı olmaması kriteri kullanılabilir. Görünüşü önemli olmaksızın, 2 hafta içinde düzelmeyen herhangi bir oral lezyon biyopsi ve histolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. İdeal olarak normal doku örneğiyle lezyonun temsili

alanında yaklaşık 8 mm çapında yeterli bir örnek alınmalı ve % 10 formalin içinde sabitlenmelidir.

OLP'de lezyonlar ilerleyebilir veya gerileyebilir, bundan dolayı kronik lezyonlardır. Hafif dereceli liken planus vakaları, genellikle birkaç hafta veya ay içerisinde iyileşme gösterir ve bir tedavi gerektirmez. Alevlenme zamanlarında kortikosteroidler kullanılabilir. Bazı vakalarda kaşıntılar, döküntüler oluşturabilir. Antihistaminik ilaçlar kaşıntı olan bölgeleri rahatlatmak için kullanılabilir. Tedavide fototerapi, Psoralen Ultra-Violet A (PUVA) yöntemiyle kullanılabilir.

2.2. Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris (PV), deri ve mukozaların otoimmün kronik büllöz hastalığı olarak tanımlanan pemfigus vakalarının %70'ini oluşturur. PV, mukokütanöz, vezikülobülloz, otoimmün bir hastalıktır. Pemfigusun PV, pemfigus vejetans, immunoglobulin A pemfigus, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozus, paraneoplastik pemfigus olmak üzere 6 tipi vardır. İlk 3 tip oral lezyonlarla görülür. IgA pemfigus ile PV ayırıcı tanısında PV'de oral mukozada kabarcık görülmesi kriter olarak alınır. Doğrudan veya dolaylı immüno Floresans da bu ayırıcı tanıda yardımcı olur. Pemfigus foliaceus, otoimmün bir blister hastalığı olması nedeniyle PV'ye benzer fakat oral mukozayı etkilemez. Paraneoplastik pemfigus ile PV, indirekt immüno Floresan ve immüno blot ile ayırt edilebilir. PV görülme sıklığı 100,000'de 0,1-0,5 arasındadır. Kadınlarda daha çok görülür. Her yaşta görülmesi mümkünken özellikle Akdeniz ülkelerinde daha çok 40-60 yaşları arasında görülür (17).

PV, cilt ve ağız mukozasını etkiler. Genital bölge, özofagus, konjunktival mukozada deri tutulumu görülürken, ağızda genellikle yumuşak damak, dudak ve yanakta lezyonlar görülür. Vakaların %70'inde lezyonlar oral bölgede başlar, deri tutulumu daha sonra gerçekleşir. Kortikosteroidlerle tedavi edilmediğinde sıvı kaybı ve enfeksiyondan ölüm gerçekleşebilir. Diş etinde görülen lezyonlarda spanç, parmak veya sondun arka kısmıyla sıvıyı almak bül oluşumuna sebep olabilir. Bu durum Nikolsky bulgusu olarak adlandırılır. Lezyonlar başlangıçta birkaç mm boyutunda içi sıvı dolu vezikül ve büller olarak ortaya çıkıp daha sonra hızla yırtılarak ülser ve erozyon oluşturur. PV'yi hızlandırıcı faktörler arasında stres, ilaç tedavileri, diyet, genetik yatkınlık ve malignensi sıralanabilir. NSAİİ, aspirin, anjiyotensiyon dönüştürücü enzim inhibitörleri, aspirin gibi ilaçlar bu ilaçlar arasında sıralanabilir (18). Patogenezinde tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonları rol oynar. PV'nin en sık görülen nedeni, dermal ve mukozal hücrelere karşı adezyon moleküllerine yönelik otoantikorlardır. Otoantikorlar, özellikle skuamöz hücrelerdeki sabitleme elemanlarını desmoglein 1 (Dsg1) ve 3 (Dsg3) hedefler. Dsg3, oral mukozada daha

