



YAŞLILIKTA ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİ KILAVUZU

2019



YAŞLILIKTA ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİ KILAVUZU

Adrenal, Diyabet, Hipofiz, Obezite, Osteoporoz, Tiroid Çalışma Grupları tarafından hazırlanmıştır.

2019 - ANKARA

YAŞLILIKTA ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019

ISBN: 978-605-4011-29-2

1. Baskı: Mayıs 2018
2. Baskı: Ekim 2018 (Tıpkı basım)
3. Baskı: Nisan 2019 (Tıpkı basım)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2098
E_posta: president@temd.org.tr
www.temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

**BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.**

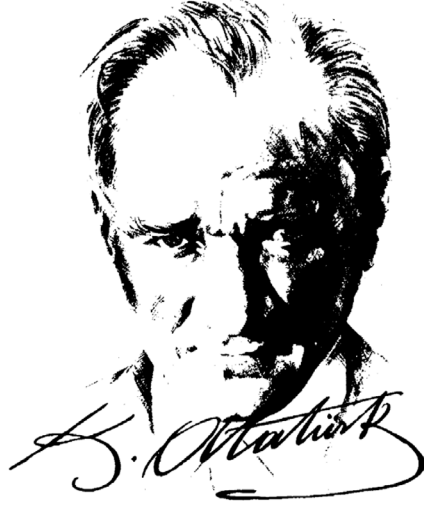
Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi
1516 / 1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara
Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Nisan 2019



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

**Değerli Meslektaşlarım,**

Endokrin hastalıkların, yaşlılardaki tedavisi özellik gösterir, özen ister. Hekimler, bu hastalara yaklaşımlarında, onlara rehberlik edecek, güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlara ihtiyaç duyarlar. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar bu ihtiyaca cevap vermeyi hedeflemekte ve geri bildirimlerden anlaşıldığına göre de bunu başarmaktadırlar.

TEMED'in çalışma gruplarının temsilcileri tarafından hazırlanan 'Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavi Kılavuzu' üyelerimizin özverili çalışmaları sonucu gerçekleşmiştir. Kılavuzdaki bilgiler, literatür verileri ile zenginleştirilmiştir. 'TEMED Önerisi' diye adlandırılan bölümlerde önemli noktalar bir kez daha vurgulanmıştır. Emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

TEMED Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavi Kılavuzu'nun hastalarınız ile ilgili doğru kararlar almanıza yardımcı olacağına inanıyor, çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Prof. Dr. Füsün Saygılı

EDİTÖR

Prof. Dr. İlhan Yetkin

YAZARLAR**Prof. Dr. Esen Akbay**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Erol Bolu

Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Şevki Çetinkalp

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

Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Neşe Ersöz Gülçelik

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Pınar Kadioğlu

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

Prof. Dr. Serpil Salman

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

Prof. Dr. Tevfik Sabuncu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa

Prof. Dr. İlhan Satman

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

Prof. Dr. Alper Sönmez

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Dilek Yavuz

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

Prof. Dr. Serkan Yener

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

Prof. Dr. İlhan Yetkin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Cavit Çulha

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Özlem Çelik

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

Doç. Dr. Mehmet Ali Eren

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa

Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Meral Mert

S.B.Ü. Dr. Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Dr. Cem Haymana

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

**Değerli Meslektaşlarım,**

Yaşlılık kendine has özellikler taşıyan yaşamın bir sürecidir. Yaşam, doğum, bebeklik, çocukluk, ergenlik, olgunluk ve ilerleyen süreçte yaşlılık olarak sürer. Bu bahsedilen her bir sürecin özellikleri farklıdır. Bunların en sonuncusu olan yaşlılığında kendine özgü bir çok farklılığı vardır.

Bu farklılıklar kendini hem canlının vücudunda ve hem de organ ve fonksiyonlarında gösterir. Bu farklılıkları bilmek ve uygulanacak tedavileri buna göre düzenlemek gerektiği hepimizin dikkatle üzerinde durmamızı gerektiren bir durumdur.

Bu anlamda endokrinolojik hastalığı bulunan yaşlı bireylerde ortaya çıkan değişimlerin yanı sıra tedavide dikkat etmemiz gereken hususları çağdaş bilimin ışığı altında vurgulamayı amaçladık.

Bu kılavuzun oluşmasında emeği geçen öncelikle Yönetim Kuruluna, tüm çalışma grubu arkadaşlarıma ve çalışma gruplarındaki konuların yazımında çok emeği geçen değerli yazar arkadaşlarıma teşekkür eder şükranlarımı sunarım

Prof. Dr. İlhan YETKİN

Sunum	5
Yazarlar	6
Önsöz	7
Bölüm 1. YAŞLILIK TANIMI VE ÖZELLİKLERİ	11
Bölüm 2. YAŞLIDA ENDOKRİNOLOJİ İLE İLGİLİ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	13
Bölüm 3. YAŞLI POPULASYONDA SU VE SODYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	23
Bölüm 4. YAŞLIDA DİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ	31
Bölüm 5. YAŞLIDA DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM	43
Bölüm 6. YAŞLIDA DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM	55
Bölüm 7. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIĞI BULUNAN YAŞLI POPÜLASYONDA ÖZEL DURUMLAR	73
Bölüm 8. YAŞLI HASTADA TİROİD HASTALIKLARI	77
Bölüm 9. YAŞLILIKTA HİPOPİTÜİTARİZM TANI VE TEDAVİSİ, 65 YAŞ ÖNCESİNDE TANI ALAN HASTALARIN YAŞLILIKTA İZLEMİ.....	83
Bölüm 10. YAŞLI POPÜLASYONDA HİPOTALAMOPİTÜİTER AKS DEĞİŞİKLİKLERİ.....	87
Bölüm 11. YAŞLILIKTA HİPOFİZ TÜMÖRLERİNİN TANI VE TEDAVİSİ, 65 YAŞ ÖNCESİNDE TANI ALMIŞ HASTALARIN YAŞLILIKTA İZLEMİ	93
Bölüm 12. YAŞLILIKTA ORTAYA ÇIKAN ERKEK HİPOGONADİZMLİ HASTANIN YÖNETİMİ	97
Bölüm 13. ADRENAL İNSİDENTALOMA'NIN YAŞLILIKTA TAKİBİ	105
Bölüm 14. İLERİ YAŞLAR VE OBEZİTE	111
Bölüm 15. YAŞLILARDA HİPERTANSİYON.....	117
Bölüm 16. YAŞLILIKTA DİSLİPİDEMİ.....	123
Bölüm 17. MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ	131

YAŞLILIK TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

Yaşlılık; bebeklik, çocukluk, ergenlik, gençlik, olgunluk süreçlerinden sonra gelen, yaşamın devamı olan yaşam süreci olarak tanımlanabilir. Yaşlılık tanımlanmasının toplumsal yargıları olmakla birlikte, bireysel özelliklerde taşımaktadır. Bu görüşlerin ışığı altında yaşlılık ana hatları ile şöyle yapılabilir.

Yaşlılık kavramı; insanlık tarihi sürecinde değişimler göstermiştir. Tarih içerisinde bazı kaynaklarda ortalama ömür 20'li yaş ve ilerleyen süreçte ortalama ömür 40'lı yaşlarda olduğunu görüyoruz. Son yıllarda ise kullanılmış olan yaşlılık tanımı 1940'ların hekimleri tarafından yapılmış ve 65 yaş üzeri yaşlılık olarak kabul edilmiştir. 65-74 genç yaşlı, 75-84 orta yaşlı ve 85 yaş üzeri en yaşlı olarak kabul edilmiştir. Ancak ülkelerin ve bireylerin ekonomik gelişimi ve tıptaki olumlu gelişmelerin insan sağlığına olan olumlu katkısı ile hem kadınlarda hem de erkeklerde ve özellikle de gelişmiş ülkelerde daha uzun yaşayan insan sayısı giderek artmıştır. Sonuçta gelişmelerin ışığında bu artışın süreceği de görülmektedir.

Ancak yaş sınırı dışında yaşlılık tanımlanmasında başka parametreleri de vurgulamak gerekir. Bunlar çocukluk ve gençlik döneminde kazanılmış olan tüm vücut kapasitelerinde azalmalar olarak sıralanabilir. Örneğin telomer kaybı hipotezi, dişlerde azalma, iştirmede azalma, ciltte kollagen azalmasının sonuçları (kırışıklıklar), saçlarda azalma ve saç pigmentasyonunda azalma, ellerde pigmentasyon oluşması, boy kısalması, gonad fonksiyonlarda azalmalar, DNA hasarı, oksidatif stres artışı vs gibi belirti ve bulguların saptanması da yaşlılığın tanımlanmasında yararlanılan göstergelerdir.

Vücudun dış kısmında yani cilt görünümü, saçlarda beyazlaşma ve azalma, duruş pozisyonu, konuşmada yavaşlama, kamburlaşma vs gibi, saptanan bu değişimlerinin yanı sıra iç organların fonksiyonlarında da çok dikkate alınması gereken değişimler olur. Bunlar kas dokusunda azalma, solunum kapasitesinde azalma, yağ dokusunda artış ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olarak sıralanabilir. Bu sorunlar yaşa göre artmakla birlikte 75'li yaşlarda %30-40'lara varan glomerül filtrasyon kapasitesinde azalma saptanabilir.

Yağ ve su dağılımındaki değişiklikler, organ fonksiyonlarındaki azalma, polifarmasi uygulama zorunlulukları, uygunsuz ilaç kullanımı, yanlış ilaç kullanımı, ilaç etkileşimleri, farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler yaşlıda ilaç seçimini etkilemektedir. Yaşlı bireylerde ilaç tedavilerine düşük doz başlamak, titre etmek, yan etki takip etmek ve gerektiğinde doz arttırmak ve ayarlama yaşlı hastada ilaç tedavisinde ana stratejik yöntemlerdendir.

Frailite son yıllarda yaşlılık tanımlarında ortaya çıkmış fonksiyonelliği temel alan en güncel yaşlılık terminolojilerindendir. Kişiler frail (kırılgan), prefrail ve nonfrail (zinde, dinç, fit) olarak temelde 3 grupta alınır. Bu kavramdaki en önemli görüş, bir kişi 80 yaşında dinç ve fit olabilirken, 60 yaşında bağımlı, frail, kırılgan olabilmektedir. Frailite temelde 3 alanda belirlenir. Sosyal frailite (yalnızlık, destek sistemleri...), fiziksel frailite ve kognitif frailite olarak tanımlanır. Kişi yaşlı

ve frail ile tedavi hedeflerinde güvenlik yan etki, önce zarar vermeme, bakım sorunları ve önerileri ön planda iken, 80 aşında ama dinç-fit ve non frail ise tedavi hedeflerine yaklaşım gençlerdeki gibi olabilmektedir. Basit bir örnekle frail yaşlıda HbA1c hedefi %7.5-8’lerde iken nonfrail ama kronolojik olarak daha yaşlı birinde %7.0 olabilmektedir.

Bu değişimlerin yaşlı bireylerin vücut yapıları ve sistemlerinin yeteneklerini hangi oranlarda koruduğu ve ayrıca ilaç tedavilerinde önemli davranış değişikliği yapması gerektiği kabul edilmelidir. Vücut fonksiyonları açısından bakıldığında yaşlıda en çok korkulan hastalıklardan biri de “düşme” olarak tanımlanabilir. Düşmenin hem akut önemli sonuçları olabileceği gibi hem de kronik kötü sonuçları olabileceği dikkate alınmalıdır.

Buradan 35-40 yaşlarında hastalığı olanlara verilmiş olan ilaç dozlarının 80 yaş ve üzeri aynı hastalığı taşıyan bir bireyde yan etkilerinin daha fazla görülebileceği ve hatta toksik etkilere neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak yaşlılık yaşamın bir süreci olmakla birlikte, bir çok doku ve vital fonksiyonlarda önemli değişiklikler olma ihtimali ve fonksiyon kayıpları göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla yaşlı hastaya dönük yapılacak tüm medikal işlemlerde çok daha özenli ve dikkatli olunmalıdır.

YAŞLIDA ENDOKRİNOLOJİ İLE İLGİLİ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Yaşlanma ile ilaçların karaciğer ve böbrek yoluyla eliminasyonu azalır. Bu değişiklikler yaşlılıkta ilaç-ilaç etkileşimlerinin sonuçlarının daha abartılı olarak karşımıza çıkmasına neden olur. İlaç metabolizmalarındaki küçük inhibisyonlar bile zaten azalmış eliminasyonun iyice azalmasına ve ilaca bağlı toksisitenin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Yaşlı hastalarda polifarmasi daha sıktır. Yaş ilerledikçe ve yaşlı kadın hastalarda polifarmasinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaç-ilaç etkileşimi de artmaktadır. Yaşlı hastaların ilaç öykülerinin doğru alınması, her muayeneye geldiklerinde reçetesiz satılan ilaçlar dahil kullandıkları bütün ilaçları getirmeleri ile sağlanmalıdır.

Eşlik eden hastalıklar, polifarmasi ve yaşlanmaya bağlı değişiklikler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkiler. Bu nedenle yaşlı hastalarda akılcı ilaç kullanımı için vücut kompozisyonunda yaşlanmayla meydana gelen değişiklikler iyi irdelenmelidir. Yaşlanmada ortaya çıkan önemli değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.

Sistem	Etki
Genel	Toplam Vücut kitlesinde ↓
	Bazal metabolik hızda ↓
	Vücut su oranında ↓
	Vücut yağ oranında ↑
Dolaşım Sistemi	Kardiyak output ↓
	Doku perfüzyonunda rölatif değişiklik
	Plazma protein bağlamasında ↓
Gastrointestinal sistem	Gastrik asit yapımında ↓
	Mide boşalma hızında ↓
	Barsak motilitesinde ↓
	Barsak kan akımında ↓
	Emilim yüzeyinde ↓
	İntestinal transportta ↓
Hepatobilyer sistem	Karaciğer kitlesinde ↓
	Karaciğer kan akımında ↓
	Albumin sentezinde ↓
	Hepatik ve bilyer transportta ↓

Yaşlı hastalarda endokrinolojik hastalıkları tedavi etmek için sıklıkla kullandığımız ilaçların ilaç etkileşimlerini daha iyi anlamak için ilaç etkileşim mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir. Bu etkileşimler (a) farmakokinetik ve (b) farmakodinamik olmak üzere ikiye ayrılır. Farmakokinetik etkileşimlerde ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımı etkilenir ve bu etkileşim ilacın plazma seviyelerinde artış ya da azalma ile sonuçlanır. Farmakodinamik etkileşimlerde ilacın plazma düzeyi değişmeden farmakolojik etkinliğinde değişiklik olur.

a. Farmakokinetik etkileşimler:

Farmakokinetik değişimlerin ilaç etkisinde değişikliklere sonuçlanıp sonuçlanmayacağı (1) aktif ajanın konsantrasyonundaki değişim miktarına, (2) konsantrasyon-cevap eğrisinin eğimine, (3) ilacın teröpatik indeksine bağlıdır.

ilaç absorpsiyonunu değiştiren etkileşimler

Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek intragastrik pH'yı artırırlar. Ketokonazolün emilimi bu nedenle azalır.

Antasidler ve sukralfat gastrik yüzeye yapışarak antiasid etkinlik gösterir ve digoxin ve kinolonlar gibi bazı ilaçların etkisini azaltır. Bu ilaçlar ile aralarında 2 saat süre konulmalıdır.

Bi veya polivalan katonların tuzları (Al, Mg, Ca veya Fe) diğer ilaçlarla kompleks oluşturabilirler. Örneğin kalsiyum ve tetrasiklinin beraber alımı şelat oluşmasına neden olur. Kolestiramin aspirin, warfarin ve digoksinin emilimini azaltır.

Antikolinergik ajanlar ve opiatlar gastrointestinal peristaltismi azaltır ve gastrik boşalmayı geciktirirler.

Metoklorpramid gastrik boşalmayı artırır.

Gastrointestinal mukozayı bozan sitotoksik ajanlar ilaç emilimini değiştirir. Örneğin verapamil emilimi bozulur.

ilaç dağılımını değiştiren etkileşimler

İnsan serum albumini ve ilaçların dokulardaki bağlanma noktaları için kompetisyonlar ciddi etkileşimler doğurabilirler. Özellikle digoksin, disopramide, warfarin, tolbutamide, fenitoin, sodium valproat, amitriptilin, desipramine ve nortriptilin, analjezikler ve antiinflatuar ilaçlar için bu kompetisyon önemlidir.

ilaç metabolizmasını değiştiren etkileşimler

İlaçların biyotransformasyonu bazı enzim sistemleri ile yapılır. Enzim indüksiyonu veya inhibisyonu ilaçların metabolik düzeylerini etkiler. Enzim indüksiyonundan sadece ilaçlar değil bilirubin, D vitamini ve steroid hormonlar da etkilenir.

Alkol, sigara, barbitüratlar, karbamazepin ve fenitoin gibi antiepileptikler enzim indüksiyonu ile deksametazonun metabolizmasını hızlandırırlar.

Antidepresan olarak kullanılan St. John's wort digoksin, warfarin, teofilin, amitriptilin ve siklosporin gibi ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltır. Rifampisin verapamilin biyoyararlanımını azaltır.

Simetidin ve ketokonazol CYP450 enzim sistemini inhibe ederler. Kinidin CYP2D6'nin inhibitörüdür.

Greyfurt suyunun bileşenleri CYP3A4 ile stabil kompleksler oluşturur ve enterositlerde CYP3A4'ün inaktivasyonuna neden olur. Greyfurt suyunun sürekli alınması ile simvastatin, lovastatin, atorvastatin, nifedipin, amlodipin, midazolam, siklosporin gibi ilaçların eğri altında kalan alanlarında artış gösterilmiştir. Sarımsağın komponenti olan diallylsülfid benzer mekanizma ile CYP2E1'i inhibe eder. Azitromisin ve diritromisin CYP enzim sistemi ile kompleks oluşturur.

CYP3A4 HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin metabolizması için (simvastatin, lovastatin, atorvastatin ve pravastatin) kritik bir enzimdir. Simvastatin ve lovastatinin gemfibrozil, azitromisin, klaritromisin, eritromisin veya itrakanozol ile kombinasyonları rabdomyoliz ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

İlaç atılımını değiştiren etkileşimler

Lityumun tübüler reabsorbsiyonu bazı ilaçlar tarafından değiştirilebilir. Mannitol lityum konsantrasyonu azaltırken furosemid ve tiazidler, steroid olmayan anti-inflamatur ilaçlar lityum emilimini artırır ve intoksikasyona neden olabilir.

Asidik ve alkalin ilaçlar için renal taşıyıcı sistemler vardır. Alkalin bir ilaç olan simetidin metformin ve triamterenin renal atılımını yavaşlatabilir.

İlaç transportunu değiştiren etkileşimler

İntestinal epitel, karaciğer hücresi, böbrek tübüler hücreleri ve kan beyin bariyerindeki aktif ilaç transport sistemlerinin indüklenmesi veya inhibisyonu ilaç düzeyinde değişikliklere neden olur.

b. Farmakodinamik etkileşimler

Direkt farmakodinamik etkileşimler

Aynı reseptör bölgesi için kompetisyon sinerji (fenilefrin ve dopamin) veya antagonizm (epinefrin ve β adrenoreseptör antagonistleri; opiatlar venalokson) ile sonuçlanabilir. Reseptör afinitesindeki değişiklikler de başka bir mekanizmadır.

İndirekt farmakodinamik etkileşimler

İlacın etki bölgesindeki cevabın modifikasyonu (örneğin potasyum tutucu diüretiklerin digoksinin toksik etkisini artırması), farklı biyolojik sistemler üzerinden ilaçların birbirlerinin etkilerini artırması (steroid olmayan antiinflatuar ajanların oral antikoagülanlarla kullanımında artan gastrointestinal kanama). Oral antidiyabetik ajanların kombinasyonlarının hipoglisemi riskini arttırmaları da farmakodinamik etkileşimdir.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda polifarmasi ve yaşa bağlı fizyolojide ve ilaç dağılımındaki değişiklikler ilaç-ilac etkileşimini arttırmaktadır. Yaşlı hastaların ilaç öyküleri, reçetesiz ilaç kullanımları ve diyet komponentleri dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Yaşlı hastalarda endokrinolojik hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullandığımız ilaçların etkileşimleri aşağıda sunulmuştur.

1. Oral antidiyabetik ilaçlar.

Tiyazid diüretikleri insülin direncini ve plazma glukoz düzeylerini artırır. Beta blokerler hipogliseminin erken uyarıcı belirtilerini baskılayabilir. Florokinolonlar doz bağımlı olarak ATP duyarlı K kanallarını bloke ederek insülin salınımını artırır. Diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Glukokortikoidlerin glukoz metabolizması üzerine negatif etkileri vardır. Antipsikotik ajanlar (klorpromazin, haloperidol, klozapin, olanzapin, risperideon, ketiapin) glukoz intoleransını artırır ve antidiyabetik ilaç etkinliğini azaltır.

Oral antidiyabetik ilaçların diğer başka ilaçlarla etkileşimleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2.

Antidiyabetik ilaç	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Metformin	Primetamin, Simetidin, Sefaleksim,	Renal atılım inhibisyonu	Metformin Plazma konsantrasyonunda ↑, YE riski ↑	Doz azalt, kan glukoz takibi	Minör
	Antikolinerjikler	GİS motilitesinde değişiklik, absorpsiyonda ↑	Metformin Plazma konsantrasyonunda ↑, YE riski ↑	Doz azalt, kan glukoz takibi	Minör
Tiazolidinedionlar	Ketokanazol, Gemfibrozil, Rifampisin, Fluvoksamin, Trimetoprim	CYP2C8 inhibisyonu	TZD Plazma konsantrasyonunda ↑, YE riski ↑	Kombinasyondan kaçın, yakın kan glukoz ve yan etki monitorizasyonu	Belirsiz
	İnsülin, NSAİİ, Sülfonilüre, Nitratlar	Bilinmiyor, olası sinerjistik etki	Kardiyovasküler risk ↑	Kombinasyondan kaçının, yakın monitorizasyonu	Yüksek
Sülfonilüre (SU)	Flukanazol, Mikanazol, Fibratlar, H2 Antagonistleri, Fenilbutazon, Sülfonamid, Kloramfenikol,	CYP2C9 inhibisyonu	Hipoglisemi riskinde ↑	OAD Dozunu azalt, yakın kan glukoz ve yan etki monitorizasyonu	Orta
	Salisilik Asit, Fenilbutazon, Sülfonamid, Heparin	Plazma protein bağlanmasında kompetisyon	Hipoglisemi riskinde ↑	OAD Dozunu azalt, yakın kan glukoz ve yan etki monitorizasyonu	Minör
	Klaritromisin, Verapamil	p-glikoprotein ve CYP inhibisyonu	Hipoglisemi riskinde ↑	OAD Dozunu azalt, yakın kan glukoz ve yan etki monitorizasyonu	Orta
	ACE inhibitörleri	Vazodilatasyon yoluyla insülin duyarlılığı ↑	Hipoglisemi riskinde ↑	Kan glukoz monitorizasyonu	Minör
	Etanol	Glukoneogenez inhibisyonu	Uzamış hipoglisemi	Fazla alkol tüketimi engellenmeli	Yüksek

Tablo 2 devamı.

Antidiyabetik İlaç	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Sülfonilüre (SU)	Magnezyum tuzları	Gastrik asit pH↑	Hipoglisemi riski ↑	SU, antasididen en az 1 saat önce ilaç alınmalı	Belirsiz
	DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 analogları	Sinerjistik etkiler	Hipoglisemi riski ↑	SU Dozunu azalt	Orta
	Rifampisin	CYP2CP ve p-glikoprotein induksiyonu	SU Etkinliği ↓, kan glukozu ↑	SU Dozunda artış, kan glukoz monitorizasyonu	Orta
	Kolestiramin, Koveşevlam	GIS absorpsiyonunda bozulma	SU Etkinliği ↓, kan glukozu ↑	SU'den 2-4 saat sonra veya önce SU alınması	Belirsiz
	Non selektif beta blokerler	Pankreas β-2 reseptör blokajı?	SU Etkinliği ↓, kan glukozu ↑	kan glukoz monitorizasyonu	Orta
	Bosentan	Transaminazlar ↑	Hepatotoksosite ↑	Kontrendike	Yüksek
DPP-4 inhibitörleri	Ketokanazol, Diltiazem, Atazanavir, Ritonavir, Klaritromisin	CYP3A4 inhibisyonu (sadece saksagliptin için)	DPP-4 inhibitörlerinin plazma konsantrasyonu ve yan etki sıklığı ↑	yakın kan glukoz ve yan etki monitorizasyonu	Orta
	Rifampisin	CYP3A4 ve p-glikoprotein induksiyonu (sadece saksagliptin için)	Saksagliptin Etkinliği ↓, kan glukozu ↑	Saksagliptin Doz artımı ve Kan glukoz monitorizasyonu	Orta
	ACE inhibitörleri	Bradikinin üzerine aditif etki	Anjiyödem insidansı ↑	Beraber kullanımında dikkat	Belirsiz

GLP-1 analogları için henüz bildirilmiş klinik olarak önemli ilaç-ilac etkileşimi yoktur. Sülfonilüreler ile aditif etkileşimlerinden dolayı artmış hipoglisemi risk mevcuttur.

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2) ile diüretiklerin beraber kullanımında doz değişiklikleri gerekebilir. Bütün SGLT-2 inhibitörleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ancak henüz bağlanma değişiklikleriyle ilgili klinik önemli etkileşim bildirilmemiştir.

Akarboz değişmeden feçes ile atılır. Antasidler, kolestiramin ve sindirim enzimi preparatları akarbozun etkisini azaltabilir.

2. Lipid düşürücüler:

a. HMG CoA redüktaz inhibitörleri

Statin ilaç etkileşimleri çoğunlukla farmakokinetiktir, sitokrom p450 üzerinde ilaç metabolizmasında değişiklikler olur. CYP3A4 tarafından daha çok metabolize edilen lipofilik statinler (atorvastatin, simvastatin ve lovastatin), hidrofilik statinlere (rosuvastatin ve pravastatin) göre ilaç etkileşimine daha açıktır. Bu ilaçları kullanan yaşlı hastalarda kas kitlesi azaldığından miyopati riski artar (Tablo 3).

Tablo 3.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin	Klaritromisin, Eritromisin, Itraknazol, Amiodarone	CYP3A4 inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Doz azaltma, yan etki monitorizasyonu	Majör
	Diltiazem, Verapamil	CYP3A4 inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Doz azaltma, yan etki monitorizasyonu	Orta
	Greyfurt Suyu	CYP3A4 , P glikoprotein inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları	Farklı statin kullanımı, 4 saat sonra ilaç alma	Orta
	Siklosporin	Membran trasnpoter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Nefazodon	CYP3A4 inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Proteaz inhibitörleri	CYP3A4 inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	İlaç modifikasyonuna git	Majör
	Varfarin	???	Varfarin konsantrasyonu ↑ (atorvastatin hariç)	Monitorizasyon	Orta
	Fenitoin, Fenobarbital, Barbituratlar, Rifampisin, Deksmetazon, Siklofosamid, Karbamazepin, Omeprazol	CYP3A4 indüksiyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↓	İlaç modifikasyonuna git	Orta
	Gemfibrozil	Membran trasnpoter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
Rosuvastatin, Pravastatin	Siklosporin	Membran trasnpoter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları	İlaç modifikasyonuna git	Majör

Tablo 3 devamı.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
	Klaritromisin, Eritromisin	Membran trasnpoter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Rosuvastatin için değişikliğe gerek yok Pravastatin için ilaç değişikliği	Minör Orta
	Proteaz inhibitörleri	Bilinmiyor	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	İlaç modifikasyonuna git	Majör
	Antasidler	Absorbsiyonda azalma (pravastatin hariç)	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↓	Antasidleri ilaçtan 2 saat sonra al	Belirsiz
	Gemfibrozil	Membran trasnpoter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör

b. Fibratlar

Gemfibrozil CYP2C8 inhibitörüdür. CYP2C8 100den fazla ilacın metabolizmasında rol oynar. Aşağıdaki tabloda bazı önemli etkileşimler özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Gemfibrozil	Repaglinid	CYP2C8 inhibisyonu	Repaglinid konsantrasyonu ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin	Membran transporter inhibisyonu	Statinlerin Plazma konsantrasyonları ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Kolşisin	Mekanizma bilinmiyor	Miyopati riski ↑	Yakın monitorizasyon	Majör
	Dasabuvir	CYP2C8 inhibisyonu	QT uzaması	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Pioglitazon	CYP2C8 inhibisyonu	Plazma pioglitazon konsantrasyonu ↑	Pioglitazonu maksimum 15 mg ver	Orta
	Varfarin	Mekanizma bilinmiyor	Antikoagülan etki ↑	Tedavi modifikasyonu düşün	Majör
	Sülfonilüreler	Mekanizma bilinmiyor	Hipoglisemik etki ↑	Monitorizasyon	Orta
Fenofibrat	Varfarin	CYP2C9 inhibisyonu	Antikoagülan etki ↑	Tedavi modifikasyonu düşün	Majör
	Statinler	Mekanizma bilinmiyor	Miyopati riski ↑	Monitorizasyon	Majör
	Sülfonilüreler	Mekanizma bilinmiyor	Hipoglisemik etki ↑	Monitorizasyon	Orta

3. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar

Şuan ülkemizde ruhsatlandırılmış ve obazite tedavisi endikasyonu almış tek ilaç Orlistatdır (Tablo 5)

Tablo 5.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Orlistat	Amiodaron	Amiodaron absorbsiyonu ↓	Amiodaron konsantrasyonu ↓	Monitorizasyon	Orta
	Antikonvülzanlar	Absorbsiyon ↓	Antşkonvülzanların Plazma konsantrasyonu ↓	Monitorizasyon	Orta
	Levotiroksin	Absorbsiyon ↓	Levotiroksin Plazma konsantrasyonu ↓	Levotiroksin orlistattan 4 saat önce alınmalı	Orta
	Vitamin D analogları	Absorbsiyon ↓	D vitamininin Plazma konsantrasyonu ↓	Tedavi modifikasyonu Serum kalsiyum izlemi	Orta
	Varfarin	Mekanizma bilinmiyor	Antikoagülan etkide ↑	Monitorizasyon	Orta

4. Osteoporoz Tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Bu grupta bulunan ilaçlar ve ilaç etkileşimleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 6).