yaygındır, ciltte ise hem Dsg1 hem de Dsg3 bulunur. Tanı için yumuşak doku biyopsisi Hematoksilin-Eozin (H&E) boyaması ile yapılır. Histopatoloji ve Tzanck smear akantolizi ortaya çıkarır. Doğrudan immüno Floresan, PV tanısı için gold standart olarak kabul edilir. Enzime bağlı immüno sorbent testi (ELISA) testi, numunelerin %98,5'inde Dsg 1, Dsg 3 veya her ikisine karşı serum IgG gösterecektir. PV için ELISA testi ticari olarak mevcuttur (19). Tedavi edilmediği takdirde PV'nin ölüm oranı %60-90 arasındadır (20). Bunun yanında bozulmuş termoregülasyon, sepsis, böbrek ve kalp yetmezlikleri, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri gibi tehlikeli komplikasyonlar görülebilir. Sistemik kortikosteroidler ve adjuvan terapisi ile ölüm oranı %10 'a kadar düşer. PV tedavisinde bağışıklık sistemi baskılanır ve patojen üretimi önlenir. Bu yüzden kortikosteroidler tek başına etkili olmazlar. Remisyonun tam gerçekleşmesi için immunsupresif ilaç eklenmelidir. Kortikosteroidlerin kullanımından önce PV hayatı tehdit etmekteydi. İlk basamak ilaçlarda steroid koruyucu alternatifi olarak mikofenolat ve azatioprin kullanılır (21). Eğer deri lezyonları da mevcutsa dermatologa danışılması gerekir.

2.3. Müköz Membran Pemfigoid

Önceden skatristel pemfigoid olarak bilinen Müköz Membran Pemfigod (MMP), 10.000 kişide 5 ila 7,5 kişiden fazlasını etkilemediği tahmin edilen yaşlılara özgü nadir bir hastalıktır (22). MMP'nin insidansı tam olarak belirlenememiştir. Fransız ve Alman dermatolojik çalışmalarında yılda milyonda 1,3 ila 2,0 civarında görüldüğü tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, oftalmolojik ve oral kohortlar daha yüksek bir insidanda görüldüğünü belirtmektedirler (23). En sık 61-65 yaşlar arasında görülürken kadınlarda 2 kat daha fazla karşılaşılr. Otoimmün bir hastalık olup ırksal bir tercihi yoktur (24). MMP'de lezyonlar PV lezyonlarından daha kırmızı renktedir. Oral bulgular daha çok diş eti, yanak mukozası ve damakta görülürken; alt dudak ve alveolar çıkıntıda daha az görülür (25). Lezyonların iyileşmesi 2 haftalık sürede gerçekleşir. Deskuamatif gingivitis, blister veya ülserasyonun eşlik ettiği generalize inflamasyona kadar ilerleyebilir. Diş eti lezyonları PV ve liken planusun lezyonları ile benzerdir fakat ayırıcı tanıyı yapabileceğimiz karakteristik bulgular vardır. Genellikle diş eti lezyonları, ekstrajingival lezyonlar veya her ikisinin beraber görüldüğü fenotip olmak üzere üç oral fenotip görülmektedir. PV'ye benzeyen diğer bir yönü pozitif Nikolsky bulgusunun olmasıdır. MMP'den en sık %85 oranla oral mukoza ve %65-80 oranla göz konjunktivası etkilenmektedir (24). Oküler lezyonlar körlüğe kadar ilerleyen sonuçlar oluşturabilir. Bir oftalmolojist ile erken konsültasyon en kısa zamanda yapılmalıdır. Oküler MMP, bilateral, kronik, skatrizan konjunktivite ve symblepharon oluşumuna yol açan tip 2 immün reaksiyon oluşturabilir (26).

Symplepharon, bulbar ve palpebral konjonktivitanın anormal olarak birbirlerine yapışmaları ile oluşur. Derideki lezyonların iyileşmesi genellikle yara izi bırakır.

MMP'nin teşhisinde H&E veya Doğrudan İmmuno Floresan (DIF) boyamanın kullanıldığı biyopsi kullanılır. Histopatolojik görünüm, tüm epitel yüzeyinin altta yatan bağ dokusu katmanından ayrıldığı karakteristik bir subepitelyal bölünmedir. MMP'nin DIF özellikleri, bazal membran tabakasında doğrusal bir floresans bandı gösterir (27). Tanıda gold standart, bazal membran bölgesinde IgA, IgG, IgM veya C3'ün DIF pozitif olmasıdır (28).

MMP'de izole oral tutulum varsa ilk tedavi topikal veya sistemik formdaki kortikosteroidlerle yapılır. Daha şiddetli vakalar veya oküler tutulumu olanlar siklosporin, azatioprin veya siklofosamid ile kombinasyon tedavisi gerektirebilir. İnatçı MMP, diğer oral veziküloeroziv hastalık vakaları ve belirli lösemilerin ortaya çıkan diğer bir tedavisi, intravenöz olarak verilen monoklonal antikor rituksimabdır. Bir oftalmolojiste sevk, oküler lezyon tedavisinde özel durumlar için gereklidir.

2.4. Eritema Multiforme

Eritema Multiforme (EM) ilaçlara veya enfeksiyonlara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarını temsil eder. EM hayatı tehdit eden Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS) hastalıklarının bir parçasını oluşturur. Etiyolojide Herpes Simplex Virus (HSV) tip 1 ve 2 enfeksiyonları, mikoplazma pnömoni ve birçok bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar vardır (29). Yapılan aşıların da rol oynayabileceği bildirilmiştir. Penisilinler, makrolidler, antitüberküloid ajanlar, sülfonamidler, antipiretik ilaçlar, NSAİ ilaçlar EM ile ilişkili ilaçlar arasındadır. Endokrin tetikleyiciler ve radyasyon tedavisi başlatıcılar arasında kabul edilmektedir. EM, erkeklerde daha sık görülmekle beraber değişik yaş gruplarıdaki insanları etkilemektedir. EM insidansı, 60 yaşından sonra azalmaktadır. Ortalama yaş 7-78 yaş aralığındaki bireylerde %37-43 arasındadır. EM, nadir görülen bir hastalık olmasının yanı sıra TEN ve SJS'den daha sık görülmektedir. İnsidansı senede bir milyonda 5 vakadır. Bunun yanında SJS insidansı senede bir milyonda 4-5 vaka iken, TEN için senede bir milyonda 0,9-1,5 vaka arasında değişmektedir (30). SJS ve TEN'e sebep olan tetikleyiciler neredeyse her vakada ilaçlar ile ilişkilidir. EM'de ise ilaçlar (%47), HSV(%30) ve kandidiazisizdir (%20) (31).

EM, akut bir dermatit olup diğer oral veziküloeroziv hastalıklara göre çok hızlı akut başlangıca sahiptir. En önemli şikâyeti ağrı oluşturmaktadır. Lezyonlar multipldir. Vakaların az bir kısmında oral tutulum mevcutken, en sık etkilenen oral bölgeler yanak ve dudak mukozalarıdır. Gingival lezyonlar belirgin değildir.

Lezyonlar ile pozitif Nikolsky bulgusu görülebilir. Sadece oral lezyonların görüldüğü vakalar, tüm vakaların %47-73'ünü oluşturur. Oral bölgeler dışında genital bölge, avuç içleri ve kolları etkileyebilir. Eller etkilendiğinde target lezyonları olarak görülebilir. Lezyonlar genellikle 2 hafta sürerken, bu lezyonlar ve semptomlar ile kendini sınırlar. Bunun yanında vakaların %37-73'ünde, salgın ve hafifleme dönemleriyle birlikte kroniktir (32).

Teşhiste hasta öyküsü ve biyopsi dikkate alınır. Diğer OVH'lerde patognomik histoloji görülürken EM'nin histopatolojisinin tanı koydurucu değeri yüksek değildir. Ağrı ve lezyonlar arasında zamansal bir ilişki kurulmalı ve başlangıçta veya bundan kısa bir süre sonra ortaya çıkan yeni medikasyonlar ve viral, fungal vb. durumların varlığını araştırmalıdır. Diğer özellikleriyle beraber histolojisinde eozonofilik ve lenfositik infiltratlar ve epitel tabakası spongiyoza görülebilir (32).

Ağız boşluğuyla sınırlı EM vakalarında başlangıçta topikal desonid gibi düşük potensli kortikosteroidler kısa süreli olarak kullanılır. Daha ileri vakalarda prednizon ile sistemik tedaviye geçilmelidir. Steroidlere direnç durumu varsa, steroid koruyucu ilaç olan levazimol, monoterapi olarak veya tedaviye yanıtı iyi olan prednizon ile kullanılabilir (32). HSV veya kandidoz şüphesi durumunda sırasıyla valasiklovir gibi bir antiviral ve nistatin gibi bir antifungal ilaç beraber kullanılabilir. SJS veya TEN şüphesi olan deri lezyonlu EM vakalarının acilen dermatoloğa sevkı sağlanmalıdır. TEN daha çok yaşlı bireylerde görülür. TEN'de görülen şiddetli cilt soyulmaları, şiddetli yanıklarda olduğu gibi sıvı ve elektrolit dengesizlikleri oluşturabilir. Bu sebepten dolayı TEN hastaları, hastanelerdeki yanık ünitelerinde tedavi edilmelidir (32).