Tablo 6.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Bisfosfonatlar	Aminoglikozidler	PTH yapımı ↓	Hipokalsemi	Serum kalsiyum, magnezyum ve kreatinin monitorizasyonu	Majör
	Antasidler	Bisfosfonatlarla emilmeyen şelat oluştururlar (sadece oral formlar)	Plazma bisfosfonat konsantrasyonu ↓	Bisfosfonatlardan 2 saat önce/ sonrasına kadar antasidlerden kaçın	Orta
	Asetilsalisilik asit	GI irritasyon ve hasarlanma	GIS yan etki ↑ Nefrotoksisite ↑	Monitorizasyon	Orta
	Kalsiyum tuzları Demir tuzları Magnezyum tuzları	Bisfosfonatlarla emilmeyen şelat oluştururlar (sadece oral formlar)	Plazma bisfosfonat konsantrasyonu ↓	Bisfosfonatlardan 2 saat önce/ sonrasına kadar antasidlerden kaçın	Orta
	Loop diüretikleri	Bilinmiyor	Hipokalsemi	Monitorizasyon	Minör
	NSAİİ	Bilinmiyor	GI ülserasyon/ erozyon Nefrototoksisite	Monitorizasyon	Orta

Tablo 6 devamı.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
	PPI	Bilinmiyor	Bisfosfonatların teröpatik etkisinde ↓	Yaşlı hastalarda yüksek doz ve uzun süre PPI'dan kaçın	Orta
Raloksifen	Safra asidi sekestranları	Raloksifen absorpsiyonu ↓	Raloksifenin Plazma konsantrasyonu ↓	Raloksifenden en az 2 saat sonra ilaç alınmalı	Orta
Teriparatid	Digoksin	Teriparatidin neden olduğu geçici hiperkalsemi	Digoksin toksisitesi	Spesifik tedbire gerek yok	Minör
Denosumab	İmmüsupresif ajanlar	RANKL inhibisyonu	İmmüsupresiflerin yanetki/toksik etki görülme sıklığı	Monitorizasyon	Orta

5. Tiroid hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlar

Thyroxine ve antitroid ilaçlarla ilgili ilaçların etkileşimleri tabloda sunulmuştur (Tablo 7).

Tablo 7.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
Levotiroksin (LT4)	Safra asid sekestranları	LT4 absorpsiyonu ↓	LT4 düzeyi ↓	LT4 sekestranlardan 4-6 saat önce alınmalı	Orta
	Demir tuzları	Ferrik-tiroksin kompleksi oluşu	LT4 düzeyi ↓	LT4 demir preparatlarından 4 saat önce alınmalı	Majör
	Kalsiyum karbonat	Kalsiyum-tiroksin bağlanması	LT4 düzeyi ↓	LT4 kalsiyum preparatlarından 4 saat önce alınmalı	Orta
	Alimunyum içeren antasidler	Al-tiroksin kompleksi	LT4 düzeyi ↓	LT4 Aliminyumlu antiasidlerden 4 saat önce alınmalı	Orta
	Raloksifen	CYP3A4 inhibisyonu Transporter inhibisyonu	LT4 düzeyi ↓	LT4 ile raloksifen arasında 2 saat süre konulmalı	Orta
	Proton pompa inhibitörleri	Gastrik asid pH ↓	LT4 düzeyi ↓	Çalışmalar çelişkili, sadece izlem	Minör
	Fenitoin	CYP450 indüksiyonu	LT4 düzeyi ↓	TSH izlemi	Orta
	SSRI	Mekanizma bilinmiyor	LT4 etkinliği ↓	TSH izlemi	Orta

Tablo 7 devamı.

	Etkileşme riski olan ilaç	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Yönetim	Klinik önem
	Sukralfat	LT4 intraluminal transportunda ↓	LT4 düzeyi ↓	TSH izlemi	Minör
Metimazol, propiltiourasil	Atenolol, Metoprolol	Mekanizma bilinmiyor	Atenolol düzeyi ↑	izlem	Minör
	Digoksin	Mekanizma bilinmiyor	Digoksin düzeyi ↑	Digoksin düzey monitorizasyonu	Orta
	Deferipron	Mekanizma bilinmiyor	Nötropenik etki ↑	Kombinasyondan kaçın	Majör
	Prednisolon	Mekanizma bilinmiyor	Prednisolon düzeyinde ↓	Klinik yanıtın monitorizasyonu	Orta

TEMD Önerisi

Yaşlılık yaşamın çok dikkat edilmesi gereken bir dönemidir.

Her hastalığın her yaştan ve bu hastalıklar için kullanılan ilaç özellikleri çok iyi bilinmeli ve ilaç dozlarına yaşlılıkta özel bir itina gösterilmelidir.

YAŞLI POPULASYONDA SU VE SODYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Yaşlanma ile vücut kompozisyonunda, renal fonksiyonlarda ve susama, Arjinin Vazopressin (AVP) sekresyonunda değişiklikler olur. Bu değişikliklerin kümülatif etkisi ile çevresel ve metabolik stresörlere uygun yanıt verilemez ve homeostaz bozulur. Yaşlanma ile volüm ve ozmolarite değişikliklerine daha duyarlı hale gelinir (1).

Vücut kompozisyonundaki değişiklik: Yaşlanma ile total vücut yağında %5-10 artış ve total vücut suyunda bu oranda azalma gözlenir (2). Yaşlanma ile plazma hacmi de azalır (3). Bunların sonucu olarak vücut suyunda akut kayıp veya artışlar, yaşlılarda genç kişilere oranla osmolaritede daha fazla değişiklik gözlenir. Örneğin hafif dehidratasyon veya volüm yüklenmesi sodyumun klinik olarak anlamlı miktarlarda yer değiştirmesi ile sonuçlanır.

Renal fonksiyonlarda değişiklik: Yaşlanma ile böbrekte parankimal kayıp, ilerleyici glomeruloskleroz, tübülopati, interstisyel fibrozis ve afferent-efferent arteriolar şantlar gelişir. Seksen yaşında böbrek kitlesinin %25'i kaybedilir ve histopatolojik görünümü kronik tübülointersitisyel hastalık ile uyumludur (4). Yaşlanma ile Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olur, bu durum proksimal renal tübüler sıvı absorpsiyonunu artırır. Böylece distal tübüle ulaşan serbest su miktarı azalır. Böbreğin dilüsyonel kapasitesi azalır ve serbest suyu daha az atar. Bu nedenle yaşlanma ile dilüsyonel durumlarda hızla hipoozmolarite ve hiponatremi gelişir. İdrarı konsantre etme kapasitesi de yaşlanma ile azalır, bu durum dehidratasyona neden olan durumlarda hiperosmolarite ve hipovolemi ile sonuçlanır (5).

Hipotalamus-hipofizer değişiklikler: Yaşlanma ile Arjinin Vazopressin (AVP) salınımı ve end organlara olan etkisinde değişiklikler olur. Yapılan çalışmaların çoğunda yaşlanma ile AVP düzeylerinde artış, daha azında AVP düzeyinde azalma gösterilmiştir. Bazal AVP düzeylerinden bağımsız olarak plazma osmolaritesindeki değişikliğe verilen AVP cevabında artış olduğu saptanmıştır. Osmoreseptör duyarlılığında da artış olur (6). Artan AVP düzeylerine rağmen böbrekte AVP'ye yanıtın azaldığı düşünülmektedir, yapılan hayvan çalışmalarında V2 reseptör ekspresyonunda ve postreseptör sinyalizasyon yanıtında azalma gösterilmiştir (7,8). Yaşlanma ile ozmotik değişikliklere susama cevabı ve susama ile tüketilen su miktarı azalır (9).

Hiponatremi

Hiponatremi klinik pratikte yaşlılarda en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Total vücut suyunda artış veya total vücut sodyumunda azalma hiponatremiye neden olabilir. Yaşlı hastalarda hiponatremi genellikle hafif ve kroniktir (serum sodyum 130-134 mEq/L ve >48 saatte gelişmiş)

Epidemiyoloji

Sağlıklı yaşlı kişilerin %7'sinde, acil servise başvuran yaşlı hastaların yarısında hiponatremi saptanmıştır (10). Hospitalize edilen hastaların %20'sinde, yoğun bakım ünitelerindeki yaşlı hastaların %30'unda hiponatremi gelişir(11).

Hiponatremi ilişkili Mortalite ve Morbidite

Hiponatremi mortalitenin kuvvetli ve bağımsız belirleyicisidir. Hiponatremi ile hastane ilişkili mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır, özellikle serum sodyum düzeyi 48 saatte 110 mEq/L'nin altına düşerse morbidite ve mortalite artar (12). Yapılan çalışmalarda hiponatreminin hastane dışında da mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (13,14). Yaşlı hastalarda hiponatremi nörokognitif değişiklikler ve düşme, osteoporoz ve kırık riskinde artış, hastane başvurusu ve uzun dönem bakım gereksiniminde artış ile ilişkili bulunmuştur. (9)

Hiponatreminin nedenleri

Hiponatreminin tedavisi ve yönetilmesi için hiponatremiye neden olan durum belirlenmelidir. Bu nedenle ilk ve en önemli basamak hastanın volüm durumun değerlendirilmesidir ancak yaşlı hastaların hidrasyon düzeyini belirlemek için güvenilir bir belirteç yoktur. Yaşlı hastalarda hiponatreminin en sık nedeni uygunsuz ADH sendromudur, diğer nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir (15).

Tablo 1. Hiponatreminin nedenleri

Hipovolemik Hiponatremi	Övolemik Hiponatremi	Hipervolemik Hiponatremi
Diüretikler	Uygunsuz ADH sendromu	Konjestif Kalp Yetmezliği
İshal ve kusma	İlaçlar	Siroz
Pankreatit/üçüncü boşluğa kayıplar	Hipotiroidi	Akut Böbrek Yetmezliği
Renal tuz kaybı	Adrenal yetmezlik	Nefrotik Sendrom
Yanıklar	Sıvı kaybına uygunsuz sıvı/tuz replasmanı	
Mineralokortikoid eksikliği		
Yetersiz sıvı alımı		

Yaşlı kişilerde uygunsuz ADH sendromuna neden olabilecek bir çok hastalık vardır, bütün santal sinir sistemi hastalıkları AVP salınımı etkileyebilir. Uygunsuz ADH ile ilişkili hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Geriatrik hastaların yarısında Uygunsuz ADH sendromunun etyolojisi saptanamaz (16).

Tablo 2. Uygunsuz ADH sendromunun nedenleri

Santral sinir Sistemi Hastalıkları

Vasküler hastalıklar
 Travma
 Tümör
 Hidrosefali
 Enfeksiyon (menenjit, ensefalit, beyin absesi)
 Akut intermitan porfiri
 Lupus eritematozus
 POstoperatif transsfenoidal hipofizektomi
 Şizofreni

Neoplaziler

Küçük hücreli akciğer kanseri
 Farengial karsinom
 pankreatik karsinom
 Timoma
 Lenfoma, Hodgkin hastalığı
 Mesane kanseri

Pulmoner Hastalıklar

Pnömoni
 Akciğer absesi
 Bronşiektazi
 Tüberküloz

Endokrin Hastalıklar

Hipofiz adenomu
 Hipotiroidi
 Adrenal yetmezlik

Diğer

Pozitif basınçlı ventilasyon
 AIDS
 İdiyopatik

Yaşlı hastalarda hiponatremi diğer en sık nedeni ilaçlardır. Polifarmasi hiponatremi sıklığını arttırmaktadır (17). Hiponatremiye neden olan ilaçlar Tablo 3’de özetlenmiştir. Tiyazid diüretikleri loop diüretiklerinden daha sık hiponatremiye neden olur. İle görülen hiponatremi tedavinin ilk haftalarında saptansa da Tip 2 Diabetes Mellitus, düşük sodyumlu diyet, düşük beden kitle indeksi, hiponatremiye neden olan diğer ilaçlarla beraber kullanımı söz konusuysa uzun dönemde de hiponatremi görülebilir (18). Diüretik tedavi ile selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) birlikte kullanımının hiponatremiyi 13.5 kat artırdığı gösterilmiştir(19).

Tablo 3. Hiponatremiye neden olan ilaçlar

Santral Sinir Sistemi
Antipsikotikler
Antidepresanlar (trisiklik, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri)
Antikonvülzanlar
Narkotikler
Halusinojenler
Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri
Antineoplastik ajanlar (vinkristin, vinblastin, siklofosfoamid)
Oksitosin
AVP analogları
Sülfonilüre (klorpropamid)
Tiazid diüretikleri
Loop diüretikleri
Ozmotik diüretikler

Tanı-Tedavi

Yaşlı hastalarda hiponatreminin tanı ve tedavisi için bu popülasyona spesifik bir algoritma geliştirilmemiştir. Polifarmasi ve eşlik eden komorbiditeler, genç erişkinler için önerilen algoritmaların kullanımını kısıtlamaktadır. Hastalar, genellikle serum sodyumu 125 mEq/L'nin altına düşene kadar asemptomatiktir.

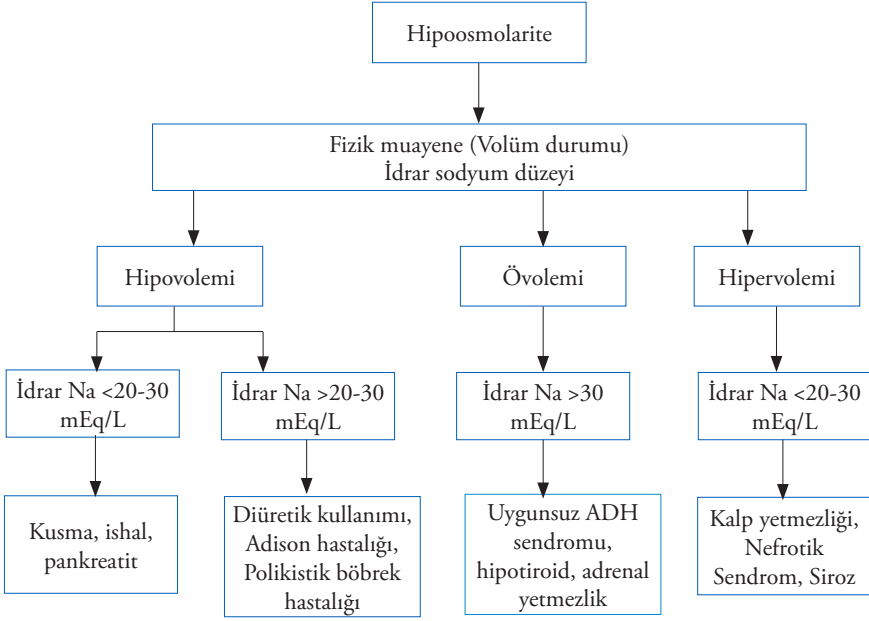
Hiponatreminin ayırıcı tanısı için ilk basamak plazma ozmolaritesinin değerlendirilmesidir. Plazma ozmolaritesi $<275 \text{ mosm/kg}$ ise hipoozmolarite doğrulanır. Normoosmolar hiponatremi durumunda mannitol kullanımı, hiperosmolar hiponatremi durumunda hiperglisemi ekarte edilmelidir.

Daha sonra hastanın volüm durumu değerlendirilmeli ve idrar ozmolarite ve idrar sodyum düzeyi tetkik edilmelidir (Şekil 1)(1).

Dehidrate hastalarda idrar sodyum düzeyi $<20 \text{ mEq/L}$ olması beklense de yaşlı hastalarda $<30 \text{ mEq/L}$ 'a kadar olan düzeyleri kabul etmek daha uygundur. İdrar sodyum düzeyi $>30 \text{ mEq/L}$ olan ancak dehidrate görünen hastalarda renal tuz kaybı akla gelmeli ve bu hastalar da izotonik mayii ile tedavi edilmelidir.

Hipervolemik ve ödematöz hastalarda renal perfüzyonun azalmasına bağlı olarak idrar sodyumu $<20\text{-}30 \text{ mEq/L}$ olur ve idrar ozmolaritesi plazma ozmolaritesine yaklaşır. Bu durumlarda diüretikler ve altta yatan nedenin düzeltilmesine yönelik tedaviler uygulanır.

Övolemik hiponatremisi olan ve idrar sodyum düzeyi >20 veya 30 mEq/L ve idrar ozmolaritesinin arttığı tabloda uygunsuz ADH tanısı konur. Bu hastalarda endokrin anormalliklerin (hipotiroidi, adrenal yetmezlik) ve AVP salınımı veya etkisini kolaylaştıran ilaçların araştırılması önemlidir. Hastanın semptomatik olmadığı durumlarda sıvı kısıtlamasına gidilmelidir. Hasta semptomatikse serum sodyumunu arttırmak için hipertonik ($\%3 \text{ NaCl}$) uygulanmalıdır,



Şekil 1. Hiponatremiye yaklaşım. (1)

hipertonik salin infüzyonunun miktarı ve hızı konusunda öneriler farklıdır. 24 saatte <10 mEq/L artış ve 48 saatte <18 mEq/L hedeflenmeli, hastanın semptomları düzelince hipertonik salin kesilmeli ve altta yatan neden araştırılmalıdır.

Vazopressin reseptör blokerleri (Vaptanlar) yaşlı hastalarda kullanımına dair veri yoktur, sodyum hızlı yükselebilir. Eğer tercih edilecekse genç hastalardan daha dikkatli verilmelidir.

Hipernatremi

Serum sodyum düzeyinin 145 mEq/L'nin üzerinde ölçülmesidir. Plazma ozmolaritesindeki artışı gösterir. Kritik hastalıkları olan yaşlılarda daha sık görülür.

Epidemiyoloji

Yapılan gözlemsel çalışmalarda hospitalize edilen ve bakım evlerinde kalan yaşlı hastalarda insidansı $\%0.3-8.9$ olarak saptanmıştır. Hospitalize edilen yaşlı hastaların $\%60-80$ 'inde hipernatremi gelişir. Hastaların yarısında hipernatremiye en az bir elektrolit bozukluğu daha eşlik eder (sıklıkla hipermagnezemi veya hiperfosfatemi) (17).

Hipernatremi ilişkili Mortalite ve Morbidite

Artmış sodyum düzeyleri, hücrel dehidratasyonla ilişkilidir, serebral hücrelerin dehidratasyonu hipernatremide görülen nörolojik belirtilerin sebebidir. Akut hipernatremide letarji, güçsüzlük, iritabilite ve koma görülebilir. Kronik hipernatremide hücrelerin ozmotik adaptasyonu söz konusudur ve klinik belirgin değildir.

Hospitalize edilen hipernatremik hastalarda mortalite artmıştır (20-22). Serum sodyumu arttıkça mortalite artar, bu nedenle hafif hipernatremi de artmış mortalite için risk faktörüdür. Ambuluar hastalarda veri kısıtlıdır (23).

Hipernatreminin nedenleri

Geçici hipernatremiye verilen yanıt susama hissidir. Ancak yaşlanma ile susama hissinde azalma ve tüketilen su miktarı azalır, bu nedenle yaşlı kişiler hipernatremiye daha eğilimlidir. Özellikle bakımevlerinde yaşayan ve demansı olan yaşlıların suya ulaşmalarındaki zorluk hipernatremiye zemin hazırlar. Yaşlanma ile azalan renal konsantrasyon yeteneği idrarla atılan sodyum miktarında azalmaya neden olur. Ayrıca yaşlılarda AVP düzeyleri artar ama AVP'ye tübüler yanıt azalır. Bu durum yaşlılarda noktüriye sebep olur. Yaşlanma ile azalan total vücut su miktarı da yaşlıları az miktardaki sıvı kayıplarına daha duyarlı hale getirir. Bütün bu değişiklikler yaşlılarda hipernatremi gelişme riskini artırır (24).

Hipernatreminin 4 temel nedeni vardır; yetersiz su tüketimi, hipotonik sıvı depleasyonu, sodyum yüklenmesi ve geçici transselüler su şifti.

Yetersiz su tüketimi, suya ulaşmada kısıtlılık, susama hissinde azalma veya nörolojik hasarın sonucu olarak gelişir. Primer hipodipsi susama ve ozmoregülasyonda hipotalamik hasara bağlı gelişir. Travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri, granümatöz hastalıklar ve vasküler hastalıklar primer hipodipsiye neden olur (25). Daha nadir bir durum *reset osmostat* tablosunda AVP ve susamanın uyarılması için belirlenen eşik değer yükselmiştir, bu hastaların idrar ozmolariteleri yüksektir.

Hipotonik sıvı depleasyonu yaşlı hastalarda hipernatreminin en sık nedenlerinde biridir. Hiperglisemi ve mannitol ozmotik diüzeze neden olurlar. Diüretik kullanımı özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda hipernatremi için risk faktörüdür. Bu hastalarda idrar ozmolaritesi 700 mosm/kg'nin altında, idrar sodyumu 20 mEq/L'nin üzerindedir.

Gastrointestinal sistem kayıpları veya insensibil kayıplar yerine konamazsa hipernatremi gelişir. Yaşlı hastalarda ateş hipernatreminin sık nedenlerinden biridir. Bu hastalarda idrar osmolaritesi >700 mosm/kg ve idrar sodyumu 20 mEq/L'nin altındadır.

Diabetes İnsipidus (Dİ) dilüe idrar, artmış serum ozmolaritesi ile karakterizedir. Arjinin vazopressin eksik (santral) veya AVP'ye toplayıcı tübüllerde direnç (nefrojenik) vardır. Susama hissinde kayıp veya suya ulaşmada güçlük olmazsa hipernatremi gelişmesi nadirdir. Santral Dİ nadirdir ve vakaların çoğu hipofiz cerrahisi, travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası gelişir.

Nefrojenik Dİ'ye ilaçlar, akut /kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif üropati, hiperkalsemi, hipokalemi ve orak hücreli anemi neden olabilir. Lityum, foskarnet ve klozapin en sık nefrojenik Dİ yapan ilaçlardır.

Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında fazla miktarda verilen sodyum bikarbonat, hiponatremi tedavisinde verilen hipertonic salin, hipertonic enteral ve parenteral beslenme solüsyonları iyatrojenik hipernatreminin nedenleridir. Primer hiperaldosteronizm ve cushing Sendromu artmış tuz yükünün iatrojenik olamayan nedenleridir.

Uzamış konvülziyon veya ağır egzersiz serum sodyum düzeyini 10 ile 15 mEq/ artırılabilir, 10-15 dakika sonra normale döner

Tanı/Tedavi

Tedavide ilk basamak hastanın volüm durumunu belirlemektir. Hastanın volüm durumuna göre tedavi önerileri Tablo 4'de özetlenmiştir (26). Hastaya verilecek sıvının türü ve miktarı önemlidir. Hastanın su defisitini hesaplamak için

Tablo 4. Hipernatremi tedavisi

Hipovolemik Hipernatremi -Ekstraselüler sıvı kaybı; ortostatik hipotansiyon ve oligüri	Normal salin infüzyonu (volüm kaybını yerine koymak için), daha sonra hipotonik salin veya dekstroz
Övolemik hipernatremi	Serbest Su (ağızdan veya Dekstroz)
Hipervolemik hipernatremi	Serbest Su (ağızdan veya Dekstroz)

Su defisiti= Total vücut suyu (L) x [(serum Na/140)-1] formülü kullanılır.

Bu formül hastanın sodyum düzeyinin 140 mEq/L olabilmesi için gerekli su miktarını hesaplar. Total vücut suyu erkek ve kadınlarda yağsız vücut kitlesinin %60 veya %50'idir. Hipovolemi durumunda %50 ve %40 olarak hesaplanmalıdır. Serum sodyumunun düzeltilme hızı hastanın nörolojik semptomlarının ciddiyetine bağlıdır. 24 saatte <8-10 mEq/L çoğu vaka için uygundur.

Sonraki basamak hastanın serum sodyum düzeyini 8-10 mEq/L azaltmak için gerekli mayi miktarının hesaplanmasıdır. Bunun için kullanılan formül:

Günlük infüze edilecek su miktarı=Su defisiti+insensible kayıplar+renal/ekstrarenal kayıplar

İnsensible kayıplar 10 ml/kg/gün olarak hesaplanabilir.

Tedavide 3. Basamak verilecek mayinin türüne karar vermektir. Eğer hipotonik solüsyon kullanılacaksa verilmesi gerek sıvı miktarı iki katına çıkılmalıdır.

Replasman yapılırken hastanın serum potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfor değerleri de monitorize edilmelidir.

TEMD Önerisi

Yaşlı endokrin hastalığı bulunanlarda elektrolit ve sıvı dengesi çok hızlı değişebilir. Tedavide çok daha sıkı takipleri gereklidir.

Kaynaklar

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47.
2. Beck LH, Lavizzo-Mourey R. Geriatric hyponatremia [corrected]. *Ann Intern Med* 1987;107:768-9.
3. Davy KP, Seals DR. Total blood volume in healthy young and older men. *J Appl Physiol* (1985) 1994;76:2059-62.
4. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 2003;334:25-40.
5. Beck LH. Changes in renal function with aging. *Clin Geriatr Med* 1998;14:199-209.
6. Duggan J, Kilfeather S, Lightman SL, O'Malley K. The association of age with plasma arginine vasopressin and plasma osmolality. *Age Ageing* 1993;22:332-6.
7. Abramow M, Beauwens R, Cogan E. Cellular events in vasopressin action. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S56-66.
8. Combet S, Geffroy N, Berthouaud V, et al. Correction of age-related polyuria by dDAVP: molecular analysis of aquaporins and urea transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F199-208.
9. Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:349-70.
10. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:165-73.
11. Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:345-53.
12. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. *J Gen Intern Med* 1994;9:89-91.
13. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-8.
14. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71 e1-8.
15. Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, Wood KM, Myint PK. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *J Clin Med* 2014;3:944-58.
16. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010;40:574-80.
17. Morley JE. Dehydration, Hypernatremia, and Hyponatremia. *Clin Geriatr Med* 2015;31:389-99.
18. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:175-82.
19. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006;99:505-11.
20. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
21. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124:197-203.
22. Moritz ML. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;125:860.
23. Shah MK, Workeneh B, Taffet GE. Hypernatremia in the geriatric population. *Clin Interv Aging* 2014;9:1987-92.
24. Frangeskou M, Lopez-Valcarcel B, Serra-Majem L. Dehydration in the Elderly: A Review Focused on Economic Burden. *J Nutr Health Aging* 2015;19:619-27.
25. Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 1984;25:460-9.
26. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hyponatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med* 2016;128:299-306.