2.5. Rekürrent Aftöz Stomatit

Rekürrent Aftöz Stomatit (RAS), canker yaraları olarak da adlandırılan ve oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır. Genetik yatkınlığın görülmesiyle birlikte stres, travma ve beslenme yetersizliği tetikleyici faktörler olarak kabul edilmiştir. RAS toplumda %40'lık gibi bir oranla oldukça sık görülmektedir (33). Hastalığın minör aft (MiRAS), major aft (MaRAS) ve herpetiformis ülser (HeRAS) olmak üzere üç farklı klinik formu vardır (34). Bu formlar, morfoloji, şiddet ve prognoz gibi faktörlerle birbirinden ayrılmaktadır. MiRAS veya diğer adıyla Mukolicz'in aftı, en sık görülen form olmakla beraber, çapı 6 mm'den küçük soliter lezyonlardır. En sık dudak mukozası, bukkal mukoza ve ağız tabanında görülür. Genellikle 2 hafta içinde skarsız iyileşmektedirler. MaRAS veya Suttons'un aftı ise ise soliter olmakla beraber, çapı 1 cm'den büyüktür. MaRAS lezyonları genellikle yumuşak damak, dudak ve boğazda görülür. Lezyonlar 6 hafta veya daha uzun süre devam edebilir ve iyileşirken skar bırakma ihtimali yüksektir (35). Sıklıkla kronik lezyonlar olmasının

yanında, puberteden sonra ilk belirtilerle birlikte yıllarca devam da edebilir. HIV hastalığı olanlarda daha sık görülür. MaRAS lezyonları, SCC'nin soliter lezyonlarına benzemektedir, MaRAS'ta şiddetli ağrı görülürken, SCC'de sinirsel tutulum gerçekleşmedikçe ağrı olmaması ikisini birbirinden ayırmaktadır. Ayrıca SCC herhangi bir bölgede görülebilir ve MaRAS lezyonları sadece serbestçe hareket ettirebilen dokularda görülür. HeRAS, oldukça nadir görülür. Lezyonlar, Herpes Simpleks Virüsü (HSV)'nün ağız içi lezyonlarına benzer özellik gösterdiği için herpetiform terimi kullanılmaktadır. Bu sebeple HSV lezyonlarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (36). Multiple olarak bir veya birkaç mm çapında, ağrılı ve HSV'ye benzer lezyonlar olarak görülmektedir. 10-14 gün içinde genellikle skarsız iyileşme eğilimindedir (35).

Tüm RAS tipleri, gri veya ten renginde ülser lezyon veya lezyonlar olarak görünüp etrafı eritematöz bir haleyle çevrilidir. Lezyonlar gri bir yalancı membranla kaplı olabilmektedir. RAS lezyonları yalnızca hareketli ve keratinize olmayan dokularda görülmektedir. Lezyonlar genellikle ağrılı olup büyüklük ve lokasyonuna bağlı olarak yemek yerken ve konuşurken hastada zorluk görülebilir veya ağrı şiddetlenebilir. Lezyona dokunulması veya gerilmeye çalışılması kanamaya ve ülserin patlamasına sebebiyet verebilir. Lezyonlar genelde 10-14 gün içinde iyileşmekte olup kendi kendini sınırlar. RAS hastasının durumu periyodik olarak tekrar etme eğiliminde olup, bu oran kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Tanı, hastanın öyküsü ve klinik prezentasyonla ortaya konulup vaka normalden farklı özellikler göstermedikçe biyopsiye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ülserasyon kendi kendini sınırladığından prognoz iyidir ve tedavi edildikçe morbidite azalmaktadır. RAS, oral, genital ve göz üçlüsünde ülserler olarak görünen Behçet hastalığını taklit edebilir (35). Tedavinin terapötik hedefleri, ülser ağrılarının azaltılması, nükslerin önlenmesi ve iyileşmenin teşvik edilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır (37). Lidokain ve benzokain gibi topikal terapi ve anestezikler, özellikle majör ülserler durumunda kısa süreli ağrının giderilebilmesi için kullanılmaktadır. Kortikosteroidler iyileşmeyi hızlandırmak ve semptomları azaltmak için kullanılmaktadır. Ağız gargaraları ve adeziv patlarda deksametazon, triamsinolon, fluosinonid ve klobesol gibi steroidler tercih edilir. RAS lezyonlarında bakteriyel köken tespit edilememesine rağmen, klorheksidin, tetrasiklin gibi topikal antimikrobiyal ajanlar ve hidrojen peroksitin seyreltilmiş formları, üslerlerin ve ağrının iyileşmesini hızlandırmaktadır. Şiddetli RAS vakaları, sistemik steroidler, talidomid ve kolsişin ile tedavi edilmektedir. Bir selüloz bileşiği (Orabase) ile karıştırılan %20 benzokain preparatları mekanik tahrişin sebep olduğu ağrıyı azaltmak için lezyon üzerinde fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır. Tezgah üstü topikal preparasyonlardan zilactin, %10 benzil alkol içermekte ve koruyucu bir hidroksipropil selüloz bariyeri oluşturmaktadır.