YAŞLIDA DİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ

1. Yaşlıda diyabet patogenezi ve epidemiyolojisi (tarama, tanı, önleme vb.)
2. Tedavi hedefleri (glisemik hedefler, kardiyovasküler riski azaltma, kan basıncı ve lipid hedefleri, aspirin tedavisi)
3. Yaşlıda diyabet tedavi yönetimi (öz bakım/eğitim, diyet, egzersiz, ilaç)

Yaşlıda Diyabet Epidemiyolojisi

- Diyabet; bireylerin ve ailelerinin yaşamlarını tüm yönleri ile etkileyen, zorunlu yaşam değişikliklerine sebep olan, körlük, koroner arter hastalığı, böbrek yetersizliği, diyabetik ayak gibi istenmeyen sonuçları ile yaşam kalitesini düşüren ve yaşam boyu süren bir hastalıktır.
- Diyabet sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Diyabeti olan yaşlı bireylerin neredeyse tamamına yakını tip 2 diyabetlidir. Ancak hastaların yarısında diyabet tanısı, 65 yaşından önce konulmuştur. Bu grup içinde iyi insülin tedavisi ile 65 yaşını aşmış, tip 1 diyabetli bireyler de yer almaktadır.
- Yaşlı grupta diyabet prevalansı, orta yaş grubuna göre iki kat daha fazladır.
- ABD'de 60 yaş üstü nüfusun 1/3'ü prediyabetli ve 1/3'ü diyabetli bireylerden oluşmaktadır. ABD'de 65 yaş üstünde diyabet prevalansı %26 olarak rapor edilmiştir.
- Avrupa'da 9 ülkede gerçekleştirilmiş epidemiyolojik çalışmaların meta-analizini kapsayan DECODE çalışmasına göre; 60-79 yaş arası diyabet prevalansının %10-20 arasında olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde 11 Asya ülkesinde gerçekleştirilmiş epidemiyolojik çalışmaların meta-analizini oluşturan DECODA çalışmasında da yakın değerler elde edilmiştir.
- TURDEP-II çalışmasına göre yurdumuzda 65 yaş ve üzeri nüfusun 173'ü diyabetlidir (diyabet prevalansı %34.7). Aynı çalışmada 75 yaş ve üzeri bireylerde bilinen ve yeni tanı alan diyabetli oranının neredeyse yarı yarıya olduğu bildirilmiştir (bilinen diyabet %48 ve yeni diyabet %52).
- Tüm ülkelerde evde bakım gören diyabetli yaşlı sayısının artacağı ön görülmektedir.
- Diğer bir sorun ise, henüz diyabet tanısı almamış yaşlı popülasyondur. Nerede? 80 yaş üzeri akut miyokard infarktüsü geçirenlerin %34'ünde ve 71 yaş üzeri akut iskemik inme tanısı alanların %46'sında tip 2 diyabet tanısı yeni konulmuştur.
- Yaşlılarda mental hastalıkların artışı tip 2 diyabet artışı ile ilişkilidir. Atipik anti-psikotik ilaçların (özellikle olanzapin vb.) diyabet riskinde artışla ilişkisi anlamlıdır.
- Acil servise başvuran 65 yaş üzeri bireylerin en sık kullandığı ilaçlar açısından 2. sırada insülin, 4. sırada ise oral anti-diyabetikler yer almaktadır.

Yaşlıda Diyabet Patogenezi

- 50 yaşından sonra her 10 yıl için plazma glukoz düzeyi, açlıkta 1 mg/dL ve OGTT'nin 2. saatinde ise 9 mg/dL artış göstermektedir.
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp çalışmalarında, yaşlılarda gençlere göre dokularda insülin duyarlılığında azalma olduğu gösterilmiştir. Hücre içi glukoz oksidasyonunda da bozulma vardır.
- Yaşlılarda insülin duyarlılığında azalmanın sebepleri şunlardır:
 - o Abdominal yağ dokusu artışı,
 - o Fiziksel aktivitede azalma,
 - o Sarkopeni,
 - o Mitokondriyal disfonksiyon,
 - o Hormonal değişiklikler (insülin benzeri büyüme faktörü-1: IGF-1 ve dehidroepiandrosteron sülfat: DHEAS düşüklüğü),
 - o Oksidatif stres ve inflamasyon artışı,
 - o Diyabetojenik ilaç kullanımı
- Beta hücre disfonksiyonu da yaş ilerledikçe artmaktadır. 75 gram glukoz ile OGTT uygulandığında ilk saatlerde düşük kalan insülin sekresyonu, sonraki saatlerde toparlanmaktadır. Tip 2 diyabet gelişen olgularda ise, 1. faz insülin sekresyonu en az %50 oranında azalmıştır. Kimlere göre?
- Yaşlılarda aynı zamanda bazal insülin salgısının pulsatil amplitüdlere de azalmıştır. Bu pulsasyonlardaki azalma; insülin duyarlılığında da azalmaya yol açmaktadır.
- Yaşlılarda beta hücresinin inkretinlere (glukagon benzeri peptid-1: GLP-1 ve glukoz-bağımlı insülinotropik peptid: GIP) verdiği yanıtta da azalma vardır.
- Bazı çalışmalarda yaşlılarda GIP sekresyonunda artış saptanmıştır. GIP insülin sekresyonunu GLP-1 kadar uyarmasa da; glukagon sekresyonunun artışında temel rol oynayarak hiperglisemiye katkıda bulunur.
- Yaş ilerledikçe GLP-1 sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. GIP'in aksine GLP-1, insülin sekresyonunun gerçekleşmesinde çok güçlü bir uyarıcıdır. Aynı zamanda GLP-1, glukagon sekresyonunda da azalmaya yol açar.
- Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) hem GIP hem de GLP-1'i inaktive eder. Yaşlılarda DPP-4 aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.
- Yaşlı diyabetli bireylerin pankreaslarında amilin depolanması saptanmıştır. Amino, beta hücresini apoptoza götüren bir çeşit amiloid'dir.

Yaşlılarda Diyabet Taraması

- Yaşlıda diyabete tanı konulması geciktiğinden, tanı konulduğunda vakaların %50'sinde komplikasyon vardır.
- Yaşlı hastalarda diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi ve polifaji yerine, daha çok atipik ve nonspesifik semptomlar; örneğin zayıflama, iştahsızlık, inkontinans, uyku düzensizlikleri ve kognitif disfonksiyon görülebilmektedir.
- Diyabet prevalansı yaşla birlikte artış gösterdiği için 40 yaş üzerindeki tüm kişiler diyabet açısından taramalıdır. Eğer normal ise, 3 yıl arayla testler tekrarlanmalıdır.
- Ancak yaşlıda diyabet risk faktörleri varsa, tarama her yıl yapılmalıdır.
- Yaşlıda diyabet risk faktörleri şunlardır:

- o Kilo fazlalığı ve obezite ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$),
- o Ailede tip 2 diyabet öyküsü,
- o İskemik kalp hastalığı,
- o Hipertansiyon,
- o Serebrovasküler hastalık,
- o Periferik arter hastalığı,
- o Dislipidemi (HDL-kolesterol $< 35 \text{ mg/dL}$, trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dL}$),
- o Öyküde bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT),
- o Fiziksel aktivite azlığı,
- o Diyabetojenik ilaç kullanımı (kortikosteroid, tiyazid, beta-bloker, statinler).
- Fonksiyonel açıdan bağımsız (kendine yeten) yaşlılarda rutin testler kullanılabilir (açlık kan glukoz düzeyi, OGTT, HbA1c, rastlantısal kan glukoz düzeyi).
- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlılarda basit testler uygulanabilir (açlık kan glukoz düzeyi, HbA1c, rastlantısal kan glukoz düzeyi). Bu tarama özellikle atipik anti-psikotik ilaç kullanan yaşlılarda önemlidir.
- Yaşamının sonunda olan yaşlılarda rastlantısal kan glukoz düzeyine bakılabilir. Bu tarama özellikle kortikosteroid kullanılan yaşlılarda önemlidir.

Yaşlıda Diyabet Tanısı

- Yaşlılarda tip 2 diyabet kliniği karışık seyredebilir.
- Hastaların %90'ı asemptomatik olabilir.
- Yaşlılarda susama algısı azaldığından dehidratasyon ile birlikte hiperglisemi hızla gelişip hiperglisemik hiperozmolar durum (hiperozmolar koma) ile tanı alabilir.
- Semptomatik olan yaşlılarda sıklıkla noktüri ön plandadır. Kilo kaybı ve halsizlik genel semptomlar olarak gözlenebilir.
- İyileşmeyen veya tekrarlayan deri veya ürogenital bakteriyel ya da fungal infeksiyonlar klinik ipucu olabilir.
- Tanı gecikmeleri sebebiyle diyabetik komplikasyonlar ile başvuru olabilir.
- Laboratuvar tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın standart kriterlerinden farklı değildir:
 - o Açlık plazma glukozu $\geq 126 \text{ mg/dL}$ veya,
 - o 75 gram OGTT 2. saat plazma glukozu $\geq 200 \text{ mg/dL}$ veya,
 - o HbA1c ≥ 6.5 ($\geq 48 \text{ mmol/mol}$) veya,
 - o Klasik diyabet semptomları varlığında rastlantısal plazma glukozu $\geq 200 \text{ mg/dL}$ bulunmasıdır.
- Asemptomatik olgularda tek anormal test tekrar edilerek doğrulanmalıdır (OGTT dışında).
- Random ölçülen plazma glukoz düzeyi $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ancak $< 200 \text{ mg/dL}$ ise; açlık plazma glukozu veya HbA1c veya OGTT ile değerlendirilmelidir.
- HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabilmesi için, WHO tarafından 2011 yılında yayınlanan Konsültasyon Raporu'na göre, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu aranmalıdır.

Yaşlıda Diyabetin Önlenmesi

- Açlık glukoz düzeyi yükselmiş (BAG), BGT saptanan veya HbA1c değeri %6.1-6.4 (43-46 mmol/mol; ADA'ya göre %5.7-6.4) ölçülen ve fonksiyonel açıdan bağımsız olan yaşlılarda, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri (hafif kilo kaybı sağlanması, düzenli fiziksel aktivite) önerilmelidir.
- Yüksek diyabet riski olan, fonksiyonel açıdan bağımlı, kırılğan yaşlılarda, ev ortamında yaşam tarzı düzenlemesi ve egzersiz programı önerilebilir.
- Yüksek diyabet riski olan, fonksiyonel açıdan bağımlı, demanslı yaşlılarda, kooperasyon eksikliği sebebiyle yaşam tarzı düzenlemesi için aile veya bakıcı desteği önerilmelidir.
- Yaşamının sonunda olan yaşlılarda, diyabet önleme müdahalesi önerilmez.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Glisemik Hedefler

- Glisemik hedefler fonksiyonel durum, komorbiditeler; özellikle kardiyovasküler hastalık varlığı, hipoglisemi riski ve mikrovasküler komplikasyonların durumu, ömür beklentisi değerlendirilerek kişiselleştirilmelidir.
- Yaşlılarda sıkı glisemik kontrolün mortalite üzerine yararı net olarak anlaşılabilmüş değildir.
- Yaşlılarda özellikle hipoglisemiden kaçınılmalıdır.
- Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlılarda A1c hedefi %7.0-7.5 (53-59 mmol/mol) olarak belirlenebilir. Kan glukozu açlık ve preprandiyal 90-130 mg/dL, yatarken 90-150 mg/dL aralığında tutulabilir.
- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlılarda HbA1c hedefi %7.0-8.0 (53-64 mmol/mol) olarak genişletilebilir. Kan glukozu açlık ve preprandiyal 90-150 mg/dL, yatarken 100-180 mg/dL aralığında tutulabilir.
- Demans gelişmiş yaşlılarda HbA1c hedefi %8.5 (70 mmol/mol)'a kadar olmalıdır. Kan glukozu açlık ve preprandiyal 100-180 mg/dL, yatarken 110-200 mg/dL arasında tutulabilir.
- Yaşamının sonunda olan yaşlılarda ise, semptomatik hiperglisemiden kaçınılmalı; hipoglisemi minimize edilmelidir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Kardiyovasküler Risk Azaltımı

- 60 yaşından itibaren bütün diyabetli bireyler, yüksek kardiyovasküler risk grubunda kabul edilmektedir. Risk hesaplama uygulamaları bu grupta gereksizdir.
- Tedavi yönetimini etkileyecek olan, önceden kardiyovasküler hastalık varlığı, atriyal fibrilasyon, obezite, kan basıncı, hiper/dislipidemi, glisemik durum, albüminüri, periferik arter hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, periodontal hastalık ve sigara kullanımı gibi kişisel risk faktörleri ortaya konulmalıdır.
- Yaşlı diyabetli bireyde kardiyovasküler risk azaltımı şu komponentleri içermelidir:
 - o Kan glukoz kontrolü
 - o Kan basıncı kontrolü
 - o Kan lipid kontrolü
 - o Yaşam tarzı kontrolü (beslenme, fiziksel aktivite, egzersiz)
- Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlı diyabetli bireylerde, değiştirilebilir kişisel kardiyovasküler risk faktörleri, genç diyabetli bireylerde olduğu gibi tedavi edilmelidir.

- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireylerde, kolay değiştirilebilir risk faktörleri üzerinde durulmalıdır. Demansif grupta hasta bakıcıların eğitimine destek verilmelidir.
- Yaşamın sonunda ve bakımda olan yaşlı bireylerde ise risk belirlemesi gereksizdir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Kan Basıncı Yönetimi

- Hipertansiyon, diyabetli bireylerde yaygın bir ko-morbiditedir ve diyabeti olmayanlara göre 1.5-3 kat daha fazla görülür.
- Hipertansiyon, diyabetli bireyde kardiyovasküler olaylardan sorumlu olduğu kadar, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların da hem oluşum hem de ilerlemesine yol açabilir.
- Hipertansiyon tedavisinin inme ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.
- 75 yaş üzeri popülasyonda antihipertansif tedavi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi, kalp yetersizliği insidansını azaltmış; ancak total mortaliteyi etkilememiştir.
- ACCORD çalışması, 65 yaş üzeri grupta sistolik kan basıncının 140 mmHg yerine 120 mmHg ve aşağısına indirilmesinin ek bir yarar sağlamadığını göstermiştir.
- Kan basıncı her klinik vizitte ölçülmelidir.
- Yaşlı diyabetli bireyde, hipertansiyon tanısı en az iki ayrı vizitte, en az 3 farklı (toplam 6 kez) kan basıncı ölçümü sonucuna dayanılarak konmalıdır.
- Hipertansiyon tanısı için en az iki kez, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması şartı aranmalıdır.
- Özellikle nöropatisi bulunan ve anti-hipertansif tedavi alan yaşlı diyabetli bireylerde ayakta kan basıncı ölçümü ortostatik hipotansiyonu belirleme açısından önemlidir.
- Tuz alımının azaltılması (günlük maksimum 2.4 gram sodyum alınması), sigaranın bırakılması, alkol kısıtlaması ve düzenli fiziksel aktivite gibi nonfarmakolojik önlemler ön plana çıkarılmalıdır.
- Kan basıncı, fonksiyonel açıdan bağımsız ya da demanslı vakalarda $<140/90$ mmHg iken; yaşam beklentisi düşük, ağır demanslı olgularda ise $<150/90$ mmHg olarak hedeflenebilir.
- 6 haftalık yaşam tarzı düzenlemesine yeterli yanıt alınamaz ise farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.
- Farmakoterapi sırasında renal fonksiyonlar ve elektrolitler mutlaka takip edilmelidir.
- Diyabetik böbrek hastalığı varlığında, başlangıç tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim -inhibitörleri (ACE-i), ilk seçenek olmalıdır.
- Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), ACE-i'lerini tolere edemeyen bireylerde başlangıç tedavisinde düşünülebilir.
- ACE-i ya da ARB başlanan yaşlı diyabetli bireylerde, 2 hafta sonra renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyi kontrol edilmelidir.
- ACE-i veya ARB tedavisi ile kan basıncı hedeflerine ulaşılamıyor ise diüretikler veya kalsiyum kanal blokerleri ilk eklenecek tedavi ajanlarıdır.
- Tiyazid grubu veya furosemid verilen yaşlı diyabetli bireylerde, 1-2 hafta sonra mutlaka elektrolit kontrolü yapılmalıdır. Her doz artırımında serum elektrolit kontrolü yapılmalıdır.
- Beta blokerler, kombinasyon tedavisinde taşikardi veya koroner arter hastalığı bulunan bireylerde düşünülmelidir.
- Alfa blokerler, özellikle prostat büyümesi olan yaşlı erkeklerde yarar sağlayabilir.

- ACE-i + ARB, bunların potasyum tutucu diüretik ile kombinasyonu ve beta bloker + verapamil birlikte kullanımlarından kesinlikle kaçınılmalıdır.
- Her türlü kan basıncı düşürücü farmakolojik tedaviye düşük dozla başlanmalı ve doz gereğinde tedrici olarak artırılmalıdır.
- Tek tablet kombinasyonları tedaviye uyumu artırabilir.
- Yan etkiler veya tedaviye yanıt alınamayan durumlarda, diğer bir gruptan ajan tercih edilmeli veya başka sınıftan üçüncü ajan eklenmelidir.
- Yetersiz yanıt durumlarında veya üçüncü ajan eklemekten önce olası sebepler araştırılmalıdır.
- Polifarmasi veya renal fonksiyonlarda azalma gözlemlendiğinde, tedavi dozlarında azaltma yapılması gerekebilir.
- Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlı diyabetli bireyde kan basıncı hedefi 140/90 mmHg ve altı olmalıdır. Bu grupta tüm tedavi seçenekleri uygulanabilir.
- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireyde diüretik kullanımı düşmeleri artırabilir. Hareket sorunu ve denge bozukluğu olan yaşlılarda dikkatle reçete edilmelidir. Hedef kan basıncı değeri 150/90 mmHg'a kadar olmalıdır.
- Yaşamın sonunda olan yaşlı bireylerde sıkı kan basıncı kontrolü gereksizdir; hatta antihipertansif ilaçlar kesilebilir. Eğer hala antihipertansif tedavinin gerekliliği düşünülüyor ise, ACE-i ve ARB'ler tercih edilmelidir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Lipid Yönetimi

- Lipid değerlendirilmesi, kardiyovasküler risk yönetiminin birincil; yani en önemli komponentidir.
- Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliseridi içeren tam lipid profili başlangıç vizitinde ve belirli aralıklarla değerlendirilmelidir.
- Nonfarmakolojik önlemler, yaş grubuna göre gözden geçirilmelidir.
- Yaşlı 75 ve altında olan diyabetli bireylere, klinik uygunsuzluk veya kontrendikasyon yok ise statin tedavisi verilmelidir.
- Yaşlılarda yüksek doz statin ile miyopati ve kognitif sistemde bozulma riski vardır. Bu sebeple düşük statin dozları tercih edilmelidir. Özellikle kas ve karaciğer fonksiyon testleri yan etki açısından takip edilmeli; muhtemel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Statin tedavisinin kan glukoz regülasyonunu bozabileceği de unutulmamalıdır.
- 80-75 yaş ve üzeri bireylerde lipid düşürücü tedavinin yararlarını gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu grupta kişiselleştirilmiş tedavi yönetimi planlanmalıdır.
- Genel olarak lipid hedefleri:
 - o LDL-kolesterol <80 mg/dL (<2.0 mmol/L), [kardiyovasküler hastalığı bilinen diyabetli bireylerde LDL-kolesterol <70 mg/dL (<1.8 mmol/L)]
 - o HDL-kolesterol >39 mg/dL (>1.0 mmol/L)
 - o Non-HDL-kolesterol <97 mg/dL (<2.5 mmol/L)
 - o Trigliserid <200 mg/dL (<2.3 mmol/L)
- Yaşlı diyabetli bireylerde niasin kullanımından kaçınılmalıdır. Diyabet regülasyonunun bozulmasına yol açabilir.
- Diğer lipid düşürücü tedaviler (fenofibrat, safra asidi bağlayan reçineler, ezetimib, ome-ga-3) konvansiyonel tedavileri tolere edemeyen veya lipid hedeflerine ulaşamayan bazı olgularda kullanılabilir.

- Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlı diyabetli bireyler, kardiyovasküler riski azaltmak için aktif tedavi edilmelidir. İlk basamak tedavi ajanı statin'dir.
- Fonksiyonel açıdan bağımlı olan yaşlı diyabetli bireylerde, nonfarmakolojik önlemler mümkün olmayabilir. Bakıcılar lipid düşürücü tedavilerin yan etki profilleri açısından bilgilendirilmeli ve hastanın takibi açısından desteklenmelidir.
- Kırılgan ve demansı bulunan yaşlılarda, eğer kardiyovasküler hastalık saptanmış ise statin tedavisi düşünülmelidir. Statin endikasyonunda kas enzimi takibi dikkatlice yapılmalıdır. Statinler, fibratlarla kombine edilmemelidir. Lipid hedefleri ve ölçüm sıklığı gevşetilmelidir.
- Yaşamın sonunda olan yaşlı bireylerde, lipid düşürücü tedaviler genellikle gerekli değildir. Bu açıdan tedavinin kesilmesi uygun olabilir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Aspirin Kullanımı

- Diyabet ve bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlerde sekonder koruyucu olarak düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) kullanılmalıdır. Geniş çaplı meta-analizlerde bu yararın, 65 yaş üzeri diyabetli ve diyastolik hipertansiyonu olanlarda belirginleştiği saptanmıştır. Daha yüksek dozların daha etkili olduğu gösterilmemiştir.
- Yine meta-analizlerde diyabetli bireylerde fatal/nonfatal miyokard infarktüsü, fatal/non-fatal inme, anjina, geçici iskemik atak (TİA), periferik arter hastalığı ve revaskülarizasyon açısından primer korunmada aspirin kullanımı yararlı bulunmamıştır. Hatta aspirine bağlı kanama riski, plaseboya göre 2.53 kat fazla bulunmuştur.
- 80 yaş ve üzerinde aspirin dikkatle kullanılmalıdır.

Tablo. Yaşlı Diyabetli Bireylerde Tedavi Hedefleri

Hastanın Özelliği/ Sağlık Durumu	HbA1c Hedefi (%)	Açlık ve Preprandiyal Glukoz (mg/dL)	Yatarken Glukoz (mg/dL)	Kan Basıncı (mmHg)	Lipid Tedavisi
Fonksiyonel bağımsız/ Sağlıklı, uzun yaşam beklentisi olan	<7.5	90-130	90-150	<140/90	Statin
Fonksiyonel bağımlı/ Kırılgan, demansif, orta derecede yaşam beklentisi, hipoglisemi ve düşme riski olan	<8.0	90-150	100-180	<140/90	Statin
Yaşamın son döneminde/ İleri demanslı, sınırlı yaşam beklentisi olan	<8.5	100-180	110-200	<150/90	Gerek yok

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Öz Bakım/Eğitim

- Diyabetli birey yaşamı boyunca bakımı ve tedavisi konusunda uzman yardımına ihtiyaç duyar. Bu durum, bütüncül ve mültidisipliner bakımı zorunlu kılar.
- Diyabet eğitiminde amaç en az tıbbi yardım ile en iyi glisemik kontrolü sağlamaktır.
- Diyabet bakımı her bireyde farklı özellikler gösteren, farklı planlamalar gerektiren dinamik bir süreçtir. Bütüncül ve mültidisipliner bakım esnek ve dinamik diyabet yönetimini sağlar.

- Yaşlı diyabetli bireylere veya onların bakıcılarına da mutlaka eğitim verilmelidir.
- Eğitim kişiselleştirilmeli; güvenlik, risk yönetimi ve komplikasyonların önlenmesi hedeflerini içermelidir.
- Yeni tanı diyabetli yaşlı bireylere ve bakıcılarına hayatta kalma eğitimi başlangıçta verilmeli, sonrasında diğer eğitimlere geçilmelidir.
- Basit ve kişiselleştirilmiş hipoglisemi ve hastalık yönetim planları anlatılmalıdır.
- İnsülin veya oral anti-diyabetik ilaç kullanan yaşlı diyabetli bireylerde kan glukoz izlem planı kişiselleştirilmelidir.
- Hasta yakınlarına ve bakıcılarına kan glukoz ölçümlerini nasıl yorumlayacağı, tedavi düzenlemesini nasıl yapabileceği ve ne zaman acil olarak sağlık danışmanlığı alacağı öğretilmelidir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Beslenme

- Yaşlı diyabetli bireylerin, yaşlarına uygun yeterli ve dengeli beslenmeleri, ayrıca psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir.
- Bütün yaşlılar, tanı esnasında veya yaşlı bakım evlerine kabullerinde biyokimyasal ve nutrisyonel açıdan değerlendirilmelidir.
- Beslenme planları yemek tercihleri, yeme rutinleri, dinsel ve kültürel alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve mental sağlık durumlarına göre kişiselleştirilmelidir.
- Yemek planlamasında yeteri kadar vitamin, mineral, protein ve posa bulunmasına dikkat edilmeli ve ihtiyaçları çeşitli gıdalardan sağlanmalıdır.
- Yaşlılarda enerji gereksinmesi aynı ağırlıktaki daha genç bireylerden az olabilir.
- Özellikle, enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere, günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir.
- Yaşlı diyabetli bireylerde, unutkanlık olabileceği göz önüne alınarak 24 saatlik besin tüketimi yazılı istenmelidir.
- Hedef değerlere ulaşmayı önleyen durumlar ve beslenme davranışları saptanmalıdır (örneğin yutma güçlüğü, protez sorunları, ağız ve diş sağlığı, sindirim sistemi sorunları, psikososyal ve ekonomik sorunlar). Gastrointestinal sistem, renal fonksiyonlar, iskelet sistemindeki değişiklikler, diyabete eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı değerlendirilmelidir.
- Yaşlı diyabetlide beslenme tarama testi (Mini Nutritional Assessment: MNA) ile rutin olarak beslenme durumu değerlendirilmelidir. MNA'nın asıl amacı evde bakım programında yer alan, evde ve hastanede yetersiz beslenmiş veya yetersiz beslenme riski bulunan yaşlı hastaları belirlemektir. Bu test yaşlı bireylerde nutrisyonel durumu sıklıkla etkileyen fiziksel ve mental göstergeleri de içerdiğinden, özellikle zayıf yaşlılarda malnütrisyon varlığını erken dönemde saptayabilir. Taramanın sonuçları yaklaşımın yönünü belirlemede önemlidir.
- Oral anti-diyabetik ve insülin kullanımında ilaçların öğün ile ilişkisine dikkat edilmelidir. Özellikle sülfonilüre ve insülin kullananlarda hasta yakınları ve hasta bakımından sorumlu kişilere hipoglisemi açısından öğünlerin önemi anlatılmalıdır.
- Yutma güçlüğü olan yaşlı bireyler belirlenip konuşma terapistine yönlendirilmelidir.
- Fonksiyonel açıdan bağımsız diyabetli yaşlılarda, sağlıklı vücut ağırlığını koruyan beslenme programı önerilmelidir. Karbonhidratlar her öğünde bir miktar verilmelidir. Aşırı şeker içeren gazsız içeceklerden ve meyve sularından kaçınılması önerilmelidir.

- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireylerde, özellikle sıcak havalarda dehidratasyonu önlemek için yeterli miktarda sıvı tüketimi teşvik edilmelidir.
- Kırılgan yaşlı diyabetli bireylerde nutrisyonel ve fonksiyonel durumu düzeltmek için yüksek proteinli ve yüksek enerjili besinlere ihtiyaç duyulabilir.
- Demansı bulunan diyabetli yaşlılarda, yeme güçlüğü göz önünde bulundurulmalı; öğünlerinin tam bitirilmesi açısından bakıcı tarafından destek verilmelidir.
- Yaşamın son döneminde bulunan yaşlılarda, beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için enteral veya parenteral besleme gerekebilir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

- Yaşlı diyabetli bireyler, sağlık ve fonksiyonel durumları izin verdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmelidir.
- Aktivite programı tavsiye etmeden önce risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Fiziksel aktivitenin tipi ve zamanlaması; hastanın ilaç tedavisine (özellikle hipoglisemi riski yüksek anti-diyabetiklere) göre dikkatlice planlanmalıdır.
- Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlı diyabetli bireyler için, yetişkin diyabetlilere önerilen egzersiz hedefleri geçerli olmalıdır.
- Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireylere, fiziksel performansı düzeltecek, mobiliteyi sağlayacak düşük yoğunlukta ev egzersizleri (alt ekstremiteleri germe ve denge egzersizleri) önerilmelidir. Bu tip egzersizlerin desteklenmesi için fizyoterapist uygun olabilir.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Anti-hiperglisemik İlaç Tedavisi

- Yaşlı diyabetli bireyde öncelikle glisemik kontrol hedefleri, fonksiyonel duruma, ko-morbiditelere; özellikle kardiyovasküler hastalık durumu, hipoglisemi riski ve öyküsü, mikrovasküler komplikasyonların varlığına göre bireyselleştirilmelidir.
- Belirlenen kan glukoz hedeflerine yaşam tarzı değişikliği ile ulaşamıyor ise, oral anti-diyabetik ilaçlar başlanmalıdır. Tedavinin her aşamasında yaşam tarzı değişikliği sürdürülmelidir.
- Anti-hiperglisemik ilaç seçimi ve dozu; yaşlı diyabetli bireyin beslenme ve tedaviye uyum durumuna göre, hasta bakıcı ve aile yakınları ile birlikte belirlenmelidir.
- Yaşlı diyabetli bireylerde başlangıçta ilaç tedavilerinde her zaman “düşük başla, yavaş git” prensibi benimsenmeli; doz artırımları evde kan glukoz ölçümlerine göre yapılmalı ya da 3 aylık takiplerle karar verilmelidir.
- Gereksiz ve etkisiz ilaç tedavileri kesilmelidir.
- İlaç tedavi seçimlerine yarar-zarar dengesi (yan etki, kilo alım veya verimi, renal ya da hepatik fonksiyonlar, gastrointestinal semptomlar, hasta bakıcının tedaviye katılımı) ortaya konularak karar verilmelidir.

Fonksiyonel Açıdan Bağımsız Yaşlı Diyabetli Bireyler

İlk Basamak Tedavi

- Eğer renal bozukluk ya da kontrendikasyon yok ise metformin ilk basamakta başlanması gereken oral anti-diyabetik ilaçtır. Gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için haftalık doz titrasyonu yapılmalıdır. Metformin kullanımı esnasında renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Yaşlı bireylerde serum kreatinin düzeyi yerine hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) renal fonksiyonları daha doğru yansıtmaktadır. Metformin, eGFR <30 mL/dk/1.73 m² ise kullanılmamalıdır; eGFR 30-45 mL/dk/1.73 m² ise düşük doz metformin tercih edilebilir.
- Hastaneye yatan yaşlı diyabetli bireylerde, kontrast madde alma olasılığı yüksek işlemler uygulanabileceğinden, metformin tedavisi geçici olarak kesilebilir.
- Metformin tedavisinin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda sülfonilüre tercih edilebilir. Hipoglisemi riski diğerlerine göre daha az olan glükazid, düşük dozda başlanabilir. Hipoglisemi riski fazla olan glibenklamid gibi sülfonilürelerin kullanımından kaçınılmalıdır.
- DPP-4 inhibitörleri hipoglisemi riski az olan bir seçenektir. Ancak pankreatit öyküsü olan yaşlı diyabetli bireylerde kullanılmamalıdır.
- Glinidler, postprandiyal hiperglisemisi ve yeme alışkanlığı düzensiz olan yaşlı diyabetli bireylerde tercih edilebilir; ancak ilaç etkileşimlerine (özellikle non-selektif beta bloker, salisilat, nonsteroid anti-inflamatuvar tedaviler, makrolid grubu antibiyotikler, ACE-i) dikkat edilmelidir.
- Glitazon kullanımı, konjestif kalp yetersizliği, fraktür ve maküla ödemi açısından riskli olabilir.
- Sodyum glukoz linked transporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin yaşlı diyabetli bireylerde kullanımına ait uzun dönem deneyim bulunmamaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu, genital enfeksiyon, dehidratasyon, hipotansiyon ve ketoasidoz risklerinin olduğu unutulmamalıdır.

İkinci Basamak Tedavi

- Metformin ile glisemik hedeflere ulaşılamıyor ise, düşük dozla başlanmak şartıyla hipoglisemi riski az olan bir sülfonilüre tedavisi tercih edilir.
- Alternatif tedavi DPP-4 inhibitörüdür.
- Eğer oral anti-diyabetik ajan kullanımı kontrendike veya tolere edilemiyor ise, uzun etkili bazal insülin tercih edilebilir.

Üçüncü Basamak Tedavi

- Üçlü oral tedavi
- Bazal veya hazır karışım insülin
- GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), gastrointestinal yan etkileri nedeniyle problem yaratabilir; kırılğan yaşlı diyabetli bireylerde kilo kaybı zararlı olabilir.

Sonraki Seçenekler

- Üçlü oral tedavi seçeneğinde bulunanlarda
 - o Bir ilaç farklı sınıfta yer alan başka bir ilaçla değiştirilebilir.
 - o Bazal ya da hazır karışım insülin başlanabilir.
 - o GLP-1RA kullanılabilir.
- GLP-1RA tedavisi uygulanan hastalarda; ilaç insülin ile değiştirilebilir veya tedaviye insülin eklenebilir.
- Bazal insülin veya hazır karışım insülin tedavisinde ise; bazal-bolüs tedavisine geçilebilir.

İnsülin Tedavisi

- Gerekli bulunduğunda insülin tedavisine başlanması geciktirilmemelidir.
- İnsülin tedavisi günde tek doz bazal uzun etkili insülin (NPH, glarjin, detemir) ya da günde tek/çift hazır karışım (bifazik) insülin olarak başlanmalıdır.
- Kalem insülin kullanılması doz hatalarını azaltacaktır.
- İnsülin ile birlikte, metformin, tolere ediliyor ve kontrendikasyon yok ise sürdürülmelidir.

Fonksiyonel Açıdan Bağımlı Yaşlı Diyabetli Bireyler

- Hipoglisemi riski en düşük oral anti-diyabetik ilaçlar seçilmelidir.
- İnsülin tedavisinde hipoglisemi riski en düşük günde tek doz uygulanan bazal insülin tedavisi kullanılmalıdır.
- Kompleks tedavi protokolleri tercih edilmemelidir.
- Kırılgan yaşlı diyabetli bireylerde bulantı ya da gastrointestinal yakınmalara neden olabilen ya da kilo kaybına yol açan tedaviler (özellikle metformin, GLP-1RA) kesilmeli ya da bu ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- İnsülin, kırılgan yaşlı diyabetli bireylerde anabolik yarar sağlayabilir.
- Demanslı yaşlı diyabetli bireylerin hasta yakınları veya bakıcıları hipoglisemi belirtileri ve tedavisi açısından eğitilmelidir.

Yaşamın Sonunda Olan Yaşlı Diyabetli Bireyler

- Semptomatik hiperglisemiye yol açmayan, hipoglisemi riski düşük, bireyselleştirilmiş tedaviler seçilmelidir.
- Terminal dönemdeki tip 2 diyabetli bireylerde insülin dahil, tüm anti-hiperglisemik tedaviler kesilebilir.
- Terminal dönemde bulunan tip 1 diyabetli bireylerde ise, düşük doz bazal insülin verilebilir.

TEMĐ Önerisi

- Yaşlı diyabetiklerde tedavi hedeflerinin farklı olacağı hatırlanmalıdır.
- Yaşlı diyabetiklerde kullanılacak ilaç seçimine özel itina gösterilmelidir.
- Yaşlılıkta böbrek fonksiyonları ve kas kitlesinde azalma olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S99-S104.
2. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. J Am Geriatr Soc 2013;61(11):2020-26.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE). Consensus Statement By the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2016. Executive Summary. Endocr Pract 2016;22(1):84-113.
4. International Diabetes Federation (2013b) Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. IDF, Brussels. Erişim: www.idf.org.
5. McCulloch DK, Munshi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. Section Editors: Schmader KE. Erişim: www.uptodate.com. This topic last updated: May 09, 2016.
6. Moreno G, Mangione CM. Management of cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: 2002–2012 Literature Review. J Am Geriatr Soc 2013;61(11):2027–37.
7. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39(2):308-18.
8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz C, Salman S, Dinççağ N; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016. 8. Baskı, Bayt Matbaası, Ankara, 2016, s. 174-76.
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-80.

YAŞLIDA DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

(HIPOGLİSEMİ, NONKETOTİK HIPEROZMOLAR KOMA, DİYABETİK KETOASİDOZ, LAKTİK ASİDOZ)

Yaşlı diyabetikler genç diyabetiklere göre daha fazla makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme eğilimindedirler. 65 yaş üstü popülasyonda %26 civarında diyabet görülebilmektedir. 75 yaş üstü grupta 65-74 yaş arası gruba göre daha fazla komplikasyon gelişmektedir. 75 yaş üstü diyabetiklerde daha genç diyabetiklere oranla anlamlı düzeyde fazla hipoglisemiye bağlı ölümler ve hipoglisemi nedeniyle acil servis başvuruları olduğu bildirilmiştir (1)

Hipoglisemi

Dökümanite edilmiş semptomatik hipoglisemi ve asemptomatik hipoglisemi plazma glukoz konsantrasyonunun 70 mg/dl ve altında olması olarak tanımlanmaktadır. (2)

Yaşlı diyabetik hastaların tedavisinde hipoglisemiden kaçınmak en önemli hedeflerden biridir. (Kanıt düzeyi B)

Yaşlı diyabetiklerin tedavi ve takibinde bireysel hedefler dikkate alınmalı ve gerekirse glisemik hedefler daha yüksek tutulmalıdır. Bu hedefler esnasında akut hipoglisemi ve hiperglisemik ataklarından sakınmak önem taşır (Kanıt düzeyi E)

Hipoglisemi kişinin kognitif fonksiyonlarını azalttığı gibi diyabetin tedavi hedeflerine ulaşılmasını da önler. Yaşlıda hipoglisemi insülin fazla dozda kullanılması, kontrinsülin mekanizmalarda yetersizlik, nutrisyonel yetersizlik, intestinal faktörler ve böbrek yetmezliğinin daha fazla olması nedeniyle de daha fazla gelişme eğilimindedir. Yaşlı diyabetiğin uyumunu azaltabilecek kognitif fonksiyon bozukluğu, hafıza problemleri, insülin ve ilaçların doğru dozlarda kullanım hataları, kan şekeri takibi yapamama gibi pek çok etken hipoglisemik atakların hem gelişmesini artırır hem de saptanmasını geciktirir. Bu nedenle hastalar her vizite hipoglisemi farkındalığı hakkında sorgulanmalı, yaşlı diyabetikle beraber yaşayan veya bakımıyla ilgilenen kişiler özellikle bu açıdan eğitilmelidir. Bu hastaların tedavi düzenlendikten sonraki ilk 3 ay içerisinde en azından ayda bir değerlendirilmeleri, hipoglisemi açısından kişisel risk faktörleri yüksekse takipte daha sık kontrol planlamaları yapılması önerilmektedir. Hastaların telefon veya modern teknolojik uygulamalarla kontrol altında yakın takipte kalmaları planlanabilir.

Akut hipoglisemi semptomları Adrenerjik ve nöroglükopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

TEMD Önerisi

Yaşlı diyabetik hastaların tedavisinde birincil hedef hipoglisemiden kaçınmak olmalıdır.

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

- Titreme
- Soğuk terleme
- Anksiyete
- Bulantı
- Çarpıntı
- Acıkma

2. Nöroglikopenik belirti ve bulgular

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.

- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Konsantre olamama
- Konuşmada güçlük
- Halsizlik
- Konfüzyon

Sınıflama

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir.

- Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi hasta kendi kendine tedavi edebilir.

Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir.

- Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur.

Hazırlayıcı faktörler

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Yaşlı diyabetikte gelişmiş olan nörolojik defisitler, tedaviye uyumsuzluk, beslenme ve bakım koşullarının uygunsuz olması, tekrarlayan hipoglisemiler nedeniyle hipoglisemi farkındalığının azalması gibi durumların göz önünde bulundurulması gerekir.

Başlıca nedenler:

- Aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk)
- İnsülin biyoyararlığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorpsiyon artışı, anti-insülin antikorları, kronik renal yetersizlik)
- İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon)
- Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması, ve/veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral antidiyabetik olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaçların kullanımı)
- Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar çeşitli organlarda aşağıda özetlenen morbiditelere neden olabilir:

1. Beyin: Psikolojik (kognitif fonksiyon bozukluğu, otomatizm, davranış veya kişilik bozuklukları) ve nörolojik (koma, konvulziyon, fokal tutulum, hemipleji, ataksi, koreostetoz, dekortikasyon) bozukluklar
2. Kalp: Miyokard infarktüsu, aritmiler
3. Göz: Vitrea kanaması, proliferatif retinopatide ağırlaşma
4. Diğer: Trafik, ev veya iş kazaları, hipotermi

Tedavi ve korunma

1. Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa;
 - 15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) oral yolla verilir. 15 dk sonrası eğer kan şekeri kontrolü hipoglisemi sergiliyorsa tedavi tekrarlanmalıdır. Eğer kan şekeri kontrolü normale gelirse hipogliseminin önlenmesi açısından öğün ve ara öğün alınması önerilmelidir. (E)
 - Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır.
 - Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 g kompleks KH alınmalıdır.
2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hastaya
 - Parenteral tedavi uygulanmalıdır.
 - Glukagon injeksiyonu: Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v., i.m., hatta s.c. uygulanabilir.

Ancak sulfonilüreye bağlı hipoglisemilerin tedavisinde insülin sekresyonunu artıracak için glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir.

- Hastane koşullarında ise hastaya i.v. 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz uygulanır.

Sulfonilüreye bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreotid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

Korunma

- Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır.
- Özellikle uzun etkili klasik sulfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan tip 2 diyabetli, yaşlı hastaların 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir.
- Hipoglisemi semptomlarını hissedememe (hypoglycemia unawareness): Uzun süreli diyabet, sıkı glisemik kontrol, yoğun alkol alımı, tekrarlayan gece hipoglisemileri, hipogliseminin ön belirtilerini hissedememe durumuna yol açabilir. Yaşlı hastalarda, ileri dönemde nefropati ve otonom nöropati olgularında sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda glisemik kontrol birkaç hafta süre ile gevşetildiğinde sorun büyük ölçüde düzelmektedir.

Hipoglisemi farkındalığının olmaması ve bir veya daha fazla hipoglisemi atağının olması tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

Hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi doktor, hasta ve hasta ile ilgilenen aile üyesi veya bakıcı tarafından sürekli yapılmalı ve hipoglisemi açısından bilinç ve farkındalık sağlanmalıdır.

Non ketotik hiperozmolar durum (HHD)

Diyabet nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz ($\text{pH} < 7.3$) olabilir. HHD nin görüldüğü ortalama yaş 60 yaştır. Tanı konulduğundaki hasta yaşları ortalama 57-69 yaş arasında bulunmuştur. Pek çok çalışmada cinsiyet farkı olmadığı bildirilse de bazı çalışmalarda hafif bir kadın cinsiyet hakimiyeti olduğu görülmektedir. HHD hastalarının %20'sine koma eşlik edebilmektedir. Daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve DKA'dan daha fazla mortalite riski taşımaktadır (%10-20). Hiperglisemi, hiperosmolarite, ketoasidoz olmadan anlamlı dehidratasyon ile karakterizedir. Hastaların çoğunda ciddi dehidratasyon ve fokal veya global nörolojik defisit bulunmaktadır. Beyin ve böbrekler gibi dokular insülin/glukagon oranına bakmadan glukoz kullanırlar. İnsülin eksikliği olan veya insülin direnci olan hastalarda infeksiyon stres gibi akut durumlar dolaşımda insülin yetersizliğine neden olur. HHD'nin ana mekanizmalarından biri dolaşımda bulunan insülin eksikliği ve artmış kontrregülatuar hormonlardır.

Hazırlayıcı etkenler

- İnfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (Serebrovasküler olay)
- Pulmoner Emboli
- Gastrointestinal sorunlar
- Böbrek yetersizliği
- Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb)
- Karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar: Yaşlı hastalarda daha fazla çoklu ilaç kullanımı olduğu göz önünde bulundurularak dikkatle sorgulanmalıdır; Antipsikotikler (Klozapine, olanzapine, Loxapin, Klorpromazin) Antiaritmikler (enkainid, propranolol) Beta blokerler, diüretikler, steroid, H2-reseptör blokerleri
- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

Tanı

Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir.

- Plazmada glukoz düzeyi $> 600 \text{ mg/dl}$
Plazma ozmolarite $\geq 320 \text{ mOsm/kg}$ ise tanı için yeterlidir.
ADA önerilerine göre bunlara ek olarak:
Ağır dehidratasyon olması (ortalama 9 litre)
Serum $\text{pH} > 7.3$
Bikarbonat düzeyinin $\geq 15 \text{ mEq/L}$
Eser ketonüri olması ve çok az ketonemi olması veya ketonemi olmaması
Şuur bulanıklığı olması tanıda kriter olarak önerilmektedir.

Belirti ve bulgular

- Aslında HHD ile başvuran hastalarda az da olsa insülin rezervinin olması lipolizi baskılamak için yeterlidir.
- Yaşlanma ve demans durumuna bağlı susama hissinin azalması, böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, DKA'ya göre dehidratasyonun daha belirgin olmasına yol açar.
- Ketozun tetiklediği kusmanın olmaması hastanın sıvı kaybı açısından uyarılmasını engeller.
- Diyabetli olsun ya da olmasın, merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında akut veya subakut kötüleşme olan ve dehidratasyon görülen her yaşlı olguda HHD aranmalıdır.
- Kan basıncı düşüktür ya da daha önceden hipertansiyonlu olduğu bilinen bir vakada normal rakamlara düşmüş olabilir.

HHD'de artmış renal su kaybı eğer oral alımla kompanse edilemezse dehidratasyon, hipovolemi gelişmekte, ciddi elektrolit bozuklukları gelişebilmektedir. Yaşlı hastalarda komorbiditelerin çokluğu, renal fonksiyonlarda yaşa bağlı değişimlerin olması bu süreci çok hızlı ve daha fatal kılabilir.

Laboratuvar bulguları

- HHD'de su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır.
- Ortalama su kaybı 8-10 litre civarındadır.
- Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg²⁺, Ca²⁺ ve fosfat kayıpları vardır.
- Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir.
- Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'a dayanmıştır.
- Serum Na⁺ düzeyi çoğu kez >140 mEq/l'dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na⁺, olduğundan daha düşük ölçülebilir (psödohiponatremi).
- Serum K⁺ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte tedavi sırasında azalır.
- Prerenal azotemi (hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir.
- Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir.
- Eşlik eden hepatosteatoz transaminazların yükselmesine yol açabilir.
- 'Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroidtir.
- Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir.
- Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir.

Prognoz

HHD mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir.

- Yaşı >70 olan ve bakım evlerinde kalan hastalarda mortalite daha yüksektir.
- Kliniğin, DKA'ya göre daha yavaş ve sinsi seyirli olması (klinik seyir birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir.
- PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.

Tedavi

Yaşlı hastada sıvı tedavisi yapılırken kalp yetmezliği ve renal fonksiyonların durumu göz önünde bulundurulmalı, dehidratasyon düzeltilirken yüklenme bulgularına yol açılmamalıdır. Ayrıca yaşla beraber artan aritmi varlığı trombo-embolik olayların daha fazla artmasına yol açabileceğinden tedavi düzenlenirken bu durum göz önünde bulundurulmalı gereğinde anti-koagülan tedavi uygulanmalıdır.

Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavi prensipleri ana hatları ile DKA'daki gibidir. Vakaların yaşları da göz önüne alınarak tedavi sırasında gerekiyorsa nazogastrik aspirasyon, idrar sondası ve lomber ponksiyona başvurulmalı, havayolu desteği sağlanmalıdır.

Sıvı ve elektrolit tedavisi

- Tedavide en kritik unsur replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır.
- Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik (Ör. %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, ilk saat 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st verilmelidir.
- Ozmolarite <320 mOsm/kg ise izotonik sıvıya (Ör. %0.9 NaCl) geçilebilir.

Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir.

- Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç (SVP) izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekir.
- K⁺ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir.
- Glisemi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde verilen sıvıya %5 dekstroz eklenmesi uygun olur.
- Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, düşük doz heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir.

İnsülin tedavisi

DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insülin i.v. infüzyon olarak 0.10 IU/kg/st hızında başlanır.

- İlk 2 saat sonunda glisemi 50 mg/dl azalmaz ise infüzyon hızını iki katına çıkarmak gerekir.
- Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'ye ulaştığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve %5 dekstroz verilmeye başlanır.

Hiperglisemik krizlerde en sık rastlanan komplikasyonlar;

- Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi,
- İnsülin tedavisine ve asidozda HCO₃⁻ verilmesine bağlı hipopotasemi ve
- Cilt altı insüline başlanmadan i.v. insülin infüzyonunun kesilmesine bağlı hiperglisemidir.
- Özellikle DKA tablosu düzelirken bir diğer komplikasyon, izotonik NaCl'nin aşırı miktarda verilmesine bağlı gelişen hiperkloremi ve geçici hiperkloremik asidoz (anyon açığı olmayan metabolik asidoz)'dur.

Beyin ödemi: Beyin ödemi, DKA'nın nadir, fakat çoğu kez fatal bir komplikasyonudur. Olguların çoğu yeni tip 1 diyabetlidir. Çok nadiren HHD seyrinde de görülebilir. Beyin ödemi kısa sürede gelişir ve beyin sapında herniasyon olana dek ilerleyebilir.

Klinik olarak:

- Baş ağrısı
- Tekrarlayan kusmalar
- Kalp hızında yavaşlama
- Kan basıncında artış
- Oksijen saturasyonunda azalma
- Solunum güçlüğü
- Nörolojik değişiklikler (huzursuzluk, irritabilite, uyuklama, inkontinens)
- Spesifik nörolojik bulgular (Ör. Konvülsiyonlar, kranial sinir felçleri, pupilla reflekslerinde bozulma ve postür değişiklikleri)
- Şuur bozukluğu, letarji ve uyarılmada azalma ile karakterizedir.

Beyin ödeminin mekanizması Tam olarak bilinmemekle birlikte, DKA ya da HHD tedavisinde plazma ozmolalitesinin hızlı bir şekilde azalmasını takiben suyun ozmotik olarak merkezi sinir sistemine kayması ile açıklanmaktadır. İnsülin tedavisi de membran Na⁺ pompalarını aktive ederek sorunu ağırlaştırır.

- Beyin ödeminin tedavisi Bu hastalar entübe edilmelidir. Mannitol (0.26-1.0 g/kg) hemen başlanmalıdır.
- Alternatif olarak hipertonic tuzlu sıvı (%3 NaCl 5-10 ml/kg/30 dk) kullanılabilir.
- Beyin ödeminin kaçınmak için erişkin hastalarda da pediatrik hastalar gibi su ve Na⁺ açıklarının hızlı bir şekilde yerine konmasından kaçınılmalı
- Serum ozmolalitesi maksimum 3 mOsm/kg H₂O/st azalmasına müsaade edilmeli
- Özellikle HHD vakalarında glicemi 250-300 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroz infüzyonu yapılmalıdır.
- Nadir komplikasyonlar DKA'da hipoksemi ve kardiyak orijinli olmayan pulmoner ödem, HHD olgularında ise erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) seyrek olarak görülebilen komplikasyonlardır.

Laktik asidoz

Laktik asidoz (LA) kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Yaşlı hastada özellikle metformin kullanımı ve renal fonksiyonlardaki azalma, susuzluk hissini etkileyebilecek nörokognitif fonksiyon bozukluklarında laktik asidoz görülebileceği hatırlanmalıdır.

Tanı ve klinik bulgular

Genellikle alta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder.

- Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l)
- pH <7.3

Biguanid kullanan diyabetiklerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur. Metformine bağlı LA insidensi çok düşüktür ($<0.003/1000$ hasta yılı).

Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır. LA riski arttığı için aşağıda belirtilen durumlarda metformin kullanımı önerilmemektedir.

- Doku hipoksisini artıran durumlar; kontrolsüz veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği ya da iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar
- Ciddi karaciğer yetersizliği
- Renal fonksiyonların azaldığı durumlar; kronik böbrek yetersizliği, ileri yaş (özellikle 80 yaş üstü), şok, ciddi dehidratasyon

Akut gelişen ağır LA'da prognoz, alta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür.

- LA olguları yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir.
- Tedavinin temelini alta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır ve maske ile oksijen tedavisi yapılmalıdır.
- Alkali tedavisinin yararları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır Tip-B LA olan olgularında kan pH'sini yükseltmek için masif dozlarda i.v. NaHCO_3 kullanmak gerekebilir.
- Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤ 3 mmol/l düzeyine indirmektir.
- Bu hastalarda ortaya çıkabilecek su ve Na^+ yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Hemodiyaliz ayrıca, metformine bağlı LA'da ilacın uzaklaştırılmasını sağlar.
- Piruvat dehidrogenazı uyaran, dikloroasetat (Carbicarb) gibi alternatif ajanların tedavide kullanımları tartışmalıdır.
- En mantıklı yaklaşım LA'ya yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır.

Diyabetik ketoasidoz

Tip 1 Diyabetlerde daha fazla görülmekle beraber, uzun süreli Tip 2 diyabetiklerde, insülin eksikliği gelişmiş ve DKA'yı tetikleyecek faktörleri olan yaşlı diyabetiklerde de görülebilir. Ayrıca genç yaşlarda tanı almış Tip 1 diyabetiklerin yaşlılık dönemlerinde de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Yaşlı diyabetiklerde insülin kullanımına olan uyumsuzluk, çoklu ilaç kullanımı, komorbiditenin daha fazla olması gibi etkenler göz önüne alındığında DKA'nın mortaliteside genç diyabetiklerden daha fazla olmaktadır.

Genç yaşlarda tanı almış Tip 1 diyabetiklerinde ileri yaşlarda DKA ile hastaneye başvurabileceği hatırlanmalıdır. Tanı ve tedavisi genç diyabetiklerle aynıdır. Ancak, sıvı replasmanı yapılırken kalp ve böbrek fonksiyonlarının durumu yüklenmeye yol açmamak açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Ayrıca SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda öglisemik ketoasidoz olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Hazırlayıcı faktörler

- Enfeksiyonlar
- Nadirde olsa yaşlı hastalarda DKA ile tanı konabilir.
- İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadını geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu, vb.)
- Diyet sırasında yapılan hatalar
- Serebrovasküler olaylar
- Alkol
- Pankreatit
- Miyokard infarktüsu
- Travma, yanık
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler)
- Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu)
- Hipertiroidi, feokromositoma, akromegali bunlarla beraber vakaların %25'inde DKA'nın nedeni belli değildir.

Laboratuvar

- Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl
- Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (12)
- Ayrıca DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden enfeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

Klinik seyir

- DKA seyrinde genellikle primer anyon açıklı asidoz görülür. Tedavinin ilk 8 saatinde bazı olgularda hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Bir kısım olguda ise mikst asidoz söz konusudur.
- DKA'da ortalama 5-7 litre kadar sıvı açığı vardır.
- Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum Na^+ düzeyi başlangıçta azalabileceğinden tedavide 'düzeltilmiş Na^+ ' düzeyi dikkate alınmalıdır.
- Bazı vakalarda ise eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle serum Na^+ düzeyi yanlış olarak düşük ölçülebilir (psödohiponatremi).
- Ağır insülin eksikliği, hipertonsite ve asidoz nedeniyle K^+ ekstraselüler alana geçebilir ve serum K^+ düzeyi başlangıçta yüksek bulunabilir. İlk ölçülen K^+ düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması ağır bir K^+ eksikliğini düşündürmelidir.
- DKA'da ayrıca HCO_3^- , Ca^{2+} , PO_3^{2-} ve Mg^{2+} eksiklikleri de görülebilir.

Tedavi

Yaşlı hastalarda tedavide hastanın komorbiditeleri ve kullandığı ilaçları göz önünde bulundurularak standart DKA tedavi protokolü uygulanabilir. DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir.

Sıvı ve elektrolit tedavisi

- DKA'lı erişkinde sıvı tedavisi ile intra ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır.
- Kardiyak bir sorunu olmayan ve şoka eğilimli olan hastalarda tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/st) verilebilir.
- İzleyen 2-4 saatte hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş Na⁺ düzeyi düşük ise %0.9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş Na⁺ normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl (4-14 ml/kg/st) azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 ml/st'ten az olmamalıdır.
- Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir. Yaşlı hastalarda yüklenme bulgularına yol açmamaya dikkat etmek gerekir.

İnsülin tedavisi

- Hafif seyirli vakalar dışında, insülin eksiğinin yerine konulması için sürekli i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir.
- Ağır vakalarda, K⁺ >3.5 mEq/l olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/ kg ile i.v. bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir.
- Erişkin yaştaki hastalarda sürekli iv. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/st (veya 5-7 IU/st)'tir.
- İlk 2 saatte PG konsantrasyonunda 50 mg/dl (veya başlangıça göre %10) azalma sağlanmazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır.
- Glisemi 250 mg/dl'nin altına indiğinde iv insülin dozu 0.05-0.10 IU/kg/st (veya 2-4 IU/ st)'e indirilir ve %5-10 dekstroz infüzyonuna başlanır. Bu aşamada 'Glukoz-İnsülinPotasyum (GİK) infüzyonu'da pratik olması nedeniyle tercih edilebilir. GİK infüzyon protokolü Diyabet Kılavuzu 'Cerrahi ve Diyabet' konusunda anlatılmıştır.
- Hastanın asidoz durumu düzelene kadar kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak infüzyona devam edilmelidir.

Potasyum replasmanı

Hasta idrar çıkarmaya başladığında infüzyona K⁺ eklenmelidir

- Genellikle önce 20-30 mEq/l K⁺ verilir.
- DKA'da hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemi bulunmaktadır. DKA'da ortaya çıkan PO₄ - açığını karşılamak için verilecek K⁺ 'un 2/3'ünüKCl, 1/3'ünü K₂ PO₄ formunda vermek önerilirse de ülkemizde K₂ PO₄ bulunmadığı için sadece KCl kullanılmaktadır.

Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K⁺ kapsayan %7.5 KCl tercih edilir.

- Serum K⁺ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gereken vakalarda EKG monitorizasyonu ile intraselüler K⁺ izlenmelidir.
- Serum K⁺ düzeyi normal ise 20-30 mEq/l, düşük ise 40 mEq/l KCl replasmanı sağlanmalı, K⁺ düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir.
- K⁺ desteği hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe hücre içine geçiş nedeni ile K düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır.