Zilactin'in RAS ağrısını 4 saat boyunca geçirdiği etiketi açık bir çalışmada gösterilmiştir (38). Lazerlerin kullanımı (CO2, ND: YAG, diyet lazer) biyostimülasyon etkisiyle iyileşmeyi teşvik edici faktörler arasındadır (39).

2.6. Oral Veziküloeroziv Hastalıkların Yönetimi

Tüm OVH hastalıkların patofizyolojisinde immunopatojenite vardır. Enflamatuvar sebepleri, anti inflamatuvar immün baskılayıcılar ile modüle etmek, bu lezyonlardaki morbidite ve ağrıyı azaltır. Kortikosteroidler birinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadır (27, 40). Kortikosteroidler, uygulama yolları farklı olan çeşitli preparatlar halindedir. Preparatlar arasında macunlar/jeller, sistemik ilaçlar ve enjekte edilebilir ilaçlar bulunur. Deride kullanılması istenen topikal kremler ağızda kullanılmamalıdır (27).

Topikal medikamentler, genelde daha küçük lezyonlarda veya ilacın uygulanması hasta tarafından kolaylıkla yapılabilecek ağız içi alanla sınırlı lezyonlar için kullanılır. Soliter ve daha küçük bir lezyon varlığında tedavi düşük potensli bir triamsinolon ile veya temas süresini arttırmak amacıyla Orobace ile bileşik halinde yapılabilir. Lezyon daha büyük ve ağrılı ise fluosinonid veya desonid gibi etki derecesi orta bir topikal medikament uygulanabilir. Hastalığın topikal medikamentlere dirençli olması halinde en güçlü medikament olan klobetazol kullanılmalıdır. Bu ilaçlar, günde 3-4 kere ve lezyonun semptomları ve rezolüsyonuna bağlı olarak 10-14 gün veya daha kısa sürede kullanılmalıdır. Deksa metazon gibi kortikosteroid ilaçlar, topikal medikamentlerin hasta tarafından uygulanmadığı durumlarda ve lezyonlar çok fazla ise uygulanabilir. Deksa metazon ve prednizolon ilaçları, 1-2 dakikada karışım halinde uygulanmaya hazır hale gelir. Tadları güzel olmakla beraber balgam söktürücü özelliği de vardır. Pozolojisi, günde 4 defa 7-10 gün olarak ayarlanabilir. Daha şiddetli vaka olması durumunda, bu ilaçlar yutulabilir veya yutma güçlüğü çeken hastalarda sistemik olarak kullanılabilir (27).

Sistemik kortikosteroidler, hastalığın konuşma, yeme ve yutmayı etkilediği noktaya kadar morbiditenin fazla olduğu ağrılı veya büyük vakalarda kullanılır (27). Prednizon sistemik olarak kullanılan prototip ilaçtır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak günde 40-80 mg prednizon 10 gün boyunca alınır. Uyku bozukluğunu içeren bazı yan etkileri en aza indirmek için, sabah ilk iş olarak, vücudun kendi kortizolünün doğal, günlük salınımı ile aynı zamana denk gelecek şekilde dozun alınması önerilir. Bağışıklık sistemi normal bireylerde, sistemik kortikosteroidler 2 haftadan az kullanıldığında, steroidin azaltılması gerekli değildir. Azaltılma 2 haftadan daha uzun süre kullanımda gereklidir. Kortikosteroidler hem sistemik hem topikal olarak uygulandığında yan etkileri, kandidal türlerin ağırlıklı olduğu fungal

süper enfeksiyonlarıdır. Yara iyileşmesi gecikebilir, ancak tanısız çalışmanın bir parçası olarak biyopsi alınır ise tedavinin ertelenmesi gerekmeyecek kadar fazla değildir. Oral Veziküloeroziv Hastalık şüphesi mevcutsa ve özellikle ağrı varsa tedavi hemen başlatılmalıdır. Topikal steroidler kullanılırken biyopsi bölgesine doğrudan uygulama yapılmamalıdır. Gizli tüberkülozlu, diyabeti kontrol edilemeyen veya immün sistemi baskılanmış hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı öncesi konsültasyon gerekir. Topikal ve/veya sistemik kortikosteroidlere karşı dirençli ağırlı lezyonlar, genellikle intralezyonel deksametazon enjeksiyonu ile çözülebilir veya büyük ölçüde iyileştirilebilir. Enjekte edilebilir deksametazon formu, 10 mg / mL'lik bir güçte sağlanır. Örnek olarak bir tüberkülin şırıngası şeklinde 0,1 mL'lik enjeksiyon, kortizolün 25 katı potensine sahip olan 1 mg deksametazon sağlar. Birkaç gün ile bir hafta arasında, tamamen çözülmezse lezyon boyut olarak belirgin şekilde küçülmelidir (27).

Lezyonun çözülmesi bazı istisnalar dışında OVH hastalıklarının yönetiminde bir hedef değildir. Lezyonlarının boyutunun azaltılması ile ağrının azalması arasında bir ilişki olmasına rağmen, lezyonların varlığında dahi ağrının azalması gözlenebilir. Biyopsinin gerekliliği, klinik duruma bağlıdır. RAS hastalığında öykü ve klinik görünümü kendine özgü olduğundan biyopsiye ihtiyaç duyulmaz. Diğer OVH hastalıklarında, ilk muayene veya takip döneminde biyopsinin alınması gerekmektedir.

3. HERPETİK LEZYONLAR

Herpes virüs grubunda, 8 üye insanlarda hastalık oluşturma sebebidir. Herpes simpleks tip 1 virüsü (HSV 1), çoğunlukla genital enfeksiyonlarda bulunan herpes simpleks tip 2 virüsünün (HSV 2) aksine, oral herpetik enfeksiyonların büyük çoğunluğunda etkindir. Bunun yanında bu 2 virüs, her iki bölgeyi de etkileyebilir. Oral herpetik lezyonlar primer veya rekürrent olabilir (41). İnsanlarda çoğunlukla bulaş yolu yaşamın erken evrelerinde başka bir insanın tükürük gibi mukus salgılarından olur. Virüs taşıyıcılarında semptomların olması gerekli değildir. Lakin virüs tekrar aktive olduğunda periyodik olarak virüs saçılabilir. Bu bireyler asemptomatik dökücü olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devleti nüfusunun yüzde %65'i, 70 yaşta HSV için seropozitif konumdadır (42).

Primer herpetik gingivostomatit, HSV 1'in konağa girişinden 1-2 hafta sonra ortaya çıkan ve küçük çocuklarda görülen veziküllü bir enfeksiyon hastalığıdır. Çoğu vaka asemptomatiktir, bunun yanında ağız boyunca çıkan oral vezikül kümeleri, mukozal kanamalar, eritemli dişetinin klinik görünümü gibi etkenlere göre semptomatik vakaların tanısı yapılır. Ağız mukozası lezyonları daha çok sert damak ve dişetinde bulunur. Hastalığın bulaşıcılığı oldukça yüksektir. Komplikasyonlar

ağrısız uçuklardan dehidrasyona ve ensefalite kadar değişikliklik gösterir (43). Klinik tabloya halsizlik, düşük dereceli ateş, lenfadenopati ve ağız ağrısı eşlik eder (44). Hastalığın akut evresi 10-14 gün sürer ve en şiddetli hali 7-10. günlerde görülmektedir. Oral lezyonlar 14 gün içinde skarsız iyileşir ve rekürrensi azdır. Ayırıcı tanı EM, nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG), aftöz stomatit, el-ayak-ağız hastalığı ile yapılmalıdır. NUG'de dişler arasındaki diş eti papili (interdental papilla) nekrotiktir, oysa "primer herpetik gingivostomatit"lerde interdental papilla etkilenmez. Aftöz stomatit olgularında ateş yoktur ve daha önce geçirilmiş aft atakları saptanırken, primer herpetik gingivostomatitler'de ateş vardır ve hastanın öyküsünde başkaca bir ataktan söz edilmez. EM'deki ülserler daha geniş yüzeysidir, diş etleri etkilenmez. Vezikül oluşumu göreceli olarak daha seyrektr. Semptomatik tedavide ağrı ve ateşin azaltılması için parasetamol kullanılır. Yalnız başına veya difenhidramin ile karışım haline getirilmiş %2'lik viskoz lidokain benzeri topikal lokal anestetikler geçici bir rahatlama sağlar. İlk 48 saat içinde sistemik bir antiviralin kullanılması gerekmektedir. Asiklovir 200 mg, 10 gün boyunca günde 5 defa ve valasiklovir 1000 mg 10 gün boyunca günde 2 defa kullanılması tavsiye edilebilmektedir (44).