Glukoz infüzyonu

PG düzeyi 250 mg/dl'ye indiğinde glukoz infüzyonu yapılması gerekir. Glukoz 5-10 g/ st dozunda NaCl sıvısına eklenebilir veya ayrı damar yolundan %5-10 dekstroz 100 ml/st verilebilir.

Bikarbonat tedavisi

DKA tedavisinde HCO₃⁻ verilmesi genellikle önerilmemektedir.

Genel olarak pH >7.30 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO₃⁻ desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. Bikarbonat verilme prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- pH 7.0 oluncaya dek NaHCO₃ infüzyonu tekrarlanır.
- pH >7.0 ise NaHCO₃ verilmez.

DKA'dan sonra diyabetin idame tedavisi

- Glisemi 7.30 olduğunda DKA düzelmiştir.
- Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz s.c. insülin injeksiyon tedavisine başlanır.

İnsülin desteğinde bir kesintiye yol açmamak için ilk s.c. insülin dozundan 1-2 saat sonraya kadar i.v. insülin infüzyonuna devam edilmelidir.

- Yeni başlayan tip 1 diyabet vakalarında s.c. insülin dozu 0.3-0.5 IU/kg/gün olarak hesaplanmalıdır.
- Yeni başlayan tip 2 diyabet vakalarında da en az birkaç ay insülin tedavisine devam edilmelidir

İdame tedavisi planlanırken yaşlı hastanın sosyo-ekonomik koşulları, kognitif fonksiyonları, görme ve tremor varlığı gibi insülin injeksiyonunda sorun oluşturabilecek problemleri ve nutrisyonel durumu ve beslenme koşulları dikkatle incelenmelidir.

Gereğinde yaşlı diyabetikle beraber yaşayan aile üyeleri veya bakımevlerinde yaşlı diyabetikten sorumlu kişilere bu konuda eğitim verilmesi ve yakın kontrolü sağlanması gereklidir.

Kaynaklar

1. (Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus WJD|www.wjgnet.com 372 September 15, 2016|Volume 7|Issue 17 232-234)
2. ADA 2016 standarts of medical care in diabetes 2016
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384–1395

TEMD Önerisi

- Yaşlı diyabet tedavisinde önce hipoglisemi olmaması konusunda önlemler alınmalıdır.
- Özellikle geç hipoglisemilerine dikkat edilmelidir.
- HHD sinsi ve yavaş ilerler, bu kişilerde tedavi çok daha dikkatla sürdürülmelidir.
- Laktik asidoz komasında hipoksiye neden olabilecek bir etken her zaman araştırılmalıdır.

YAŞLIDA DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

Uzun süredir diyabetes mellitus tanısı almış veya ileri yaşta yeni diyabet tanısı alan hastaların, mevcut komplikasyonları ve gelişmesi muhtemel makro ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi gereklidir.

Yaşlı diyabetikler, tüm yaş grupları içinde en yüksek alt ekstremitte amputasyonu, myokard infark-tüsü, görme kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği oranlarına sahiptir. ≥ 75 yaş ve üstü diyabetikler, 65-74 yaş arasındaki diyabetiklerden çok daha yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. Yaşlı bireylerin yaşam beklentileri ve ko-morbiditeleri göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. (1)

1. Makrovasküler komplikasyonlar

A) Koroner arter hastalığı

Yaşlı diyabetikte kardiyovasküler risk faktörleri bireysel bazda değerlendirilmeli, tansiyon hedefleri ve lipid ve aspirin gibi tedaviler yaşam beklentisine ve primer ve sekonder önleme çalışmaları göz önüne alınarak verilmelidir. Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda gençlerle benzer yaklaşım sergilenebilir. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür.

Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarda < 50 yaş KVH olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir. Yaşlı diyabetikte diyabetin süresi uzadıkça artmış ateroskleroza bağlı daha fazla koroner arter hastalığı gelişebilmektedir. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler KAH açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve KV koruma programına dahil edilmelidirler.

Yaşlı diyabetiklerde nöropatiye bağlı ağrı duygusu azalmış olabileceğinden dolayı “sessiz iskemi” olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yaşla beraber aritmi ve tromboembolik olay riskinde artış olduğu da hatırlanmalıdır. Yaşlı diyabetik hastada glisemik hedefler, tansiyon hedefleri ve lipid hedefleri komorbiditeler, beklenen yaşam süresi göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir. ACCORD, VADT, ADVANCE gibi çalışmalar bu durum göz önüne alınmayıp sıkı kontrol gerçekleştirildiğinde mortalite oranlarının azalmadığını aksine arttığını göstermiştir.

Yaşlı diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık açısından taranması amacıyla;

Amerikan Diyabet Birliği, '2016 yılı Diyabetlilerde Standart Bakım Raporu'nda, asemptomatik diyabetli bireylerde, tedavi açısından sonuçlara etkisi olmadığı için KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir (A) (2). Ancak özellikle Avrupa ekolü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir.

Eğer hastada nefes darlığı, göğüste baskı hissi, geçici iskemik atak, klodikasyo, periferik arter hastalığı, inme, EKG de anormal bulgular varsa hasta KAH açısından değerlendirilmelidir (E)

Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB, periferik arter hastalığı varlığı, glisemik kontrol derecesi, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınmalıdır.

Tarama istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardioloğa sevk edilmelidir. Efor testi planlanırken yaşlı diyabetik hastanın lokomotor sistem ve genel durumunun göz önüne alınarak planlanması veya başka tetkikler yapılması düşünülmelidir.

TEMĐ Önerileri

1. Yaşı 40'ın üzerinde, diyabet süresi >15 yıl veya HT tanısı olan tüm diyabetlilerde istirahat EKG'si çekilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
2. KAH riski yüksek hastalarda 2 yılda bir EKG tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
3. Aşağıdaki hasta gruplarında KAH taraması için ilk test olarak eforlu EKG yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı) [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1)].
 - İstirahat EKG'sinde anormal bulgular olması (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Periferik arter hastalığı (ayak bileği/brakiyal indeks oranının bozulması) [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (2)].
 - Karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Geçici iskemik atak (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - İnme (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
4. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda eforlu EKG yerine farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
5. Ayrıca efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (3)].
6. Stres testlerinde iskemisi bulunan, egzersiz kapasitesi düşük hastalar kardioloğa sevk edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

Klinik tablo

Genellikle hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı bir arada bulunabilir:

- Klasik anginal semptomlar (göğüs, sol kol, omuz ve çenede ağrı ve huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme)
- Miyokard infarktüsü: Diyabetlilerde 'sessiz' miyokard infarktüsü daha sık görülür.

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler koruma ve ilaçlar

Bilinen aterosklerotik kalp hastalığı olan tüm diyabetiklerde kontrendike olmadığı sürece aspirin ve statin tedavi kullanılmalıdır(A).

Kardiyovasküler olay sıklığını azaltmak açısından ACE inhibitör tedavi düşünülmelidir (C)

Antitrombosit tedavi:

- 10 yıllık KV olay riski $>10\%$ olan diyabetlilerde primer koruma amacı ile 'Aspirin' (75-150 mg) verilmelidir.
Diyabet dışında en az bir ilave KV risk faktörü (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) olan yaşı 50'den büyük olan hastalar bu gruba girer.
- KV riski düşük (10 yıllık KV olay riski $<5\%$ kişilerde aspirin önerilmez.
- Orta derecede riski (10 yıllık KV risk $5-10\%$) olan kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.
- Diyabetlilerde KV sekonder koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmelidir.
- Aspirine allerjisi olan kişilerde klopidoğrel (75 mg) kullanılabilir.
- Akut koroner sendrom geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidoğrel, 1 yıla kadar birlikte kullanılabilir. Orta derecede riski (10 yıllık KV risk $5-10\%$) olan kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.
- Yaşlı diyabetiklerde (>65 yaş) koroner arter hastalığı sıklığı daha yüksek olduğu için sekonder koruma gibi yaklaşılabilir. Kanama olasılığı göz önünde bulundurularak takip edilmelidir.

Beta-Bloker

- Daha önce AMI geçirmiş hastalarda, kontrendikasyon yoksa β -bloker tedavi en az 2 yıl süreyle kullanılmalıdır (B)

ACE-ARB

- ACE-İ/ARB tedavisi klinik makrovasküler hastalığı olan, yaşı >54 ve mikrovasküler hastalığı olan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara başlanmalıdır.

Metformin

- Ağır konjestif kalp yetersizliğinde metformin kontrendikedir
- Yaşlı diyabetiklerde metformin kullanılırken renal fonksiyonlar ve beslenme durumu göz önüne alınmalı, sarkopeniye yol açmamak açısından iştahsızlığı artırıp kilo kaybına yol açacak ise diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

TZD

- Ağır konjestif kalp yetersizliğinde metformin kontrendikedir. Konjestif kalp yetersizliği, ağır koroner yetersizliği veya ödem riski bulunan, yoğun insülin kullanan hastalarda mecbur kalmadıkça TZD grubu ilaçlar kullanılmamalıdır.

DPP4-inhib

Glucagon-like peptide 1 reseptör agonistleri ve dipeptidyl peptidase 4 inhibitörleri yaşlı hastalarda daha az yan etkiye sahip ajanlar olup maliyet-etkinlik açısından değerlendirilmelidir. Yaşlı diyabetiklerde inkretin bazlı tedavilerin majör kardiyovasküler olayları artırmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (3). İnjesiyon gerektiren tedavilerde hastanın görme, motor ve kognitif fonksiyonlarının injesiyon açısından yeterliliği değerlendirilmelidir.

SGLT-2

Empaglifozin ile yapılan EMPA-REG çalışması sonuçlarında MI şiddetinde azalma (%14), inme ve kardiyovasküler ölümlerde %38 azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşlarının 63 olması ve hasta popülasyonunun %57'sinde diyabet süresinin 10 yıl ve üstünde olması yaşlı diyabetiklerde kullanımları açısından önem taşımaktadır (4)

Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde öncelik, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım ile KV riskin azaltılmasına verilmelidir [Tüm diyabetli hastalar için: Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt;

40 yaş üzeri, mikroalbuminürisi bulunan tip 2 diyabetli hastalar için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].

Diyabetli hastalarda KV riski azaltmak için izlenecek yaklaşım:

- Tüm diyabetli hastalar için:
- Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması)
- Optimal KB kontrolü
- Optimal glisemik kontrol

Eşlik eden diğer risk faktörleri tedavi edilmelidir.

- Diyabetlide KB hedefi <140/90mmHg olmalıdır. HT tedavisi için ACE-İ veya ARB tercih edilmelidir.
- Diyabetli hastalarda, KV risk değerlendirmesine göre statin verilmelidir. 40- 75 yaş aralığında ve KV olay riski orta derecede olan hastalarda tedavi ile LDL-kolesterol düzeylerinde %30-50 azalma sağlanması hedeflenmelidir.
- KV açıdan yüksek riskli kabul edilen diyabetli hastalar vasküler koruma için uygun görülen dozlarda ACE-İ veya ARB kullanmalıdır [vasküler hastalığı bulunan hastalar için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (2,3); diğer yüksek riskli hastalar için: Sınıf B, Düzey 1A kanıt (2,3)].
- Stabil KV hastalığı bulunan diyabetli kişilere düşük doz aspirin tedavisi (75-150 mg/gün) verilebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

- Aspirini tolere edemeyen kişilerde Klopidoğrel (75 mg/gün) verilmesi düşünülebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
- KV olaylara karşı primer koruma amacı ile anti-trombosit tedavi uygulanması kararı, hastaların klinik açıdan bireysel olarak değerlendirilmesine göre verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

Statin

Yaşlı diyabetiklerde çalışmalar daha az olsada literatürde statin tedavisinin diyabetik yaşlılarda etkinliğine dair yayınlar mevcuttur. 70-80 yaş arasındaki yaşlılarda pravastatin ile yapılmış olan bir çalışmada KAH 'ta %15 azalma olduğu görülmüştür. (5)Diyabetik 65 yaş üstü hastalarda primer koruma amaçlı statin tedavisinin yeri açısından yapılan 18,666 hastalık bir metaanalizde ise majör kardiyovasküler olaylarda %20 azalma olduğu gözlenmiştir(6). Bireyselleştirilmiş tedavilerin temeli kişinin sahip olduğu kardiyovasküler riske göre olduğu için yaşı ve eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle yüksek riskli yaşlı diyabetikler primer ve sekonder korunma tedavilerinden önemli yarar görmektedirler.

- Dislipidemi: Diyabet primer KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. 75 yaş üstü hastalarda statin tedavisinin yararları ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ve risk saptaması yapılmalıdır. Bilinen aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlılarda eğer tolere ediyorsa yoğun statin tedavi önerilmektedir. Ancak bu grup yaşlı hastada komorbid durumlar, kas gücündeki azalma, renal fonksiyonlar, polifarmasi nedeniyle alınan ve kesilemeyecek olan ilaçlarla etkileşim kar-zarar hesabı yapılırken mutlaka göz önüne alınmalıdır.
- 40-75 yaş arası diyabetiklerde ek aterosklerotik kalp hastalığı riski yoksa orta yoğunlukta statin tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır(A)
- 40-75 yaş arası diyabetiklerde ek aterosklerotik kalp hastalığı riski varsa orta-yüksek yoğunlukta statin tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır(B)
- 75 yaş ve ek aterosklerotik kalp hastalığı riski olmayanlarda orta-yoğun statin tedavi ve yaşam tarzı değişikliği uygulanmalıdır (B)
- 75 yaş ve ek aterosklerotik kalp hastalığı riski olan hastalarda orta yoğunlukta veya çok yoğun statin tedavisi düşünülmelidir (B)

Orta-yoğun Statin Tedavi	Çok Yoğun statin tedavi
LDL'yi %30-50 arasında düşür Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 80 mg Pitavastatin 2-4 mg (ülkemizde bulunmamaktadır)	≥%50 'den fazla LDL'de düşme Atorvastatin 40-80mg Rosuvastatin 20-40mg

Mikrovasküler komplikasyon

Diyabetik böbrek hastalığı:

NEFROPATİ (DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI) erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir.

- Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.
- Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır.
- Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur.
- Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır (Mikroalbuminüri değerlendirmesi ve eGFR hesabı daha önce 'Diyabet Kılavuzu-Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri' başlığı altında anlatılmıştır).

Tarama

- Yaşlı diyabetikler ister erken yaşlarda tanı almış Tip 1 diyabetik ister eski ve yeni tanı Tip2 diyabetik olsun eğer bilinen kronik böbrek yetmezlikleri yoksa yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır.
- Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, ÜRİNER İNFEKSİYON, HIPOVOLEMİ vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır. Nefropatinin en önemli sonucu son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır.
- Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:
 1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 5. Evre: Egfr <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır. Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.

Klinik

- Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir.
- Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter HT varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, ACE-İ ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır.

Korunma ve tedavi glisemi kontrolü:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması hatta gerekirse yoğun diyabet tedavisi yapılması gereklidir.
- Optimal KB kontrolü: KB kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır. (<140/90 mmHg, ileri yaşlarda bireysel tansiyon hedefleri göz önünde bulundurulmalıdır)
- Mikroalbuminüri: Diyabet hastalarında KB normal ve mikroalbuminüri yoksa (albumin/kreatinin <30 mg/g ise), nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmemektedir.
- Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (≥ 30 -299 mg/g) ise HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir.
- Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir.
- İlave klinik yarar sağlayamayacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- ACE-İ/ARB veya diüretik kullanan hastalarda tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz titrasyonu yapıldığında, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin ve potasyum düzeyi bakılmalıdır.
- Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir.

Böbrek yetersizliği:

Kronik böbrek yetersizliği gelişen diyabetlilerde sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve HT kontrolü için tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Tiazidlerin yetersiz kaldığı durumlarda furosemide geçilebilir veya ciddi sodyum ve su retansiyonu ya da hiperpotasemisi olan vakalarda tiazid ve furosemid birlikte kullanılabilir.

- Kronik böbrek yetersizliği geliştiğinde ilaç dozları GFR'ye göre ayarlanmalıdır.
- GFR 45-60 ml/dk/1.73 m² aralığında olan hastalarda elektrolitler, hemogram, kalsiyum, fosfor, bikarbonat ve PTH yılda 1 kez ölçülmeli; ayrıca kemik mineral dansitesi araştırılmalıdır. GFR 30-44 ml/dk ise bu tetkikler 3-6 ayda bir istenmelidir.
- Son-dönem böbrek yetersizliği geliştiğinde renal replasman tedavisi uygulanmalıdır.
- Genç ve orta yaş hastalarda (<65 yaş) renal transplantasyon, ileri yaştaki hastalarda, koşullara göre hemodiyaliz veya evde ambulator periton diyalizi yapılması gerekir.
- Beslenme: Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8 g/ideal kg/gün).

- Glisemi, KV risk faktörleri veya GFR azalma hızı üzerine etkileri olmayacağı için günlük protein alımının daha fazla (<0.8 g/kg azaltılması önerilmez. Diyalize giren hastalarda protein miktarı artırılabilir)
- D vitamini eksikliği düzeltilmelidir.

Nefroloğa sevk:

Aşağıdaki durumlarda hasta nefroloğa sevk edilmelidir:

- Böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalması
- eGFR 300 mg/g kreatinin
- Kontrolsüz HT
- ACE-İ veya ARB ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda $>30\%$ yükselmesi.

Diyabetik retinopati

Retinopati erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Neredeyse her 5 yaşlı diyabetikten bir tanesinde görme problemi gelişmektedir. Yaşlı diyabetiklerde yeni tanı Tip 2 diyabet ise tanı anında retinopati taraması yapılması, daha önce tanı almış ise ve uzun dönem takiplerinde retina muayeneleri normale takip sürelerinin uzatılması planlanabilir. Yaşlı diyabetiklerde katarakt, makula dejeneransı ve glokom gibi yaşla beraber artış gösterebilecek tüm göz patolojileri değerlendirilmeli, takip ve tedavi uygulamalarının ana amacı yaşam kalitesini yüksek tutacak şekilde vücut fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlamaktır.

Tarama

1. Yaşlı popülasyonda daha erken yaşlarda tanı almış Tip 1 diyabetikler klinik takipte retina muayeneleri özellik arz etmiyorsa kontrol sıklıkları 2-3 yılda bir olmak üzere takip edilebilir. Tüm hastalara bireyselleştirilmiş glisemi kontrol hedefleri konmalı, tansiyon ve lipid kontrol programları uygulanmalıdır.
2. Tip 2 diyabetlilerde tanıdan retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normale 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normale takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.

Klinik değerlendirme dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
4. Makula ödemi proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir

Korunma ve tedavi

Optimal glisemik kontrolün sağlanması diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişim sürecini yavaşlatır.

Optimal KB kontrolü: Retinopati riskini azaltmak veya gelişim sürecini yavaşlatmak için KB kontrolü sağlanmalıdır. Sistolik tansiyonun <120 altına indirilmesinin retinopati açısından ek yarar getirmedeği gösterilmiştir. Lipid düzeyleri yüksek hastalar, retinopati açısından yüksek risklidir.

Tedavi:

Genç diyabetik hastalar ile benzer özellikler gösterir. Hastaların bireysel özellikleri, yaşam beklentisi, fonksiyon kapasiteleri, polifarmasi açısından almak zorunda oldukları ilaçlar tedavi planlanırken değerlendirilmelidir.

Gereğinde laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır.

Diyabetik maküler ödemin tedavisinde Anti-VEGF tedavisi ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple maküla ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile birlikte kombinasyon tedavide intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir.

Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda primer/sekonder KV koruma için aspirin kullanılması bir sakınca yoktur.(A)

Nöropati

Yaşlı diyabetikte nöropati değerlendirilirken, bulguları ile karışabilecek diğer patolojiler dikkatle değerlendirilmelidir. Kullanılan ilaçlar, B12, folat düzeylerini etkileyebilecek faktörler, kemoterapötikler, lokomotor sistemde gelişen dejenerasyonlara bağlı sinir sıkışmaları gibi pek çok etmen değerlendirilmelidir. Tarama ve tedavi önerileri gençlerdeki gibidir. Tedavide verilen ilaçların yaşlıdaki polifarmasi nedeniyle ilaç etkileşimleri dikkatle irdelenmelidir.

Nöropati vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

- Daha genç yaşlarda tanı almış Tip 1 diyabetikler, eski ve yeni Tip 2 diyabetik yaşlılar her yıl nöropati açısından taranmalıdır.
- Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati

- En yaygın görülen, ilerleyici tablodur.
- Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
- Propriosepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir.
- Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
- Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir.
- El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.
- Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.

- Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.
- Bazen asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.

2. Fokal nöropatiler

- Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.

3. Kraniyal mononöropatiler:

- Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.

4. Radikülopati:

- Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.

5. Pleksopati:

- Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

Nöropati tedavisi

- Çabuk ve doğru tanı konulmalıdır.
- Nöropatik ağrı ve özellikle kardiyak otonom nöropatide semptomlara yönelik tedavi yapılması, hastanın yaşam kalitesini yükseltir.

Ağrı tedavisi: Nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır. Ağrı tedavisi ile hastanın ağrı hissinde %30-50 azalma sağlanabilir.

Patogeneze yönelik tedaviler: Nöropati patogenezinin dayanarak 'alfa-lipoik asid'in anti-oksidan etkisi ile parestezi, yanma, uyuşma ve geçelenme gibi subjektif bulguları kısmen geriletebileceği uzun yıllardır bilinmektedir, ancak oral formları nörolojik ağrı tedavisinde etkili değildir. Buna karşılık ilacın, ülkemizde bulunmayan parenteral formu ile yapılmış iki çalışmada ağrıyı bir miktar hafiflettiği, bir çalışmada ise nöropati semptom skorlarını azalttığı ileri sürülmüştür. Bununla beraber alfa-lipoik asidin oral formlarının diyabetik nöropati riskini azaltabileceğine (primer koruma) veya nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin klinik veriler yeterli değildir. Benzer şekilde aldoz redüktaz inhibitörleri, benfotiamin türevleri, protein kinaz-C inhibitörleri ve antioksidanlar ile yapılan çalışmalar, klinik açıdan yeterli sonuçlar vermemiştir.

Korunma

- Optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Glisemik kontrol uygulanırken yaşlı diyabetikler için bireysel glisemik kontrol hedefleri uygulanmalıdır.
- Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

B. Otonom Nöropati

- Ortostatik hipotansiyon
- Kardiyak denervasyon sendromu: KV refleksleri etkiler.
 - a) Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.
 - b) Disritmiler (sıklıkla taşikardi)
 - c) Egzersiz toleransında azalma
 - d) Sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü
 - e) Ani ölüm görülebilir.
- Gastrointestinal nöropati

Mide boşalması gecikir (gastroparezi), motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir). Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (Brittle diyabet: Tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur). Konstipasyon (kolon atonisi) Gece diyabetleri, Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)

- Genitoüriner nöropati: Yaşla beraber erektil disfonksiyon, inkontinans, prostat ve mesane patolojilerinin arttığı, diyabetik yaşlıda diyabete özgü komplikasyonların da eklenmesiyle yaşam kalitesini bozan, organ fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilecek patolojiler oluşmaktadır.
- Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness): Hipoglisemiye kontrregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir. Yaşlı diyabetikte hipogliseminin mortaliteye olumsuz etkileri çok net olduğun için bu durum hastalık yönetimini daha zorlaştırmaktadır.
- Otonom sudomotor disfonksiyon: Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
- Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vasodilatasyon (flushing)
- Diyabet süresi uzun ve klinik mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda ortostatik hipotansiyon ve istirahat taşikardisi gibi kardiyak otonom nöropati ile ilgili semptom ve bulgular sorgulanmalıdır.
- Gerekli vakalarda Valsalva, EKG ile ekspiryum ve inspiryumda R-R aralıklarının ölçülmesi gibi daha ileri incelemeler yapılmalıdır.

Diyabetik ayak

Yaşlı hastalarda daha fazla alt ekstremitte amputasyonları olmaktadır. Bunun nedeni aterosklerotik damar hastalıklarının yaşla beraber artması, diyabet süreleri, motor ve otonom defisitler, eşlik eden sosyo-ekonomik faktörler, kişisel bakımın uygunsuz olması gibi pek çok faktörle ilişkili olabilir. Diyabetik yaşlıda bakımla ilgilenen aile üyeleri ve bakıcılar bakım ve korunma açısından eğitilmelidirler (7).

Diyabetik hastalarda ayağı ilgilendiren sorunlar üç ana başlık altında toplanabilir.

1. Ayağın akut yaygın infeksiyonları,
2. Diyabetik ayak ülserleri (kronik yara)
3. Charcot nöroartropatisidir.

Her diyabet hastasının yaşamı boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır.

- Diyabetik ayak ülserleri, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur.
- Non-travmatik ayak amputasyonlarının % 40-60'ı diyabete bağlıdır; bunların %85'inde sorun, bir yaranma ya da ülser ile başlamıştır.
- Ayak ülserli bir diyabetik hastanın ortalama hastanede yatış süresi, ülseri olmayan bir diyabetliden en az %50 oranında daha uzundur.
- İlk amputasyondan sonraki 4 yıl içinde, %50'den fazla hastanın diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır.
- Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde relatif ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle, diyabetik ayak ülserine yaklaşımda amaç, ülserle ilgili amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaca ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Ayrıca, yeni ülser gelişiminin önlenmesi için hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Koruyucu hekimlik, diyabetik ayak tedavisinin merkezinde yer almalıdır.

Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, nöro-iskemik veya iskemik kökenli olabilir. Diyabetik sensoryomotor nöropati, diyabetik ayak ülserlerinin en sık nedenidir. Nöropatik ayakta ağrı duyusu kaybı nedeniyle doku bütünlüğünü bozan bir minör travma, örneğin ayakkabı vurması, yanık, kesi veya böcek sokması gibi nedenler ülser gelişimini kolayca tetikleyebilir. Nöropatik ayakta (motor nöropatiye bağlı olarak) intrinsek kaslarda ortaya çıkan atrofi, anatomik deformiteler ile yük taşıyan bölgelerin değişmesine neden olur. Kısıtlı eklem hareketliliği de deformite oluşumuna katkıda bulunur. Yaşla beraber artış gösteren ayaktaki deformiteler sonucunda değişen yük dağılımının oluşturduğu tekrarlayan biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında yerleşimli kallus gelişimine neden olurlar. Ayrıca namaz kılan hastalarda, bir ayağın namaz sırasında devamlı öbür ayağın altına alınmasına bağlı olarak dış malleol üzerinde kallus gelişip baskı yaralarına neden olabilir. Kallus gelişimi, yumuşak doku hasarı ve infeksiyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiye bağlı ülserler gelişir ve tablo, kronik ayak ülserine ilerler. İskemi ve kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan biyomekanik travmalar sonucu ortaya çıkan yüzeyel ülser ve infeksiyonların kısa zamanda derinde yerleşimli abse ve osteomyelite ilerlemesine yol açabilir.

Periferik arter hastalığına bağlı iskemi, doku iyileşmesini engeller, gangren ve amputasyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Diyabetli hastalarda sık görülen görme kaybı, KV veya serebrovasküler hastalık sekelleri ve ayak hijyenindeki bozukluk ülser açısından diğer predispozan faktörlerdir. Nöropatik ayak ülserinde ağrının bulunmaması tanıyı geciktirir. Hastaneye 15 günden geç başvurma, yetersiz tedavi, devam eden travmalar (yaralı ayağın üzerine basmaya devam edilmesi) ve hiperglisemi, diyabetik olgularda yara iyileşmesini geciktiren başlıca faktörlerdir. Hipergliseminin lökositlerde migrasyonu, adhezyonu, fagositozu ve opsonizasyonu bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm diyabetik ayak olgularında iyi glisemik kontrol hedeflenmelidir.

Diyabetik ayak ülserinde klinik takip ve tedavinin temel prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- İki haftada iyileşmeyen bir cilt lezyonu bulunan diyabetli hasta, acilen diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir.
- Ülserin öncelikli değerlendirilmesi, yaranın sadece nöropatiye bağlı olarak mı geliştiğini ya da beraberinde iskemik komponentin de olup olmadığını ayırt etmektir.