Primer HSV enfeksiyonlarının rezolüsyonundan sonra, virüs trigeminal sinir ganglionlarına göç edebilir ve hastalığın rekürrent formlarını oluşturmak için aktive olabilir. HSV, yeni bir hastalığa yakalanma, yakın zamanda stresli yaşam tarzı ve aşırı güneşe maruz kalma gibi durumlarda yeniden aktif hale gelebilir. Rekürrent formlar, rekürrent intraoral herpes (RIH) ve rekürrent herpes labialis (RHL) olarak bulunmaktadır. RHL formuna daha sık rastlanmaktadır. RIH lezyonları genellikle karakteristiktir ve ayırıcı tanısı kolaydır. Prodromal semptomlar genelde, tipik olarak dudakların mukokutanöz sınırlarını etkileyen ve daha yaygın olarak bağışıklık sistemi yeterli kişilerde görülen RHL lezyonlarıyla ilişkilidir. Bir diğer yandan bakmak gerekirse, prodromal semptomlar genellikle ağız boşluğunun herhangi bir mukozal yüzeyini etkileyebilen RIH ile ilişkili değildir ve immün sistemi baskılanmış kişilerde daha yaygın olarak görülür. RIH enfeksiyonlarının, RAS, EM ve coksaki virüs lezyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) analizi HSV tespiti için en doğru teşhis tekniğidir; ancak alternatif teknikler arasında viral kültür, direkt floresan analizi ve biyopsi yer almaktadır (44). RHL ağırlı olduğundan ve lezyon çirkin olduğundan, hastalar genellikle tedavi için gelir. İlk 4 ila 5 gün içinde, RHL lezyonu virüsle doludur. Hastalara lezyona dokunmamaları ve ardından kendi kendilerine aşılayabilecekleri için gözlerine dokunmamaları söylenmelidir. Hastalara, ilk birkaç gün içinde bulaşıcı oldukları ve kapları, bardakları paylaşmaktan veya başkalarının lezyonla temas etmesine izin vermekten kaçınmaları gerektiği söylenmelidir. RHL, topikal

veya sistemik antiviral ilaçlarla yönetilebilir. Topikal antiviral kremler her 2 saatte bir (uyanık saatlerde) prodromun ilk belirtisinde veya vezikül görünümünde uygulanır ve daha sonra 4-5 gün devam eder. 5. günden sonra lezyon genellikle bulaşıcı değildir. Kremi uyguladıktan sonra hasta ellerini yıkamalıdır. Mevcut antiviral kremler arasında reçeteli asiklovir % 5, pensiklovir % 1 ve OTC dokosanol % 1 bulunur (44).

Sistemik antiviraller başka bir seçenektir. Faydalı olabilmeleri için bunların da 24 ila 48 saat içinde uygulanması gerekir. Halihazırda mevcut seçenekler arasında asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir bulunur. Asiklovir 400 mg, günde 3 kez, 5 gün süreyle dozlama daha ucuz, daha eski seçenektir. Valasiklovir, asiklovirin ön ilacıdır ve asiklovirin biyoyararlanımının 3 ila 5 katıdır. Bu nedenle, prodromun veya vezikül görünümünün ilk gününde iki kez verilen 1 günlük 1000 mg valasiklovir kür, RHL salgınının süresini kısaltabilir ve şiddetini azaltabilir (27). Yılda 6'dan fazla RHL epizodu varsa, klinisyen hastayı yıl boyunca günde iki kez 500 mg valasiklovir dozu ile baskılayıcı, profilaktik tedaviye almayı düşünebilir. Güneş ışığı, RHL salgınlarının bilinen bir indükleyicisi ise, hastaya en az 15 SPF ile günlük dudak balsamı uygulaması talimatı verilir (44).

4. SONUÇ

Oral mukoza veziküloeroziv hastalıkların tutulum yerlerinden biridir. Hatta bazen oral lezyonlar diğer semptomlardan önce çıkarak hekimi uyarıcı karakter gösterebilir. Bu lezyonlar hiçbir zaman göz ardı edilmemeli hasta komforu için tedavi edilmelidir. Gerekli hallerde hasta dermatolojiye konsülte edilmelidir. Bazı durumlarda teşhi için immünokimyasal inceleme yapılması ve hastanın takibi hastanın hayat kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom KJOd. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. 2005;11(6):338-49.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. 2007;103:S25. e1-S. e12.
3. Balasubramaniam P, Ogboli M, Moss CJC, dermatology EDC. Lichen planus in children: review of 26 cases. 2008;33(4):457-9.
4. McCartan B, Healy CJJoop, medicine. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. 2008;37(8):447-53.
5. Farhi D, Dupin NJCid. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. 2010;28(1):100-8.
6. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. 2016;12(1):1-6.
7. Mignogna MD, Russo LL, Fedele SJJocp. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. 2005;32(10):1029-33.
8. Ismail SB, Kumar SK, Zain RBJJoos. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. 2007;49(2):89-106.
9. Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada-Nur FJOS, Oral Medicine, Oral Pathology. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. 1985;60(1):30-4.
10. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet PJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Familial oral lichen planus: presentation of six families. 2006;102(2):e12-e5.
11. Scully C, Beyli M, Ferreira MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. 1998;9(1):86-122.
12. Bagán J, Ramón C, González L, Diago M, Milián MA, Cors R, et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. 1998;85(5):532-6.

13. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Brocchetto R, Garzino-Demo P, et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. 1996;25(10):527-33.
14. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid EJJotAAoD. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. 1994;31(6):1070-2.
15. Grinspan D, Diaz J, Villapol L, Schneiderman J, Berdichesky R, Palese D, et al. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. 1966;73(6):898-9.
16. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo TJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. 2010;110(3):319-24.
17. McMillan R, Taylor J, Shephard M, Ahmed R, Carrozzo M, Setterfield J, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris. 2015;120(2):132-42. e61.
18. Patel S, Kumar S, Laudendach JM, Teruel AJJotCDA. Mucocutaneous Diseases: Oral Lichen Planus, Mucous Membrane Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris. 2016;44(9):561-70.
19. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSJAbdd. Pemphigus vulgaris. 2019;94:264-78.
20. Bystryń J-C, Rudolph JLJTL. Pemphigus. 2005;366(9479):61-73.
21. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos DJC, cosmetic, dermatology i. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. 2015;8:521.
22. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJJBjocp. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. 2006;62(3):264-71.
23. Scully C, Carrozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil RJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Update on mucous membrane pemphigoidA heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. 1999;88(1):56-68.
24. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine J-DJCiD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial

pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. 2016;34(2):205-13.

25. Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos JJOS, Oral Medicine, Oral Pathology. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris: a comparative clinical survey of 278 cases. 1982;54(6):656-62.

26. Aketa N, Yamaguchi T, Asato T, Yagi-Yaguchi Y, Suzuki T, Higa K, et al. Elevated aqueous cytokine levels in eyes with ocular surface diseases. 2017;184:42-51.

27. Terezhalmay GT, Bergfeld WFJQi. Cicatricial pemphigoid (benign mucous membrane pemphigoid). 1998;29(7).

28. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. 2002;138(3):370-9.

29. Wang Y, Zheng SJAJoT. Case of erythema multiforme drug eruption induced by ledipasvir/sofosbuvir. 2018;25(5):e586-e7.

30. Yang M-S, Lee JY, Kim J, Kim G-W, Kim B-K, Kim J-Y, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. 2016;11(11):e0165933.

31. Lozada-Nur F, Gorsky M, Silverman Jr SJOs, oral medicine, oral pathology. Oral erythema multiforme: clinical observations and treatment of 95 patients. 1989;67(1):36-40.

32. Lozada-Nur F, Cram D, Gorsky MJOs, oral medicine, oral pathology. Clinical response to levamisole in thirty-nine patients with erythema multiforme: an open prospective study. 1992;74(3):294-8.

33. Silverman Jr SJJotADA. Mucosal lesions in older adults. 2007;138:S41-S6.

34. Chattopadhyay A, Shetty KVJOCOCoNA. Recurrent aphthous stomatitis. 2011;44(1):79-88.

35. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima TJAP. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. 2010;99(3):442-5.

36. Shashy RG, Ridley MBJAJo. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. 2000;21(6):389-93.

37. Suter VG, Sjölund S, Bornstein MMJLims. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. 2017;32(4):953-63.
38. Rodu B, Russell CMJOs, oral medicine, oral pathology. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. 1988;65(6):699-703.
39. Vale FA, Moreira MS, Almeida FCSd, Ramalho KMJTSWJ. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous ulcers: a systematic review. 2015;2015.
40. Said S, Golitz LJOCO NA. Vesiculobullous eruptions of the oral cavity. 2011;44(1):133-60.
41. Stoopler ET, Balasubramaniam RJCDAJ. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections. 2013;41(4):259.
42. Woo S-B, Challacombe SJJOS, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, Endodontology. Management of recurrent oral herpes simplex infections. 2007;103:S12. e1-S. e8.
43. Kolokotronis A, Doumas SJCm, infection. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. 2006;12(3):202-11.
44. Ajar AH, Chauvin PJJJ-CDA. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: a review of 13 cases, including diagnosis and management. 2002;68(4):247-51.