- Diyabetli hastanın ülseri yara süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit varlığı ve aldığı tedaviler göz önüne alınarak dikkatlice değerlendirilmelidir.
- Diyabetik ayak yarası ile başvuran her hastada nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülsera yol açan neden ortaya koyulmalıdır.
- Ayak bileği - brakiyal basınç indeksi (ABI) ölçülmelidir. ABI, el Doppler cihazı ile ayak bileği seviyesinde tibialis posterior ve dorsalis pedis arterleri üzerinden ölçülen kan basınçlarından daha yüksek olanının, brakiyal arter üzerinden ölçülen sistolik kan basıncına bölünmesi (oranlanması) ile hesaplanır. Normalde ABI 0.91-1.30 aralığında olmalıdır. ABI 0.70-0.90 ise hafif obstrüksiyon, 0.40-0.69 ise orta derecede arteriyel obstrüksiyon ve 1.30 olması, ya üst ekstremitede ciddi bir arter hastalığının olduğunu veya periferik arteriyel kompresyonun yeterli ölçüde mümkün olmadığını düşündürmelidir. Yaşlı kişilerde ve diyabetlilerde medyal kalsinozis nedeniyle ABI, yanlış olarak yüksek olabilir. ABI 1.30 ise periferik arter hastalığı olasılığı yüksektir. Bu vakaların daha ileri araştırmalarının yapılması gerekir.
- Arter kalsifikasyonu nedeniyle ABI'nin güvenli olarak ölçülemediği durumlarda, ayak baş parmağı - brakiyal indeks (toe-brachial index: TBI) ölçülebilir. Özel donanım gerektiren TBI'nin >0.70 olması veya yaraya bitişik bölgeden ölçülen transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension: TcPO₂)'nin >40 mmHg bulunması, ayakta arteriyel akımın yeterli olduğunu düşündürür.
- Her hastada direkt ayak grafisi çekilmelidir.
- Oksijenlenmesi yeterli olmayan dokuların iyileşmesi mümkün değildir. Revaskülarizasyon girişimleri ile doku perfüzyonu düzeltilemezse yapılan diğer tedavilerin başarı şansı düşüktür.
- Enfeksiyon tanısı, klinik olarak konur. Pürülan sekresyon ya da inflamasyonun en az iki klinik bulgusu (eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve endurasyon) varlığında enfeksiyon vardır.
- İskemi veya nöropatiye bağlı bulgular enfeksiyonu taklit edebilir. Yaranın kötü kokulu olması, enfeksiyon için önemli bir kanıttır.
- Diyabetik ayak enfeksiyonu çoğu kez ateş, lökositoz gibi sistemik bulgulara neden olmaz. Bu bulguların varlığı, kliniğin ağırlığına işaret eder. İlk müdahale Diyabetik ayak enfeksiyonu ilk görüldüğünde yaranın temizlenmesi, nekrotik veya gangrenli materyalin debridmanı ve kör uçlu steril metal prob ile yabancı cisim varlığı ve yaranın kemiğe ulaşmadığının araştırılması gerekir.
- Bu aşamada alınan derin doku örneği kültür için gönderilir. Abse ve poş varlığında derhal drene edilmeli ve geri kalan dokulardan biyopsi şeklinde kültür alınmalıdır.

Yüzeyel sürüntü kültürleri kolonizasyonu yansıtmaması nedeniyle önerilmemektedir. Yüzeysel yaralarda kültür materyali küretaj veya biyopsi ile elde edilebilir. Laboratuvar tetkikleri

- Hemogram, temel biyokimyasal testler, inflamasyonun serum belirteçleri (sedimentasyon, CRP) izlemde ve tedavi modifikasyonunda yararlıdır.
- Direkt grafiler çoğu olguda yabancı cisim, dokularda gaz varlığı ve osteomyelit bulguları yönünden önemli bilgiler sağlar.
- Derin doku enfeksiyonu, abse ve osteomyeliti değerlendirmek için MR tetkiki gerekebilir. Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler
- Gram pozitif koklar (özellikle Staphylococcus aureus)
- b-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B)
- Koagulaz negatif stafilokoklardır.

- Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal enfeksiyona neden olmakla birlikte kronik ülserlerde veya daha önce tedavi görmüş veya antibiyotik kullanılmış yaralarda mikst enfeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir.
- Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst enfeksiyon etkenlerinden biri olarak gözlenebilir.
- Pseudomonas ve enterokok suşları çoğu kez kolonizasyona neden olurlar. Ancak ülsemizin de dahil olduğu sıcak iklimlerde pseudomonas suşlarının patojen olabileceği; bu sebeple ampirik antibiyotik tedavisinde lokal etken profilinin dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Osteomyelit

Yaşlı diyabetiklerde osteomyelite yaklaşım gençlerdeki gibidir. Yaş arttıkça aterosklerotik damar patolojilerinde artışa bağlı doku kanlanması azalmaların artacağı hatırlanmalıdır. Antibiyoterapi düzenlenirken renal ve hepatik fonksiyonların durumu ve ilaç etkileşimi göz önüne alınmalıdır.

- Osteomyelit tanı ve tedavisi zordur. Klinik olarak kemik açığa ise ya da metal prob ile dokunulabiliyor ise çoğunlukla osteomyelit vardır.
- Sedimentasyonun >70 mm/st olması osteomyelit varlığını destekler, ancak bu testin sensitivitesi düşüktür.
- Kemik enfeksiyonlarının direkt grafilerde tanınabilmesi için oluşumun üzerinden en az 2 hafta geçmesi gerekir.
- Üç fazlı lökosit işaretli sintigrafi gibi nükleer tıp teknikleri, düz grafilere göre daha sensitif, ancak rölatif olarak daha az spesifik ve MR ile karşılaştırıldığında doğruluk oranı daha düşüktür.
- Osteomyelit tanısı için altın standart, kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir.
- Yara bakımı, yeterli ve uygun debridman, antibiyotik tedavisi, ayağı basınçtan koruma ve sıkı glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder.
- Alt ekstremitte ülseri olan tüm hastalar, aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda görürler. Bu kapsamda sigaranın bırakılması, diyet ve gerektiğinde LDL hedefine ulaşmak için anti-hiperlipidemik tedavi, anti-trombosit ilaç tedavisi ve optimum glisemi ve HT kontrolü yer alır.
- Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, fizik tedavi, diyetisyen ve diyabet hemşiresi ve yara bakım hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.
- Multidisipliner yaklaşım ile hastaların hastanede yatış süresi, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri azalmaktadır. Birinci basamak ve iç hastalıkları uzmanıyla da diyabetik ayak tedavisine yaklaşım konusunda iş birliği yapılmalıdır.

Antibiyotik tedavisi

- Genel durumu bozuk olmayan ve sepsis bulguları taşımayan hastaların antibiyotik tedavileri, doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir.
- Genel durumu bozuk olan ve sepsis bulguları taşıyan hastalarda hemen doku kültürü alınır, kültür antibiyogram sonuçları beklenmeksizin gram negatif, gram pozitif ve anaerob bakterileri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri başlatılmalıdır.

- Hastanın izleminde klinik yanıt, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre antibiyotik tedavisi değiştirilir.
- Tedavi seçiminde, tedavinin yapıldığı kurumun lokal antibiyotiğe direnç paternleri göz önüne alınmalıdır (örneğin, Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus: MRSA).
- Hepatik ve renal fonksiyonlar, ilaç alerjisi öyküsü, antibiyotik seçimi ve dozlarını etkiler.
- Ağır infeksiyonu olan hastalara intravenöz tedavi verilirken, hafif infeksiyonlarda oral antibiyotikler uygulanabilir.
- Osteomyelit varlığında, kemiğe iyi penetre olabilen ajanlar (örneğin kinolonlar) ile yapılan uzun süreli (4-6 hafta) tedavilerin sıklıkla remisyona sağladığı gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda kinolon tedavisi esnasında renal fonksiyon ve aritmi açısından takip edilmesi gerekebilir.
- Osteomyeliti olmayan hafif yaralarda antibiyotik tedavisi ortalama 2 hafta verilir.
- Topikal antibiyotikler ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, sadece hafif infekte, yüzeysel yaralarda etkili oldukları düşünülmektedir.
- Antiseptik preparatların bazıları doku iyileşmesini bozabilmektedir.

Yara bakımı

- Cerrahinin ana amacı, sekonder iyileşme için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayacak seviyeye kadar infekte ve nekrotik dokuların temizlenmesidir.
- Debridmanı yapılmış ülser, düzenli bir şekilde takip edilmelidir, çünkü bu yaralar çok hızlı bir şekilde infekte olup hayatı tehdit eden sistemik hastalık haline gelebilir.
- Kemik infeksiyonları yumuşak dokudan direkt yayılım sonucu oluşmakta ve kronikleşmektedir. Osteomyelit, kronik yaranın önemli bir sorunudur. Kronik yarada, özellikle de fistül varsa osteomyelit, muhtemelen vardır. En kesin tedavi şekli, infekte ve nekrotik kemiğin rezeksiyonudur. Bazı kemik rezeksiyonları önemli fonksiyon kayıplarına yol açabileceği için karar, tecrübeli bir ortopedist tarafından verilmeli ve uygulanmalıdır.
- Yaradaki nekrotik dokunun uzaklaştırılması için larva (maggot) kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, büyüme faktörleri ile yapılan bazı araştırmalar, rPDGF (rekombinan platelet-derived growth factor) ve GM-CSF'ün (granulocyte macrophage colony stimulating factor) yararına ilişkin veriler de sunmaktadır. Her iki ürün de ülkemizde bulunmamaktadır. Buna karşılık lezyon içine uygulanabilen epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor-IL; EGF-IL) Heberprot-P ise ülkemizde bulunmakla birlikte maliyeti çok yüksektir. Ancak ciddi iskemisi olduğu halde revaskülarizasyon yapılamayan veya revaskülarizasyon yapıldığı halde başarı sağlanamamış kısıtlı vakalarda son seçenek olarak kullanılabilir.
- Yara iyileşmesini hızlandırmak için sunulan yöntemlerden allograft ise, pahalı ve pratikte çok kısıtlı sayıda vakaya uygulanabilecek bir yöntemdir. Ancak bütün bu yöntemlerin yaygın kullanımı için halen yeterli kanıt bulunmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Revaskülarizasyon

- Diyabetli hastalardaki periferik arter hastalığı, tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkiler. Yaşlı hastalarda daha fazla görülebilir.
- İskemik ve nöro-iskemik ülserin standart tedavisi, otojen doku (safen ven) ile femorodistal bypass'tır.
- Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bunların açık kalma oranları ve infeksiyona dayanıklılıkları daha azdır.

- Son yıllarda cerrahi veya endovasküler revaskülarizasyon seçimi konusunda ciddi tartışmalar olmaktadır. Genel olarak hastaların yaşam beklentisi 2 yıldan fazla ve uygun safen ven var ise cerrahi bypass önerilmektedir. Yaşam beklentisi kısa ve uygun otojen bypass materyeli yoksa endovasküler tedavi yapılır. Endovasküler tekniklerin her geçen gün daha ilerlemesi ve kolaylığı nedeni ile günümüz pratiğinde artık endovasküler yöntemler ilk sırayı almış ancak başarısız olma durumunda cerrahi yapılır hale gelmiştir.
- Serbest doku transferi gibi cerrahi tekniklerle mükemmel sonuçlar elde edilebilir. Bunlar uzun ve zor ameliyatlardır oldukları için genç ve yaşam beklentisi uzun, kısıtlı sayıda hastaya uygulanabilir. Basının kaldırılması
- Ülser oluşuktan sonra dolaşım yeterli olsa bile, üzerindeki mekanik yük kalkmadıkça iyileşmez.
- Yaranın üzerine basılması durumunda oluşan strese ve ani basınca bağlı olarak yara yerinde sürekli hasar meydana gelir.
- Hastanın yatak istirahati yapması, koltuk değneği kullanması, tam temas alçısı (total contact cast), Scotchcast botlar, içi hava yastıklı özel botlar ve özel ortopedik cihazlar kullanması, yaranın üzerindeki basıncı kaldırmada ve yaranın iyileşmesinde önemli katkı sağlar.
- Charcot ayağı olan hastaların tedavisi başlangıçta konservatiftir ve ampirik olarak yapılır. Bu hastalarda deri sıcaklığı normalleşinceye kadar, ayağı alçıya alarak kesin istirahat gerekir. Ayak bileğini de kavrayan destek ve özel tabanlıkları ayakkabı kullanılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi verilebilir.
- Oluşmuş deformitelerin veya yara açılmasına neden olan kemik çıkıntılarının tamiri, osteomyelitli kemiklerin rezeksiyonu gibi cerrahi girişim kararı özen gerektirir ve tecrübeli ortopedistlerce verilmelidir.
- Diyabetik ayakta aşıl tendonunun uzatılması, kesilmesi veya metatars başı rezeksiyonu gibi koruyucu cerrahi teknikler konusunda literatür verileri kısıtlı olsa da seçilmiş hastalarda yük azaltıcı (off-loading) etkisi ile başarı sağlayabilir. Yardımcı tedaviler Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda;
- Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi uygulanması,
- Yaraya sürekli ya da aralıklı negatif basınçlı ve vakum destekli aspirasyon, yıkama ya da instilasyon yapabilen yeni tekniklerden yararlanılması,
- Hastaya ve yaranın gereksinimlerine uygun modern yara bakımı malzemelerinin kullanılması, yara kapanmasını ve ülser iyileşmesini hızlandırabilir.

NÜKSTEN KORUNMA

- Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken, 40 ay sonunda %100'e kadar yükselir.
- Bu nedenle diyabetik ülser öyküsü olan veya yüksek riski bulunan hastalar, özel diyabetik ayak polikliniklerinde düzenli olarak takip edilmelidir.
- Ülser öyküsü veya iskemisi bulunan hastaya, ve hasta yakını ile birlikte eğitim verilmesi, sık aralıklarla kontrole çağırılmalı ve ayak ülserinin tekrarlayıcı olduğu, hastaya anlatılmalıdır.
- Tüm diyabetli hastalar eğitilmeli ve özellikle ağrı hissi olmayan hastaların ayaklarını mekanik, termal ve kimyasal travmalardan nasıl koruyacakları anlatılmalıdır.
- Her fizik muayenede hastanın, mutlaka çorapları çıkarılarak ayakları da değerlendirilmelidir. Hastalara ülser tedavisinin esasları, enfeksiyonun belirtileri ve düzenli ayak bakımının önemi anlatılmalıdır.

- Düzenli ayak bakımı eğitimi, ayağın nemlendirilmesi, basit hijyenik uygulamalar, uygun ayakkabı seçimi gibi basit tedbirler ile ülser oluşumunda %50 azalma sağlanabilir.
- Ülser oluşumunu ve nüksü önlemede ayak basınçlarını ülser eşliğinin altına indirmek önemlidir.
- Hastalar ülserle neden olan ayakkabıyı tekrar giymemeli, hastanın deformite düzeyine ve aktivitesine göre uygun ayakkabı giymesi sağlanmalıdır.
- Diyabetik ayakta aşıl tendonunun uzatılması, metatars başı rezeksiyonu gibi koruyucu cerrahi tekniklerin başarıları ve güvenilirlikleri konusunda yeterince kanıt yoktur.

TEMD Önerisi

- Diyabetik ayak, diyabetin önlenebilen bir komplikasyonudur.
- Diyabetik ayak sorunu saptanmasından itibaren enfeksiyon açısından osteomyeliti engellemek için hızlı antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.
- Diyabetik ayak saptanan hastada mutlaka vasküler yatak sağlamlığı kontrol edilmelidir.

Kaynaklar

1. Schuutt M, Fach EM, Seufert J, et al.; for the DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Multiple complications and frequent severe hypoglycaemia in 'elderly' and 'old' patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:e176–e179
2. Older Adults Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S81–S85 | DOI: 10.2337/dc16-S013
3. Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, Thomas TF. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2015;69:531–549
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 17 September 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.; PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630
6. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125.
7. Juan José Marín-Peñalver, Iciar Martín-Timón, Cristina Sevillano-Collantes, Francisco Javier del Cañizo-Gómez. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016 September 15; 7(17): 354-395 ISSN 1948-9358 (online)

ENDOKRİNOLOJİK HASTALIĞI BULUNAN YAŞLI POPÜLASYONDA ÖZEL DURUMLAR

(Kognitif Disfonksiyon, Depresyon, İyilik Hali ve Cinsel Yaşam, Aşılama, Üriner inkontinens, Bakımevindeki Yaşlılar)

Geriyatrik popülasyona özel durumlar

Kognitif disfonksiyon

Diyabetli yaşlıda demans riski iki kat artmıştır. Tablo hafif hafıza kaybından ağır demansa dek farklı ağırlıkta olabilir. Hiperglisemi ile kognitif disfonksiyon arasında ilişki vardır ancak ACCORD çalışmasına göre kognitif fonksiyondaki bu bozulma süreci glisemik kontrol veya kan basıncı kontrolü ile durdurulamamaktadır. Yaşlılıkta hipoglisemi ve demans arasında karşılıklı bir ilişki vardır; biri varsa, diğerinin de görülme ihtimali artar. Tanı konulmamış hasta sayısı oldukça fazladır, yaşlı diyabetliler kognitif disfonksiyon bakımından periyodik olarak değerlendirilmelidir.

- Demans; yaşlı diyabetlilerde üriner inkontinensin artması, susama hissinin azalmasına bağlı dehidratasyon, gıda alım değişiklikleri ve yanlış tedavi uygulamalarına bağlı hipo/hiperglisemi, nöropatiye bağlı yaralanmaların artması gibi riskleri beraberinde getirir.
- Tedaviye uyum sorunu olan, sık hipoglisemiye giren, kan glukoz kontrolü açıklanamayan şekilde bozulmuş olan hastalar kognitif fonksiyon bakımından öncelikli olarak taranmalıdır.
- Demanslı hastaların diyabet yönetiminde hastanın ilaç sayısını azaltmak, yutma güçlüğü varsa daha küçük tablet veya şurup seçeneklerini dikkate almak, mümkünse insülin enjeksiyon sayısını azaltmak, kilo veren hastalarda beslenme yetersizliğini sorgulamak, hastaya yeterli bakım desteğinin sağlanması konusunda aileyi uyarmak gereklidir.

Kaynaklar

1. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10(11):969–77.
2. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48(12):2460–69.
3. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565–72.

Depresyon

Yaşlı diyabetlilerde depresyon öz bakım becerisinin azalmasına, mortalite ve demans riskinin artmasına neden olur. İleri yaşta, özellikle yalnız yaşayan bireylerde depresyon riskinin yüksek olduğu göz önüne alınarak periyodik depresyon taraması ve gerekiyorsa tedavisi yapılmalıdır. Depresyondaki hastalarda Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar ilk tercih olmalıdır.

Kaynaklar

1. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53(12):2480–86.
2. Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27(9):2154–60.
3. Katon W, Lyles CR, Parker MM, Karter AJ, Huang ES, Whitmer RA. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(4):410–17.
4. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(11):2668–72.

İyilik hali ve cinsel yaşam

Yaşlılarda ko-morbiditeler sıktır. Bu durum hastanın öz bakım becerisini azaltır ve hastalığın yönetimini zorlaştırır. Yaşam kalitesi bozulur.

Tip 2 diyabetlilerde gerek kadın gerekse erkeklerde seksüel disfonksiyon oldukça yaygındır ve bu durum orta-ileri yaşlarda daha belirgindir.

Kaynaklar

1. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care* 2011;34(8):1749–53.
2. Bjerggaard M, Charles M, Kristensen E, Lauritzen T, Sandbæk A, Giraldo A. Prevalence of sexual concerns and sexual dysfunction among sexually active and inactive men and women with screen-detected type 2 diabetes. *Sex Med* 2015;3(4):302-10.

Aşılama

- Tüm diyabetlilere olduğu gibi yaşlılara da (yumurta allerjisi yoksa) yılda bir grip aşısı yapılmalıdır. Grip aşısının koruyuculuğu, yaşlılarda daha kısa (6-8 ay) sürmektedir.
- Daha önce aşılanmamış olan 59 yaşından büyük diyabetlilerde aşının koruyuculuğu daha düşük olmakla birlikte, hepatit B aşısı (HBV) yapılabilir.
- Pnömoniden korumak amacı ile 65 yaş ve üzeri diyabetlilere konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve 1 yıl sonra pnömokokal polisakkarid aşısı (PPSV23) yapılmalıdır.
- Yaşı 60'ın üzerinde olan diyabetli bireylere zona (herpes zoster) aşısı (Zostavax) aşısı önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Vaccine recommendations, 2016. Erişim: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/>

Üriner inkontinens

Üriner inkontinens diyabetli yaşlılarda, özellikle kadınlarda daha sık görülür. Üriner sistem infeksiyonu, vajinal infeksiyon, otonom nöropati (nörojenik mesane veya fekal birikim) ve hiperglisemiye bağlı polüürinin inkontinensi artırabileceği bilinmeli, gereğinde daha iyi glisemik kontrol ve ek tedavilerin yapılması sağlanmalıdır. Demanslı yaşlıların idrara gitmeyi unutarak inkontinens sorunu yaşayabileceği dikkate alınmalıdır.

Bakımevindeki yaşlılar

- Bakımevine kabul sırasında ve ardından her yıl tüm yaşlılar diyabet yönünden taranmalıdır.
- Diyabetli hastalara düzenli olarak diyabet tetkikleri yapılmalı, kognitif fonksiyon, düşme riski, hipo/hiperglisemi, ağrı, ilaç etkileşimleri ve ayak bakımı yönünden de değerlendirilmelerine dikkat edilmelidir.
- Hastaların yeterli beslenme, egzersiz, düzenli ilaç alımı, kan glukoz takibi sağlanmalıdır.
- Hipoglisemi durumunda acil müdahale için gerekli materyalin hazırda tutulması sağlanmalıdır.
- Bakımevi çalışanları diyabet hakkında eğitilmelidir.
- Gereğinde ileri tıbbi destek için iletişim halinde olunmalıdır.

Kaynaklar

1. McCulloch DK, Munshi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. Section Editors: Schmaeder KE. Erişim: www.uptodate.com/ This topic last updated: May 09, 2016.
2. Satman İ, İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz C, Salman S, Dinççağ N; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2016. 8. Baskı, Bayt Matbaası, Ankara.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35(12):2650-64.
4. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF guideline for managing type 2 diabetes in older people. Diabetes Res Clin Pract 2014;103(3):538-40.

YAŞLI HASTADA TİROİD HASTALIKLARI

Yaşlı nüfus tüm dünyada hızla artmaktadır. Yaşlılarda tiroid hastalıkları sık görülmektedir ve tedavi edilmezse ciddi morbiditelere neden olabilmektedir. Fakat yaşlı hastada tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir. Semptomların tipik olmaması, normal değerlerin genç erişkinlere göre farklılık göstermesi, komorbiditeler ve tedavileri nedeniyle hastalığın seyrinin daha ciddi olması ve tedavisinin zorlaşması gibi birçok faktör yaşlı hastada tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde zorluklara neden olabilmektedir.

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm 60 yaş üstünde daha sık görülmektedir. Subklinik tiroid disfonksiyonu 80 yaşın üstündeki bireylerin %10'undan fazlasında bulunmaktadır.

Semptom ve bulgular gizli kalabileceği için tüm yaşlı bireyler tiroid disfonksiyonu yönünden taranmalıdır.

Hipotiroidizm

TSH üst limiti yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle yaşa özel referans aralıkları kullanılması gerekmektedir.

Aşık hipotiroidi

Hipotiroidizm yaşlıda genç erişkinlere göre sıklığı artmıştır ve kadınlarda erkeklere göre hipotiroidi sıklığı daha fazladır. En sık nedeni genç erişkinlerde olduğu gibi Hashimoto tiroiditidir. İyot eksikliği bulunan bölgelerde iyot eksikliği etiyojide önemli rol oynar.

Halsizlik, güçsüzlük, konstipasyon, kuru cilt, soğuk intoleransı gibi hipotiroidi semptomları; normal yaşlılık süreci, eşlik eden hastalıklar ve tedavilerin yan etkileri ile karışabilir, bu nedenle dikkatli değerlendirmek gerekir. Yaşlıda en sık görülen semptomlar, halsizlik ve güçsüzlüktür.

Yaşlıda hipotiroidizm varlığında hafıza, dikkat, konsantrasyon gibi kognitif fonksiyonlarda da bozulma gözlenebilir. Ayrıca ciddi hipotiroidizm depresyon ve demans şeklinde de ortaya çıkabilir. Ötiroidizmin sağlanmasıyla bu bulgular genellikle normale döner.

Kardiyovasküler etkiler daha çok atım hacmi ve kalp hızında azalmayla ilişkilidir. Aterosklerotik hastalık, endotelial disfonksiyon, koagülasyon parametrelerinde bozukluklar da eşlik eder. Ötiroidinin sağlanmasıyla bu bulgular genellikle geri döner.

Miksödem koma özellikle uzun süredir hipotiroid olan hastalarda araya giren bir hastalığın kolaylaştırmasıyla ortaya çıkar. Bu nedenle hipotermi, hiponatremi, bradikardi, hipoglisemi ve nörolojik bulgular açısından dikkatli olunmalıdır.

Hipotiroidizmin tedavisinde levotiroksin preparatları kullanılır. Tiroid hormonu, miyokard oksijen tüketimini artırır ve dolayısıyla kardiyak aritmi, anjina pectoris, miyokard infarktüsünü indükleyebilir. Bu nedenle özellikle kardiyak hastalığı veya risk faktörleri olanlarda çok düşük dozlarda başlanmalı ve doz artışı da yavaş yapılmalıdır (7-10 günde bir 12,5 mikrogram şeklinde). Yaşlıda T4 yıkımındaki azalma ve kas kitlesindeki azalma nedeniyle daha düşük total LT4 dozu ihtiyacı olacağı düşünülse de emilimdeki azalma ve beraberinde kullanılan ilaçlar nedeniyle, bazen genç erişkinlerdekine benzer total doz ihtiyacı da olabilir. Yaşlı hastalar tiroid hormon fazlalığına daha hassas oldukları için doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. İyatrojenik tirotoksikoz, özellikle atrial fibrilasyon ve osteoporotik kırıklara neden olabileceği için hassas titrasyon önemlidir.

Yaşlıda levotiroksin tedavisinde hedef TSH değerleri ile ilgili randomize çalışma yoktur, fakat TSH düzeylerinin 4-6 mIU/L civarında tutulması önerilmektedir. Seksen yaş üzerindeki hastalarda ise TSH hedef düzeyi daha yüksek seviyelerde de, ancak mutlaka 10 mIU/L altında, tutulmalıdır.

Subklinik hipotiroidi

İyot alımı yeterli toplumlarda TSH düzeyleri yaşla birlikte artış göstermektedir. Ayrıca artmış TSH düzeylerinin yaşlı bireylerde uzun yaşam ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidizmin kardiyak olumsuz etkileri gençlerde gösterilmiştir, fakat orta derece yaşlı bireylerde (<70-75 yaş) bu ilişki daha zayıf bulunmuştur, hatta daha yaşlı bireylerde(>80-85 yaş) bu ilişki gösterilememiştir. İleri yaşta, TSH düzeyindeki artışın yaşa özel artış mı yoksa altta yatan tiroid hastalığına bağlı hafif bir artış mı olduğu net olarak ayırt edilememektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda yaşa özel TSH değerleri kullanılmalıdır.

70 yaş üzerinde subklinik hipotiroidide TSH<10 mU/L ise takip ve 6 ay sonra TFT kontrolü önerilmektedir. Eğer, TSH >10mU/L ise ve belirgin hipotiroidizm semptomları mevcut ise LT4 tedavisi önerilmektedir. Fakat son çalışmalarda subklinik hipotiroidi tedavisinin belirgin faydası gösterilememiştir.

Yaşlıda subklinik hipotiroidi tedavisinde ortalama 50 mikrogram levotiroksin dozunun genellikle yeterli olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Bireysel farklılıklar olabileceği unutulmamalı ve özellikle kardiyak hastalığı olanlarda düşük doz başlanarak dikkatli bir şekilde doz titre edilmelidir.

TEMD Önerileri

- Yaşlı hastalarda, özellikle kardiyak hastalığı veya risk faktörleri olan olgularda, Levotiroksin başlangıç dozu 12,5 -25 µg/gün olmalıdır.
- Doz artışı 7-10 günde bir TSH düzeyine ve komorbid durumlara göre göre 12,5-25 µg/gün gibi olmalıdır.
- Yaşlı hastalarda (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olmalıdır.
- Çok yaşlılarda (>80 yaş) TSH hedefi daha yüksek düzeylerde olabilir ancak TSH 10 mU/mL yi geçmemelidir.
- Planlanan doza ulaştıktan 8-10 hafta sonra TSH ölçülerek hastanın takibi yukarıdaki değerler, komorbid durumlar da düşünülerek planlanmalıdır.
- Yaşlının ilacı düzenli, ve aç karnına aldığından ve en az 30 dakika bir şey yemediğinden emin olunmalıdır.
- Yeni ilaç eklenirken tiroid hormonu ile etkileşebilecek ilaçlar göz önüne alınmalı ve uygun koşullarda verilmelidir.

Hipertiroidi

Yaşlılarda hipertiroidi prevalansı 0,5-4 % civarındadır. Graves hastalığı en sık neden olarak görülse de toksik adenom ve toksik multinodüler guatr genç erişkinlere göre özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür. Bu yaş gurubunda, yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyo kontrast maddeler nedeniyle de tirotoksikoz gelişebilir. Bu nedenle amiodaron başlanan hastalarda başlangıçta ve ilaç başladıktan 3 ay sonra tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda levotiroksin emilimindeki değişkenlikler nedeniyle iyatrojenik tirotoksikoz da akılda tutulmalıdır. Bazı ilaçlar (glukokortikoid, dopamin gibi) ve tiroid dışı hastalıklar hipertiroidi olmaksızın TSH düşüklüğüne neden olabilir. Tanı için tiroid fonksiyonları değerlendirilirken bu durum göz önünde tutulmalıdır.

Yaşlı bireylerde hipertiroidi tanısı atlanabilir. Yüksek tanısı şüphe gereklidir. Yaşlıların 2/3 ünde genç erişkinlere benzer semptomlar görülürken, (tremor, anksiyete, çarpıntı, kilo kaybı, sıcak intoleransı gibi sempatik hiperaktivite semptomları) 1/3 'ünde apatetik hipertiroidizm görülür. Bu hastalar, başlıca atrial fibrilasyon ve kalp yetersizliği gibi kalp hastalığı bulguları ve açıklanamayan kilo kaybı ile başvurabilirler. Bu hastalarda klasik semptomların olmaması tanıda gecikmeye ve daha kötü klinik seyre neden olabilmektedir.

Hipertiroidizm tespit edilen veya şüphelenilen bütün hastalarda olduğu gibi yaşlılarda da öncelikle öykü, kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı, ve vücut ağırlığını içeren fizik muayene yapılmalı, Ek olarak tiroid boyutu, hassasiyet, simetri, nodül varlığı, periferik ödem, göz bulguları, pretibial miksödem, pulmoner, kardiyak ve nöromuskuler fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

Etiyolojiye yönelik yaklaşım yaşlı tirotoksikozlu bireylerde genç erişkinler ile aynıdır. Gerekli durumlarda tiroid fonksiyonlarına ek olarak tiroid sintigrafi ve uptake, TSH reseptör antikor, ultrasonografi ve dopler incelemesi yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda genç erişkinlerden farklı olarak kardiyak değerlendirme (EKG, eko, holter ve gerekirse miyokard perfüzyon sintigrafisi) ile değerlendirilmelidir.

Kalıcı hipertiroidi saptanan hastalarda antitiroid tedavi (tercihen metimazol) başlanmalıdır.

Beta bloker lerin yanı sıra eşlik eden miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler etkin şekilde tedavi edilmeli ve atrial fibrilasyon varlığında, hasta antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Hastada ötiroidi sağlandıktan sonra TMNG ve TNG mevcut ise kalıcı tedavi olarak radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir. Graves hastalarında ise kalıcı tedavi için uzun süreli(12-24 ay) antitiroid tedavi radyoaktif iyot tedavisine alternatif olarak kullanılabilir.

Büyük guatr, bası semptomu veya malignite varlığında cerrahi tedavi kalıcı tedavi olarak tercih edilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz:

TSH<0.1mU/L olan hastalarda aşık hipertiroidizme ilerleme riski, artmış total ve kardiyovasküler mortalite, atrial fibrilasyon, kırık gibi riskleri azaltmak amacıyla tedavi önerilir.

TMNG ve TNG mevcut ise kalıcı tedavi olarak radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir. Graves hastalarında ise kalıcı tedavi için uzun süreli antitiroid tedavi radyoaktif iyot tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Büyük guatr, bası semptomu veya malignite varlığında cerrahi tedavi kalıcı tedavi olarak tercih edilmelidir.

TSH 0.1 - 0.4 mU/L arasında olanlarda:

Atrial fibrilasyon riski yüzünden tedavi düşünülebilir. Özellikle, kalp hastalığı, diyabet, renal yetmezlik, geçirilmiş inme veya transient İskemik atak, inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı faktörü varlığında tedavi önerilir. Böyle durumlarda, iyot alımı kısıtlanarak üç altı ay süre ile takip edilebilir düzelme varsa tedavi gerekmez. Düzelme olmaz ise ve bahsedilen riskler söz konusu ise kalıcı tedavi uygulanabilir. Hasta çok yaşlı, komorbid durumlar ön planda ise, ömür boyu düşük doz metimazol de düşünülebilir.

TEMD Önerileri

- Yaşlıların üçte birinde hipertroidi apatetik hipertiroidizm şeklinde, klinik bulgu ve belirtiler görülmeden de seyredebilir.
- Beta bloker'lerin yanı sıra eşlik eden miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler etkin şekilde tedavi edilmeli ve atrial fibrilasyon varlığında antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir.
- Hastada ötiroidi sağlandıktan sonra TMNG ve TNG mevcut ise kalıcı tedavi olarak radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir.
- Graves hastalarında ise kalıcı tedavi için uzun süreli (12-24 ay) antitiroid tedavi radyoaktif iyot tedavisinden önce tercih edilmelidir.
- TSH<0.1mU/L olan subklinik hipertiroidisi olan yaşlı hastalar, mutlaka neden araştırılmalı ve tedavi uygulanmalıdır.
- TSH 0.1 - 0.4 mU/L arasında olan hastalarda, toksik adenom araştırılmalı, eğer neden bulunamaz ise ve iyot kısıtlamasına rağmen, süpresyon sürüyor ise, yukarıda bahsedilen komorbid durumların varlığında tedavi düşünülmelidir.

Tiroid nodul ve kanseri:

Tiroid nodül prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Altmış beş yaş sonrasında prevalans % 50 lere kadar çıkmaktadır.

Yaşlılarda tiroid nodülüne yaklaşım genç erişkinler ile aynıdır. Öncelikle TSH ölçümü ve genç erişkinlerdeki biyopsi indikasyonları aynı şekilde geçerlidir. Fakat hastanın, komorbid durumları varsa yaşam süresi ve genel durumu biyopsi indikasyonu açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Kansere bağlı morbidite ve mortalite yaşlı tiroid kanser hastalarında geç erişkinlere göre daha yüksektir. Fakat, yaşlı bireylerde, düşük riskli tiroid kanseri saptanan hastaların genel durumuna ve komorbid durumlara göre göre daha az agresif yaklaşım ve cerrahisiz takip de önerilebilir.

Tedavi gerektiren hastalarda cerrahi ve gerekirse radyoaktif iyot tedavisi uygulanabilir. Bu yaş grubunda radyoaktif iyot tedavisi planlanırken özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur.

Radyoaktif iyot tedavisine hazırlık sırasında ve sonrasında, özellikle hasta hipotiroid iken, yaşamı tehdit eden hiponatremi, bu yaş grubunda daha fazla görülebilir bu açıdan dikkat edilmelidir.

Yetmiş yaş üzerinde olan tiroid kanser hastalarında ampirik olarak 150 mCi'nin üzerinde radyoaktif iyot tedavisi vermekten kaçınılmalıdır. Bu dozun üzerinde muhtemel zararı yararının üzerinde olabilir.

Radyoaktif iyot tedavi dozu hesaplanırken yaşlı hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

TEMD Önerileri

- Yaşlı bireylerde düşük riskli tiroid kanseri saptanan hastaların genel durumuna göre daha az agresif yaklaşım ve takip öncelikle düşünülmelidir.
- Radyoaktif iyot tedavisi, öncesinde ve sonrasında, hasta hipotiroid iken yaşamı tehdit eden hiponatremi riski bu yaş grubunda daha fazla görülebilir bu açıdan dikkat edilmelidir.
- Radyoaktif iyot tedavi dozu hesaplanırken yaşlı hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. 150 mCi nin üzerindeki dozlardan kaçınılmalıdır.

Tiroid hastalıkları hakkında daha detaylı genel bilgiye ulaşmak isteyen değerli okuyucularımız TEMD Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu na (2017) başvurabilirler.

Kaynaklar

1. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: L-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. Eur J Endocrinol. 2017 Oct;177(4):R199-R217
2. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J; TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 2017 Jun 29;376(26):2534-2544
3. Papaleontiou M, Cappola AR. Thyroid-Stimulating Hormone in the Evaluation of Subclinical Hypothyroidism. JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1592-1593
4. Ross, Burch, et al., 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis Thyroid. Oct 2016, 26(10): 1343-1421.
5. Haugen, Alexander, et al., 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Thyroid. Jan 2016, 26(1): 1-133.
6. Jonklaas, Bianco, et al., Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014) Thyroid 24(12): 1670-1751, 2014
7. Matthew I Kim Hypothyroidism in the Elderly De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors 2017 Endotext

YAŞLILIKTA HIPOPİTÜİTARİZM TANI VE TEDAVİSİ, 65 YAŞ ÖNCESİNDE TANI ALAN HASTALARIN YAŞLILIKTA İZLEMİ

Yaşlanma ile adenohipofizde mikrovasküler değişikliklere ve interstisyel fibrozise sekonder bazı değişiklikler olur. Yaşlanma ile pitüiter hormonların sekresyon amplitüdü ve sirkleyen salınımları bozulur(1).

Yaşlı popülasyonda hipopitüitarizmin en sık nedenleri empty sella ve kafa travmasıdır (2). Bir diğer önemli neden de hemorajik serebrovasküler olaylardır, yapılan çalışmalarda subaraknoidal kanamaların %30-35'inde hipopitüitarizm geliştiği gösterilmiştir (3,4,5) Genç yaşlarda hipofiz cerrahi geçiren veya radyoterapi gören hastalarda ileri yaşlarda hipofizer yetmezlik gelişebileceği hatırlanmalıdır. Ayrıca yaşlı hastalarda hipofizer tümörler de hipofizer yetmezlik ile klinik belirtilere neden olabilirler. Yaşlı kişilerde hipofizer yetmezlik, belirti ve bulguları hem hasta hem doktor tarafından hafife alındığından daha geç tanı konulan bir durumdur. Genellikle kilo alma, halsizlik, hipotansiyon, soğuk intoleransı gibi spesifik olmayan belirtiler saptanır. Yaşlı hastada pitüiter yetmezlik tanısı için kullanılan testler genç erişkinlerde kullanılan tanı testleri ile aynıdır. Fakat bazı testler için yaş ilişkili referans değerleri bilinmemektedir.

Sadece erkek hastalarda hipogonadizm için replasman tedavisi verilir. Yaşlı hastalarda seksüel gereksinimlerin az olduğu düşüncesi ile ve yan etkilerden sakınmak için testosteron replasmanı tedavisi uygulamak ihmal edilir. Ancak yaşlı yaş grubunda da testosteronun yeterli seviyeleri olan bir çok organ ve sistemin metabolizmasında rol oynar. Yaşlı erkeklerde düşük testosteron seviyeleri azalmış kas gücü, artmış adiposite, insülin direnci ve kötü kognitif performans ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Prostat hastalıkları dışlandığında geriatrik yaş grubun da genç hastalarla benzer protokollerle replasman tedavisi uygulanabilir.

Testosteron tedavisi ile ilgili riskler sıvı tutulumu, polisitemi, jinekomasti, uyku apnesinde kötüleşme, benign ve malign prostat hastalıklarının hızla ilerlemesidir.

Bu riskler yüksek dozlarda tedavi ile daha belirgindir. Yaşlı hastalarda bu tedaviye başlamadan önce prostat malinitelerinin, kardiyovasküler durumunun, tromboembolik olay riskinin genç popülasyona göre daha öncelikli değerlendirilmesi gereklidir. Başlangıçta ve izlemde üroloji konsültasyonu, yılda birkaç defa serum PSA, testosteron, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri tetkik edilmelidir.

Testosteron seviyelerini normal aralığın ilk çeyreğinde tutmak gerektiğinden transdermal veya transmukozal ilaç kullanım şekli daha uygundur (6).

Yaşlı hastalarda thyroxin tedavisine düşük dozlarda (0.125-0.25 mcg/kg/gün) dozunda başlamak ve 3-4 haftada bir doz arttırmak önemlidir. Hipofiz yetmezliği vakalarında, santral hipotiroidi

gibi serum T4 seviyeleri üst sınıra yakın seviyelerde tutulmalıdır. Klinik önerilere uygun olarak yaşa uygun TSH değerlerinin takibi bu grup hasta için uygun değildir. Hastalarda adrenal yetmezlik de varsa önce glukokortikoid tedavi verilmeli daha sonra tiroid hormon replasmanı yapılmasına itina gösterilmelidir²⁸.

ACTH eksikliğinin tedavisi için tercih edilen glukokortikoid hidrokortizon olmalıdır. Çünkü yaşlı hastalarda steroid replasmanında doz fazlalığı osteoporoz riskinde ve serebrovasküler ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümden artışa neden olur.

Genellikle 15-25 mg/gün hidrokortizonun 2-3'e bölünerek verilmesi önerilmektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir (7). Daha genç yaşlarda tanı almış ve steroid replasman tedavisi alan yaşlı hastalarda osteoporoz ve fraktür riski (8), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilmeli ve genel önerilere uygun olarak risk azatım önlemleri uygulanmalıdır. Diyabet ve hipertansiyonda gözlenen yaşla artış nedeniyle hipofiz yetmezliği tanısı olan hastalarda diyabetes mellitus ve hipertansiyon açısından hastalık yönetiminde replasman dozlarındaki steroidin etkisi irdelenmelidir. Her ne kadar romatolojik ve immün hastalıklar nedeniyle verilen steroid tedavisine göre, steroid eksikliğini gidermek amacıyla verilen replasman tedavisinin yan etkileri aynı olmasa da uzun süreli takiplerde gereğinden az ve gereğinden yüksek dozlarda tedaviden kaçınılmalı ve yaşlı hastanın takibinde ko-morbidite ve polifarmasinin de getirdiği ek riskler hesaba katılmalıdır. Tedaviye ilk başlandığında hasta yakın takip ile klinik bulgularının düzelip düzelmediği açısından sorgulanmalıdır. Bu esnada halsizlik yorgunluk gibi yakınmaların yaşlılıkta değerlendirilmesinin zorluğu hatırlanmalı ve hastanın nörokognitif fonksiyonları göz önüne alınmalıdır. Bu açıdan yaşlı bireyin ailesi ve ona bakmakla yükümlü olan kişiler ile görüşmek yararlı olabilir.

DHEA replasmanının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır, sekonder adrenal yetmezliği olan kadınlarda düşük doz DHEA'nın kemik dansitometresinde iyileşme yaptığı gösterilse de (9) metabolik sendrom, adiposite ve insülin direnci için veriler çelişkilidir (10,11).

Yaşlı hastalarda Büyüme hormonu (BH) tedavisinin gerekliliği tartışmalıdır. Yaşlı popülasyonda BH'nun güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Eğer replasman yapılacaksa BH normal erişkin dozunun yarısı dozunda başlanmalı ve 4-6 haftada bir IGF-1 düzeyleri değerlendirilerek BH dozu titre edilmelidir (12).

Yaşlı hastalarda hipopitüitarizm tedavisinde ve takibinde yaşlı bireyle beraber yaşayan tüm aile üyeleri ve bakmakla yükümlü olan kişiler eğitilmeli, acil durumlarda örneğin steroid replasmanı alan hastalarda hatırlatıcı kartlar veya bileklikler taşınması sağlanmalıdır. Hormon replasman tedavilerinin düzenliliği açısından hasta ve yakınlarıyla beraber bir kontrol mekanizması geliştirmek uygun olacaktır.

TEMED Önerileri

- Yaşlanma ile hipofiz hormonlarının sekresyon amplitüdü ve sirkadiyen salınımı bozulur.
- Yaşlı hastalarda L-Thyroxin tedavisine çok düşük dozlarda başlamak ufak dozlarda yavaş artırmak gerekir,
- Hastalarda ACTH-Kortizol aks yetmezliği ile birlikte tiroid hormon eksikliğide varsa önce glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır.
- Erkek hipogonadizmi olanlarda sıkı kontrol şartıyla replasman tedavisi verilebilir, kadınlarda gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:205-15.
2. Curto L, Trimarchi F. Hypopituitarism in the elderly: a narrative review on clinical management of hypothalamic-pituitary-gonadal, hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1115-24.
3. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:320-6.
4. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Keleştimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev* 2015;36:305-42.
5. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:783-98.
6. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clin Interv Aging* 2007;2:561-6.
7. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas* 2012;72:277-85.
8. Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, Donald RA, Espiner EA. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N Z Med J*. 1994;107(972):52.
9. Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, Dahl DJ, Kittelson JM, Scott SM, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2986-93.
10. Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:456-63.
11. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2243-8.
12. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Pereira AM, Romijn JA. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011;164:657-65.

YAŞLI POPÜLASYONDA HİPOTALAMOPİTÜİTER AKS DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşlanma ile beraber hipotalamik-pitüiter aksda bazı değişiklikler olur. Yaşlanma karmaşık mekanizmalar ile hipofizer fonksiyonları etkiler.

1. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks

Yaşlanma ile beraber hipotalamik-pitüiter-adrenal aks (HPA)'da aktivite artışı olur, 24 saatlik total ve serbest plazma ve tükürük kortizolünde artış olur. Kortizolün sabah tepe noktası daha erken olur (örneğin yaşlılarda sabah 6:30; gençlerde sabah 9:00 gibi) Kortizol klirensinde azalma görülür. Sirkadiyen ritm içinde ACTH ve kortizolün tepe ve en düşük değer konsantrasyonları arasındaki fark azalır ve bu değerlerin görüldüğü saatler genç popülasyondan 2 saat daha erkendir. Kortizolün sekresyon paternleri daha düzensiz olur. Kortizol miktarında yaşla fazla değişiklik görülmez ama DHEAS düzeyleri yaşla azalır (1).

CRH'ya yanıt değişmez ancak deksametazon kortizolü gençlerdeki kadar etkin inhibe edemez. Dışarıdan verilen ACTH'ya adrenal kortizol yanıtı azalır. Majör Cerrahi ve hipoglisemiye kortizol yanıtı ise genç popülasyonla benzerdir. Dolaşımdaki kortizolün yaşlılarda daha yüksek olmasının nedeni kortikosteronun yağ dokusunda kortizole dönüşümünün artması olabilir (2).

Yaşlanma ile HPA aksında oluşan değişiklikler kadınlarda, Alzheimer hastalığı ve majör depresyonu olan yaşlı popülasyonda daha belirgindir.

2. Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksı

Yaşlanma ile beraber Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksında kompleks fizyolojik değişiklikler olur. Fizyolojik değişiklikler, ötiroid hasta sendromu ve subklinik tiroid hastalıkların birbirinden ayrılması önemlidir (3).

Yaşlanma ile özellikle iyot eksik bölgelerde yaşayan kişilerde TSH düzeylerinde artış olur.

TSH düzeylerindeki artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak TSH için yaşlı popülasyona özel referans aralığı belirlemek bu popülasyonda tiroid hastalıklarının tanısını doğru koyabilmek için önemlidir. Cinsiyet, egzersiz, eşlik eden hastalıklar, iyot, egzersiz ve TSH'yı ölçmek için kullanılan yöntemler TSH düzeylerini etkiler. Bütün bu karıştırıcı faktörler nedeniyle yaşlı hastalarda TSH için mutlak referans değerleri belirlemek zordur (4).

Kalori alımında azalma, glukokortikoidler, iyot veya L-Dopa, sistemik hastalıklar, travmatik beyin hasarı ve depresyon varlığında TSH'da bu fizyolojik artış görülmeyebilir.

Yaşlanma ile serbest T4 (sT4) düzeylerinde genellikle değişme olmaz (3). Ancak bazı çalışmalarda sT4 düzeylerinde azalma veya hafif artış da bildirilmiştir (5,6).

Her iki cinsten de yaşlanma ile beraber serum total T3 ve serbest T3 (sT3) düzeyleri azalır. T3 düzeyindeki azalmanın metabolik hızda yavaşlamaya ve serbest oksijen radikalleri oluşumunda azalmaya ve dolayısıyla biyomoleküllerdeki hasarlanmanın azalmasıyla yaşlanma sürecinin yavaşlamasına neden olduğu düşünülmektedir. ReverseT3 düzeyleri normal veya hafif artmış olabilir (4). T3 düzeyindeki azalmaya periferde T4'ün T3'e dönüşümündeki azalmanın neden olduğu düşünülmektedir. Böylece T4 degradasyonu da azaldığından serum T4 seviyeleri de normal kalır (7). Eşlik eden tiroid dışı hastalıkların da T3 düzeyindeki azalmaya katkısı vardır. T3 düzeyinin hangi değeri altına düştükten sonra kognitif gerileme ve depresyona katkısı olduğu bilinmemektedir (8).

3. Büyüme Hormonu-IGF-1 aksı

Yaşlanma ile beraber Büyüme hormonu (BH) düzeylerinde azalma olur, bu azalmanın nedeni hipotalamustan GHRH salınımının azalmasıdır.

Büyüme hormonundaki azalmaya bağlı olarak karaciğerden İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımı da azalır. Büyüme hormonun pulsatil salınım frekansında değişme olmaz, her frekansta salınan miktar azalır (9). Büyüme hormonunda ve IGF-1 düzeylerindeki bu azalma 'somatopoz' olarak adlandırılır. Yaşlanma ile açlık, egzersiz ve uyku gibi uyarılar ile salgılanan BH miktarı azalırken insüline bağlı hipoglisemi veya L-arjinin-GHRH-Ghrelin kombinasyonunun uyarısına yanıt genç erişkinlerle benzer kalır.

Büyüme hormonun immün sistem, beyin, kemik, kas ve yağ dokusu üzerine etkilerinin değişip değişmediği bilinmemektedir ancak karaciğer üzerine IGF-1 yapımını arttırıcı etkisinde bir değişiklik olmaz.

Büyüme Hormonundaki azalma ile yaşlıların vücut kompozisyonlarında bazı değişiklikler olur. Vücut yağ kitlesinde, özellikle intraabdominal yağda artış olur. Yağ kitlesindeki artış ile beraber kas kitlesinde de azalma olur. Kas kitlesindeki azalmanın 45 yaşından sonra başladığı gösterilmiştir (10).

4. Hipotalamik-pitüiter-gonadal aks

Gonadotropin aksındaki yaşlanma her iki cinsiyet için de oldukça önemlidir. Çünkü bu akstaki yaşlanmanın kemik ve kas dokusu, insülin duyarlılığı, lipid metabolizması, kognisyon, duygudurum, libido ve hafıza üzerine kötü etkileri vardır.

Yaşla beraber erkeklerde testosteron seviyelerinde azalma olur.

Yapılan çalışmalarda testosteron düzeyinin yılda %-1-1.5 oranında azaldığı gösterilmiştir (11). Testosteron düzeyindeki azalmanın nedeni yapımının azalmasıdır, yaşla Leydig hücrelerinin miktarında azalma olur. Yaşlanma ile beraber Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yapımı

arttığından serbest testosteron düzeylerindeki azalma daha belirgindir (12). GnRH veya insan koryonik gonadotropin ile uyarıya verilen testosteron yanıtı yaşlı erkeklerde azalmıştır (13). Testosterondaki azalma ve negatif geri bildirimin kaybı nedeni ile Luteinizan Hormon (LH) düzeylerinde orta derecede artış olur fakat bu artış yaşlı erkeklerin çoğunda saptanmayabilir. Hipoandrojenemiye yetersiz LH yanıtının sebebi GnRH sekresyonundaki azalmadır (14). GnRH'nın sirkadiyen ritmi değişir, pulsatile ve pulse amplitüdü azalır. Buna bağlı olarak LH'nun pulsatil salınımı da değişir, frekans sıklığı artar, amplitüd azalır ve düzensizleşir (15). Yaşlanma ile inhibin-B seviyeleri normal kalırken FSH artar, bu da FSH'nın maksimum uyarısı altında sertoli hücre fonksiyonlarının korunduğunu gösterir (16).

Kadınlarda menopoz median 51 (45-55) yaşta görülür. Ovarian yaşlanmanın en erken bulgusu inhibin B düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak FSH seviyesindeki artıştır (17).

Östrojen seviyesindeki azalma ile beraber GnRH ve GnRH'ya gonadotropin yanıtında artmaya neden olur (18). Östrojen eksikliği ile beraber sekrete edilen FSH ve LH karbonhidrat içerikleri artar ve yarı ömürleri uzar (19). Sonuç olarak ovarian yaşlanma ile beraber ovarian steroid ve peptidler azalır ve FSH düzeyleri yaklaşık 15 kat, LH düzeyleri yaklaşık 10 kat artar. Genç ve yaşlı postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda yaşlanma ile beraber hipotalamopitüiter aksta ovarian steroid kaybından bağımsız değişiklikler olduğu gösterilmiştir. 50-75 yaş arasından FSH ve LH %30 azalır, bu azalmanın nedeni yaşlanmanın GnRH üzerine olan kompleks etkileri sonucu GnRH salınım sıklığı ve miktarındaki azalmadır (20). Östrojenin hipotalamus üzerindeki negatif geri bildirim etkisi yaşlanma ile değişmez, yaşlı postmenopozal kadınlarda düşük doz östrojen ile gonadotropin ve GnRH seviyeleri azalır (17).

5. Prolaktin

Yaşlanma ile beraber prolaktin seviyeleri azalır ancak östrojen ve adiposite prolaktini artırır. Prolaktinin temel düzenleyicileri olan dopamin ve somatostatin düzeylerinin insanlarda yaşlanma ile nasıl değiştiği net olarak bilinmemektedir. Yaşlanma ile TRH'ya prolaktin cevabı azalır, özellikle erkeklerde prolaktin sekresyon paternleri düzensizleşir (8).

6. Hipofizer Yetmezlik

Yaşlanma ile adenohipofizde mikrovasküler değişikliklere ve interstisyel fibroze sekonder bazı değişiklikler olur. Yaşlanma ile pitüiter hormonların sekresyon amplitüdü ve sirkadiyen salınımı bozulur (8).

Geriatik popülasyonda hipopitüitarizmin en sık nedenleri empty sella ve kafa travmasıdır (21).

Bir diğer önemli neden de hemorajik serebrovasküler olaylardır, yapılan çalışmalarda subaraknoidal kanamaların %30-35'inde hipopitüitarizm geliştiği gösterilmiştir (22,23,24). Yaşlı kişilerde hipofizer yetmezlik, belirti ve bulguları hem hasta hem doktor tarafından hafife alındığından daha geç tanı konulan bir durumdur. Genellikle kilo alma, halsizlik, hipotansiyon, soğuk intoleransı gibi spesifik olmayan belirtiler saptanır.

Yaşlı hastada pitüiter yetmezlik tanısı için kullanılan testler genç erişkinlerde kullanılan tanı testleri ile aynıdır.

Fakat bazı testler için yaş ilişkili referans değerleri bilinmemektedir.

Hipotalamiik-pitüiter-gonadal aks için erkeklerde total testosteronda kadınlarda 17 β östradi-oldeki düşük değerler ile beraber düşük veya normal FSH ve LH değerleri tanı için yeterlidir. Hipofizer veya hipotalamik hipogonadizmi ayırmak için kullanılan LHRH testi yaşlı hastalarda kontrendike değilse bile büyük non fonksiyonel makroadenomlarda pitüiter apopleksiye yol açabileceğinden önerilmemektedir (21).

Hipotalamik pitüiter tiroid aksı için düşük serbest T4 düzeyleri ile düşük veya normal TSH düzeyleri tanıda yeterlidir (25). Serbest T3 ölçümü ve TRH testinin tanı için duyarlılıkları düşüktür.

Yaşlı hastalarda adrenal yetmezlik tanısını koymak için spesifik algoritma ve parametreler henüz oluşturulmamıştır. Sabah kortizol düzeyi >18 mcg/dl'nin üzerinde ise adrenal yemelik tanısı ekarte edilir, <4 mcg/dl ise tanı için yeterlidir. Ancak aradaki değerler için dinamik testler gerekir. Tanı için altın standart olan insülin tolerans testinin kardiyovasküler ve nörolojik riskleri nedeni ile yaşlı hastalarda uygulanması kısıtlıdır. Kısa ACTH testi 250 mcg veya 1 mcg synacten ile yapılabilir ancak pitüiter hasarın üzerinden 6 haftadan kısa süre geçmişse yanlış negatif sonuçlanabilir (26).

Sadece erkek hastalarda hipogonadizm için replasman tedavisi verilir. Yaşlı hastalarda seksüel gereksinimlerin az olduğu düşüncesi ile ve yan etkilerden sakınmak için testosteron replasmanı vermek ihmal edilir. Ancak geriatrik yaş grubunda da testosteronun yeterli seviyeleri bir çok organ ve sistemin metabolizmasında rol oynar. Yaşlı erkeklerde düşük testosteron seviyeleri azalmış kaz güsü, artmış adiposite ve insülin direnci ve kötü kognitif performans ile ilişkilidir. Prostat hastalıkları dışlandığında geriatrik yaş grubun da genç hastalarla benzer protokollerle replasman tedavisi uygulanabilir. Testosteron tedavisi ile ilgili riskler sıvı tutulumu, polistemi, jinekomasti, uyku apnesinde kötüleşme, benign ve malign prostat hastalıklarının hızlı ilerlemesidir. Bu riskler yüksek dozlarda tedavi ile daha belirgindir. Başlangıçta ve izlemde üroloji konsültasyonu, yılda birkaç defa serum PSA, testosteron, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri tetkik edilmelidir. Testosteron seviyelerini normal aralığın ilk çeyreğinde tutmak gerektiğinden transdermal veya transmukozal uygulama şekli daha uygundur (27).

Yaşlı hastalarda tiroksin tedavisine düşük dozlarda (0.12,5-0.25 mcg/kg/gün) dozunda başlamak ve 3-4 haftada bir doz arttırmak önemlidir. Serum T4 seviyeleri üst sınıra yakın seviyelerde tutulmalıdır. Hastalarda adrenal yetmezlik de varsa önce glukokortikoid tedavi verilmeli sonra tiroid hormon replasmanı yapılmalıdır (28).

ACTH eksikliğinin tedavisi için tercih edilen glukokortikoid hidrokortizon olmalıdır. Çünkü yaşlı hastalarda steroid replasmanında doz fazlalığı osteoporoz riskinde ve serebrovasküler ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüme artışa neden olur. Genellikle 15-25 mg/gün hidrokortizonun 2-3'e bölünerek verilmesi önerilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir (28). DHEA replasmanının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır, sekonder adrenal yetmezliği olan kadınlarda düşük doz DHEA'nın kemik dansitometresinde iyileşme gösterilse de (29) metabolik sendrom, adiposite ve insülin direnci için veriler çelişkilidir (30,31).

Yaşlı hastalarda Büyüme hormonu tedavisinin gerekliliği tartışmalıdır. Yaşlı popülasyonda BH'nun güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Eğer replasman yapılacaksa BH normal erişkin dozunun yarısı dozunda başlanmalı ve 4-6 haftada bir IGF-1 düzeyleri değerlendirilerek doz titre edilmelidir (32).

Kaynaklar

1. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, Casarotti D, Paltro M, Solerte SB, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001;144:319-29.
2. Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:201-25.
3. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686-715.
4. Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:287-303.
5. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-62.
6. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzkova P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3944-50.
7. Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. *J Clin Invest* 1962;41:2065-74.
8. Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:205-15.
9. Veldhuis JD, Anderson SM, Shah N, Bray M, Vick T, Gentili A, et al. Neurophysiological regulation and target-tissue impact of the pulsatile mode of growth hormone secretion in the human. *Growth Horm IGF Res* 2001;11 Suppl A:S25-37.
10. Nass R. Growth hormone axis and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:187-99.
11. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445-55.
12. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
13. Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:40-5.
14. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:303-19.
15. Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, Iranmanesh A, Takahashi PY, Nehra AX. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299:14-22.
16. Mahmoud AM, Goemaere S, De Bacquer D, Comhaire FH, Kaufman JM. Serum inhibin B levels in community-dwelling elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:141-7.
17. Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2297-302.
18. Shaw ND, Srouji SS, Histed SN, Hall JE. Differential effects of aging on estrogen negative and positive feedback. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E351-5.
19. Chappel SC, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1983;4:179-211.
20. Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1794-800.
21. Curto L, Trimarchi F. Hypopituitarism in the elderly: a narrative review on clinical management of hypothalamic-pituitary-gonadal, hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1115-24.
22. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:320-6.

23. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev* 2015;36:305-42.
24. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:783-98.
25. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068-78.
26. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016.
27. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clin Interv Aging* 2007;2:561-6.
28. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas* 2012;72:277-85.
29. Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, Dahl DJ, Kittelson JM, Scott SM, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2986-93.
30. Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:456-63.
31. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2243-8.
32. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Pereira AM, Romijn JA. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011;164:657-65.

YAŞLILIKTA HIPOFİZ TÜMÖRLERİNİN TANI VE TEDAVİSİ, 65 YAŞ ÖNCESİNDE TANI ALMIŞ HASTALARIN YAŞLILIKTA İZLEMİ

Hipofizer tümörler her yaşta saptanabilir. Genellikle, belirli yaş dağılımı göstermemektedir. Bir çalışmada 80 yaş üstü hastalarda otopsi serilerinde %13 oranında saptandığı, bu tümörlerin %53'ünün immün histokimya boyasında PRL boyandığı, %41'inin boyama negatif olduğu bildirilmiştir (1). Muhtemelen GH ve ACTH üreten tümörler daha genç yaşlarda tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Otopsi serilerinden farklı olarak klinik serilerde 70 yaş ve üstü hastalarda tümörlerin büyük kısmının non-fonksiyone olduğu, prolaktinomanın ise %4,5 gibi küçük bir oranda saptandığı ve bunlarında büyük oranda makroadenom olduğu görülmüştür. %13,6 hastada GH boyanan tümör, 1 hastada ise Cushing hastalığı saptanmıştır. En yaygın klinik bulgu ise görme defekti olarak saptanmıştır (2).

Başka bir seride ise hipofiz adenomları içinde en sık gözlenen non-fonksiyone adenom olarak bulunmuştur. Fonksiyone adenomlar arasında ise en sık prolaktinoma gözlenmektedir (3,4). Klinikte genellikle kitle etkisine bağlı semptomlar gelişir. Görme bozuklukları en sık görülen semptomlardır. Değişik vaka gruplarında görme defektleri %60-89 arasında bulunmuştur (3-4).

Yaşlı hastalarda prolaktinomalar mikroadenomdan daha fazla makroadenom olarak saptanmaktadır. Yaşlı hastalarda akromegali gençlere göre daha hafif seyretmektedir. Bunun nedeni daha düşük BH düzeyleri ve daha küçük tümör nedeniyle oluyor görünmektedir. Cushing hastalığı da yaşlı hastalarda daha hafif seyretmektedir, bunun nedeni de daha az tanı alıyor olması ve yaşlı grupta demans ve depresyon durumunda kortizol aksının değerlendirilmesinde güçlükler olabilir.

65 yaş ve üstü popülasyonda hipofizer tümörlere eşlik eden komorbidite oranı genç hastalardan daha fazla bulunmuştur. Hastaların farklı serilerde sadece %18,4-%19,2'sinde komorbid patoloji saptanmamıştır. Bu durum hastaların klinik takip ve tedavilerinde önem taşır. Ameliyat sonrası komplikasyon hastane yatış sürelerinin uzun olması gibi farklılıklar gençlerden farklı yaklaşım gerekliliği doğurabilir. Yaşlı hastalarda hipofiz cerrahisi sonrası kalıcı diabetes insipidus ve görme defisitinde düzelmeme gençlerden daha fazla olmaktadır (4,5).

Yaşlı hastalarda makroprolaktinomalara yaklaşım tartışmalıdır. Yaşlı prolaktinomalarda cerrahi çok daha az kullanılmakta, daha çok medikal yaklaşım tercih edilmektedir (4). Prolaktinomalarda cerrahi uygulama yaşları ortalama 48 ve 56 yaş olarak bulunmuştur (6,7). Dopamin agonistlerinin dizziness gibi yan etkilerinin yaşlı popülasyonda tolere edilmesi daha zorlaşmakta, polifarmasi olması nedeniyle özellikle parkinson, demans, alzheimer ilaçları ile etkileşimlerinin göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Ayrıca prolaktinoma takip ve tedavisinde özellikle genç grupta önem taşıyan menstruel siklus düzeninin ve fertilitenin sağlanması yaşlı grupta tedavi hedefleri arasında yer almamaktadır. Kitlenin boyutu, bası etkisi, görme alanı defektleri gibi faktörler nedeniyle tedavi ve takip yaklaşımları belirlenmelidir.

Akromegali tedavisinde hastanın yaşı ve komorbiditelerinin durumu göz önüne alındığında somatostatin analogları gibi medikal tedaviler açısından değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır.

Yaşlı hastalarda insidental saptanan hipofiz tümörlerine yaklaşım tartışmalı bir durumdur. Hastalara fonksiyone olup olmadığı, baskı yapıp yapmadığı, görme alanı defektlerinin varlığı araştırılmalıdır. Genetik çalışmalar gelecekte gençler gibi yaşlı grupta da yol gösterici olabilir. Ayrıca yaşla beraber artan malignite olasılığı nedeniyle, hipofize metastaz yapma olasılığı bulunan malignitelerin de hipofizer tümörlerde ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekir.

Görme alanı defekti ve nörolojik semptomların varlığında, cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Yaşlı popülasyonda hipofizde kitlesi olan hastalarda, hipopitüitarizm hastaların %36-50 'sinde bulunabilir (4). Ancak bu durum tek başına cerrahi için yeterli gerekçe değildir. Hipofiz cerrahisi sonrası kitle alınsa bile hipopitüitarizm devam edebilir. Ayrıca yaşlı gruptaki tümörlerde etyolojinin ve kitlelerin proliferasyon özelliklerinin gençlerden daha farklı olduğuna dair net bilgiler yoktur. Cerrahi tedavi kararı alınırken sadece kitlenin boyutu değil, anatomik özellikleri, optik kiazma ile ilişkisi, takip altındaki hasta ise kitlenin büyüme hızı gibi faktörleri de dikkate almak gerekir.

Transsfenoidal hipofiz cerrahisinin yaşlı popülasyondaki morbidite ve mortalitesi üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. Bu konudaki en iyi verilerden biri Grossman ve arkadaşlarının 1985-2000 yılları arasında hastane yatışlarından derledikleri verilerdir. 65 yaş ve üstü 8400 hastanın %20'sine hipofiz cerrahisi uygulanmış, opere edilen hastaların sadece %2,6'sı transkranyal yolla, diğerleri ise transsfenoidal yol ile opere edilmişlerdir. Veriler incelendiğinde yaş arttıkça transsfenoidal cerrahinin mortalitesinin ve komplikasyonlarının arttığı, 65 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla komplikasyon geliştiği görülmüştür. Yaştaki her bir yıl artış için toplam mortalitenin %3,8 arttığı ve mortalite riskinin ise %5 yükseldiği saptanmıştır (8). 80 yaş ve üstü hastalarda, 65-69 yaş arasındaki hastalarla karşılaştırıldığında ölüm riski anlamlı olarak yüksektir (OR 1.85). Transsfenoidal cerrahi uygulanan 65 yaş ve 70 yaş grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, yaş yükseldikçe hastanede kalma süresi ve komplikasyon oranının yükseldiği görülmüştür. Tek merkezli bir çalışmada yaşlı hastalarda operasyon sonrası diabetes insipidus sıklığı daha yüksek saptanmıştır (%37,9). 75 yaş ve üstü hastaların transsfenoidal cerrahi sonrası ortalama yatış süresi 8,5 gün olarak bulunmuş ve gençlerden daha yüksek saptanmıştır. Yaşlılarla yapılan farklı çalışmalarda hastanede kalış süreleri 2,4 günle-12,4 gün arasında değişmektedir. Bunda cerrahi ekibin deneyimi, hastanenin donanımı etkili olabilir (9,10).

Cerrahi sonrası tümör boyutunun artması, rezidu tümör dokusu veya hormonal hipersekresyon durumunda radyoterapinin yeri konusunda yeterli veri yoktur (4). 2000 yılından önce tümör rekürrensinde post operatif radyoterapi uygulanmış ancak 2000 den beri gamma knife vb radyo-cerrahi yöntemler daha çok tercih edilir olmuştur. Ancak yaşlı hastalarda gama knife güvenilirliği ve takipleri ile ilgili veriler yeterli değildir. Bu konuda daha net yorumlar yapabilmek için hasta sayısı ve takip sürelerinin artmasına ihtiyaç vardır (4).

65 yaş altında tanı almış hipofizer tümörlerde daha önce hipofiz cerrahisi uygulanan, radyoterapi veya radyocerrahi uygulanan hastaların uzun dönem takibinde, gelişmiş olan hipopitüitarizm, diabetes insipidus gibi hormon eksikliklerinin genel önerilere uygun şekilde yerine konulması gerekir. Ancak yaşlı grupta replasman yapılırken kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar,

osteoporoz gibi komorbiditeler göz önüne alınarak levotiroksin, steroid replasmanları planlanmalı, diabetes insipidus tedavisi uygulanırken, yaşlı hastalarda elektrolit bozukluklarına daha fazla yatkınlık ve etki edebilecek diğer ilaçlar da göz önüne alınarak yakın takip yapılmalıdır. Ayrıca radyoterapi ve radyocerrahi uygulanmış yaşlı hastalarda bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem komplikasyonu olarak gelişebilecek sekonder beyin tümörleri takip edilmelidir.

65 yaş altında tanı alıp, medikal tedavi ile takip edilen ve yaşlanan grupta genel önerilere uygun olarak önerilen ve klinik olarak stabil hale gelen süreden sonra ara verilebilir. Nüks açısından takip edilmeleri uygun olacaktır. Akromegali tanısıyla izlenen hastalarda ileri yaşlardaki takipte, kardiyovasküler risklerin azaltılmasına yönelik tedaviler, malignite taramaları uygulanmalı, takip ve tedavi yaklaşımı bireysel özelliklere göre sürdürülmelidir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasında hastalıklara özgü kılavuz önerileri kullanılabilir.

TEMD Önerileri

- 70 yaş üzeri non-fonksiyone tümörler daha sık görülür ve en önemli belirtisi görme alanı daralmasıdır.
- Yaşlı diyabet insipiduslu hastalarda elektrolit imbalansına daha fazla önem verilmelidir. Akromegali olan hastalar 65 yaş sonrasında başka maligniteler açısından tartışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kovacs K, Ryan N, Horvath E, Singer W & Ezrin C. Pituitary adenomas in old age. *Journal of Gerontology* 1980 35 16–22.
2. McComb DJ, Ryan N, Horvath E & Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1983 107 488–491.
3. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Pituitary tumours in the elderly: a 20 year experience. *Eur J Endocrinol*. 1999; 140:383–389. [PubMed: 10229901]
4. Hong J, Ding X, Lu Y. Clinical analysis of 103 elderly patients with pituitary adenomas: transsphenoidal surgery and follow-up. *J Clin Neurosci*. 2008; 15:1091–1095. [PubMed: 18693113]
5. Pituitary tumours in the elderly: a 20 year experience Helen E Turner¹, Christopher B T Adams² and John A H Wass¹. *European Journal of Endocrinology* (1999) 140 383–389
6. Ciccarella E, Ghigo E, Miola C, Gandini G, Muller EE & Carmanni F. Long-term follow-up of 'cured' prolactinoma patients after successful adenomectomy. *Clinical Endocrinology* 1990 35 583– 592.
7. Soule SG, Farhi J, Conway GS, Jacobs HS & Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clinical Endocrinology* 1996 44 711–716.
8. Grossman R, et al. Complications and death among elderly patients undergoing pituitary tumor surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 10.1111/j.1365-2265.2010.03813.x
9. Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:4709–4719. [PubMed: 14557445]
10. Risks of pituitary surgery in the elderly Pamela U. Freda and Jeffrey N. Bruce. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 November; 6(11): 606–608. doi:10.1038/nrendo.2010.170.

YAŞLILIKTA ORTAYA ÇIKAN ERKEK HIPOGONADİZMLİ HASTANIN YÖNETİMİ

Giriş

Geç gelişen erkek hipogonadizmi (EH); normal pubertal gelişim ve normal sekonder seks karakterlerine sahip erkeklerin ileri yaşta düşük testosteron, yaşa bağlı morbiditeler ve genel sağlık durumu bozukluğunun da eşlik ettiği klinik ve biyokimyasal bulguların bir arada olduğu bir sendromdur. Klinik önemi giderek artmakla birlikte, genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir. Semptomları genelde silik olduğundan tanısı konulamayan ve dolayısıyla tedavi almayan geç başlangıçlı EH'li hastalar bulunmaktadır.

Tanı ve Klinik

Geç ortaya çıkan EH tanısını koyabilmek için azalmış libido, impotans, konsantrasyon bozukluğu, sabah ereksiyon sıklığında azalma gibi testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulguların olması gerekir. Geç ortaya çıkan EH şüphesi olan hastaların fizik muayenelerinde vücuttaki kıl miktarı ve dağılımı mutlaka değerlendirilmelidir. İnsülin direnci ile birliktelik gösteren akantozis nigrikans varlığı, meme büyümesi ve derecesi, testis boyu ve kıvamı, skrotumun yapısı ve penis boyu değerlendirilmelidir. Prostat muayenesi yapılmalı ve yaşlı hastalarda prostat büyümesinin düşük testosteron dışında yaşa bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Testosteron eksikliğine bağlı olarak boy kısalması, kas kitlesinde ve kuvvetinde azalma, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ miktarında özellikle abdominal yağlanmada artış olacağı için hastaların boy, kilo, VKİ ve bel çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Erkek hipogonadizm tanısı için kullanılan tarama anketlerinin duyarlılığı yüksek iken özgüllüğü düşüktür. Özellikle "Aging Males Symptoms Scale" (AMS) anketi testosteron replasman tedavisine klinik yanıtı takip etmek amaçlı kullanılmaktadır.

Aşağıdaki semptomlara sahip hastalarda geç ortaya çıkan EH'den şüphelenilmelidir;

- Cinsel istekte azalma
- Sabah ereksiyonunda azalma
- Eretil disfonksiyon
- Depresif duygu-durum ve yorgunluk
- Kognitif bozulma
- Akantozis nigrikans
- İnsülin direnci
- Obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet
- Kas kitle ve kuvvetinde azalma
- Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz
- Vitamin D eksikliği
- Glukokortikoid ve opioid kullanımı

Ayrıca benign prostat hipertrofisi (BPH) ve alt üriner sistem semptomları olan yaşlı obez hastalarda geç ortaya çıkan EH akla gelmelidir. Tanının doğrulanması için bu semptomları olan hastaların mutlaka serumda düşük testosteron düzeylerinin tespiti ile desteklenmesi gerekmektedir.

Tanı
Erken yaşta normal pubertal gelişim ve normal sekonder seks karakterleri
İleri yaşta testosteron eksikliği gösteren semptom ve bulgular
Azalmış sabah ereksiyonu ve seksüel düşünce, erektil disfonksiyon

Laboratuvar

Hipogonadizm tanısı konabilmesi için öncelikle serum total testosteron (TT) düzeyi ölçülmelidir. TT ölçümü için immunoassay (IA) metodu, mass spektrometri (steroid ölçümü için altın standart), Modular E170 electroimmunassay, gas kromatografi metodları kullanılabilir. Bu metodların hepsinin birbirine üstünlükleri ve dezavantajları bulunmaktadır. Endokrin klavuzları, bu yöntemlerden herhangi birinin kullanılabilceğini, TT ölçümlerinin mutlaka sabah aç karna ve iki defa tekrarlanmasını önermektedir. TT ölçümü, serum testosteron düzeyinin en yüksek olduğu saat 07.00 ile 11.00 arasında yapılmalıdır. Genellikle testosteron eksikliği tanısı koymak için TT düzeyinin yeterli olduğuna ilişkin yeterli konsensusa varılamadığı gibi testosteron eksikliği için belirlenmiş TT düzeyi için alt limit de bulunmamaktadır. Ancak TT düzeyi $>12\text{nmol/L}$ (346 ng/dL) olan hastalarda hipogonadizm olmadığı söylenebilir. Primer ve sekonder hipogonadizm ayırımının yapılabilmesi için serum LH düzeyi bakılmalıdır. Sekonder hipogonadizm nedeni olarak hipofizer tümör düşünülen hastalarda serum prolaktin düzeyleri ölçülmelidir. TT düzeyi $>8\text{ nmol/L}$ ve $<12\text{ nmol/L}$ ve beraberinde hipogonadizm semptomları olan hastalar testosteron replasman tedavisi için değerlendirilmelidir. Yaşlı, hipogonadizm semptomları olan özellikle obez erkeklerde TT düzeyleri belirgin olarak diagnostik değilse serbest testosteron ölçümleri yapılmalıdır. Serbest testosteronun doğru metod (equilibrium dialysis) ile ölçülmesi gerekmektedir. Alternatif olarak serum steroid bağlayıcı globulin ve albümin kullanılarak Vermeulen formülü ile (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) serbest testosteron hesaplanabilir. Hesaplanan serbest testosteron ölçümü 225 pmol/L (65 pg/mL) altında ve beraberinde en az bir tane geç ortaya çıkan EH bulguları eşlik ediyorsa replasman tedavisi için kuvvetli bir kanıt olabilir.

Ayrırcı Tanı ve Etiyoloji

Geç ortaya çıkan EH tanısını koyarken ölçülen serum total testosteron düzeyi düşüklüğüne geçici olarak pek çok akut hastalıkta da rastlanıldığı için mutlaka dikkatli klinik inceleme ve tekrarlayan ölçümlerle tanı doğrulanmalıdır. Tip 2 DM, tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), romatoid artrit, renal hastalıklar, HIV, obezite, metabolik sendrom, stres, hemokromatozis geç başlangıçlı EH için risk faktörleri olabilecek kronik hastalıklar olduğundan bu durumların varlığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Vitamin D eksikliği de hipogonadizm patogeneğinde rol almaktadır. Ayrıca TT seviyeleri depresif erkeklerde depresif olmayanlara göre belirgin olarak düşük tespit edilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli, ciddi depresyonu olanlarda TT düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Antiinflamatuvar tedavide yaygın olarak kullanılan glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımlarında hipogonadizm görülmektedir. Morfin ve ayrıca statinlerin de TT düzeylerini düşürdükleri pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Ayrııcı Tanı	
Tip 2 DM	Hemokromatozis
Tiroid fonksiyon bozukluğu	KOAH
Hiperprolaktinemi	Vitamin D eksikliği
Obezite, metabolik sendrom	Depresyon
Romatoid Artrit	Glukokortikoidler
HIV	Bazı ilaçlar (morfin, statin)
Renal hastalıklar	

Tedavi ve Takip

Geç ortaya çıkan EH yönetiminde iki tür müdahale olabilir. Bunlardan birincisi fizik aktivite ve kilo vermeye yönelik yaşam tarzı değişikliği diğeri ise medikal tedavidir. Tedavinin gerekliliği hipogonadizmin tipine ve fertilite ihtiyacına göre planlanmalıdır. Tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve obezitesi olan hipogonadizmlı hastalar mutlaka yaşam tarzı değişikliği için cesaretlendirilmelidir. Geç ortaya çıkan EH medikal tedavisini planlarken problem primer testiküler yetersizliğe bağlı ise testiküler hasar geri döndürülemeyeceği için sadece testosteron yerine koyma tedavisi önerilir. Sekonder hipogonadotropik hipogonadizm (HH) söz konusu ise seçim fertilite ihtiyacına göre yapılmalıdır. Amaç fertilite ise gonadotropin veya pulsatif GnRH tedavisi uygulanmalıdır.

Anti östrojen ajanlar hipotalamus ve hipofizde östrojen etkisini bloklayarak özellikle obezite ilişkili HH olan erkeklerde testosteron düzeyini artırıcı ve endojen testosteron düzeyini koruyucu etkisi ile hem testiküler volumu hem de spermatogenezi artırır. Fertilite gerekmediği zaman tedavide testosteron replasman tedavisi (TRT) önerilmektedir.

Tedavide kullanılan ilaçlar:

Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon ve Kiss1 analogları;

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları puberte indükleyici ve fertilite sağlanması amacıyla hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Fakat geç ortaya çıkan EH hastalarında sistematik olarak kullanımı yoktur. Yeni bir ajan olan peptid yapılı TAK-683'ün faz 1 çalışmaları devam etmektedir. TAK-683 potent Kiss-1 (kisspeptin-54) den türetilen peptid yapılı reseptör (GPR54) agonistidir. GnRH, LH ve FSH üzerine uyarıcı bir etkisi vardır.

Gonadotropin;

Fertilite isteyen hastaların tedavisinde tercih edilir. İlk olarak β -hCG ile başlanıp gerektiğinde FSH ile devam edilir. Mevcut kanıtların gösterdiği kadarıyla hipogonadotropik hipogonadizmde (HH) hastaların yarısında fertilite sağlanabilmektedir.

Antiöstrojenler;

Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM), farklı östrojen hedef dokularına karşı hem agonist hem de antagonist etkinlikleri olabilen ajanlardır. Gonadotropin salınımını regüle eden

hipotaloma-hipofizer merkezde östrojen reseptörüne karşı antagonistik etkileri mevcuttur. SERM'ler kandaki FSH ve LH düzeylerini artırarak hem spermatogenezi hem de steroidogenezi artırır. SERM'ler özellikle östrojen etkisinin patogeneizde rol oynadığı obez ve metabolik sendromu olan HH'de tercih edilmelidir.

Testosteron Tedavisi;

Testosteron (T) replasman tedavisi için kullanılabilen pek çok T preparat formu bulunmaktadır. Bunlar oral, bukkal, intramusküler, subkutanöz, transdermal uygulamalar şeklinde olabilir. Oral veya parenteral yolla alındığında hızlı bir şekilde hepatik veya periferik metabolizmaya uğrar. Oral alım sonrası olan 17α alkalizasyon hızlı hepatik katabolizmaya engel olur fakat bu form oldukça hepatotoksik olduğu için artık pek tavsiye edilmemektedir.

Oral Testosteron Preparatları

17α alkalize preparatlardaki metabolik sorunlar nedeniyle tek önerilen oral T preparatı T-undecanoate (TU)'dır. TU karaciğere uğramadan lenfatik yolla sistemik dolaşıma katılmaktadır.

Transbukkal Testosteron Preparatları

Oral TRT uygulamanın başka bir şekli mukozaya yapışan yavaş salınımlı bukkal-T-tablet (Striant SR) dir. Diş etine günde iki defa uygulanır. Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivit oluşabilir.

Transdermal Testosteron Preparatları

Transdermal uygulamanın yapışkan skoratal deri yamaları, jel, solüsyon uygulamaları şeklinde değişik varyantları olabilir. Avrupa ve Amerika'da en çok kullanılan preparatlardır. İstenilen zamanda çıkarılabilir ve doz titrasyonu kolaydır. Başlangıç dozu % 1-2 hidroalkolik renksiz T jel, 5 g/gün şeklindedir. Dezavantajı partnere geçme olasılığı ve ciltte yaratabileceği irritasyondur.

Enjektable Testosteron Preparatları

Yağda depolanan 17β -hidroksil esterleri formu enjektable uygulanan şeklidir. Oldukça etkili bir testosteron düzeyi sağlar. Pik serum T düzeylerine 72 saatte ulaşılır. Steroid ve androjen yanıtına göre 7-21 günde bir uygulanır. Bu preparatların dezavantajı sirkadiyen T salınımı eksikliği sonucu uygulamanın 2-3. gününde supra fizyolojik düzeyde T olması ve bunu izleyen haftalarda hipogonadal düzeylerin altına inmesidir. Bu testosteronun aşırı salınımı özellikle yaşlı hastalarda polisitemi gibi tehlikeli yan etkilere neden olabilir. T-undecanoate (TU) isimli yeni uzun salınımlı enjektable T preparatı ile bu problemler çok daha az sıklıktadır.

Pellet implantı Testosterone Preparatları

Başka bir uzun ömürlü preparat da pellet implantasyonudur. Kalça veya karın cilt altı yağ dokusu içine yerleştirilir. Bir çalışmada 3-6 ay süre ile sabit testosteron düzeylerini sağladığı gösterilmiştir. İnvaziv bir uygulamadır ve enfeksiyon riski var.

Testosteron replasman tedavisinin takibi ve riskleri:

- Testosteron tedavisi alan hastanın önce 3-6 aylık aralıklarla daha sonra yıllık takibi önerilir.
- Hedef testosteron düzeyinin sağlıklı erişkin erkeklerde TT düzeylerinin alt limitinde (280–300 ng/dl [9,7–10,4nmol/l]) tutulması önerilmektedir. Fakat bu düzey yaşlı erkeklerde testosteron klirensinin %20 azalmayla karakterize olmasından dolayı 200 veya 300 ng/ml'dir.
- Biyokimyasal değerlendirme; PSA, hematokriti içermeli ve metabolik parametrelerden glukoz ve lipid profili bakılmalıdır. Yeni T preparatları ile karaciğer fonksiyonu değerlendirilmesine gerek yoktur.
- Testosteron tedavisinin yaşlı hastalarda eritropoeze olan etkisi daha belirgindir. Hematokrit için 3-6 ayda bir ve sonrasında yıllık takip yapılmalıdır. Eritrositoz yaşlılarda inme ve trombo-embolik olayları artırmaktadır.
- Her vizitte dijital rektal muayeneyi içeren klinik ve androlojik değerlendirme yapılmalıdır.
- Prostat kanseri taraması :
 - o Klinik şüphe varlığında muayenede ele gelen nodül varlığında yapılmalıdır.
 - o PSA>0,6 ng/ml üzerinde ise rektal tuşe yapılır ve PSA 3-6. ayda tekrarlanır. Daha sonra prostat kanser tarama klavuzuna göre davranılır.
 - o TRT tedavisi başlangıcından 12 ay içinde PSA da >1,4 ng/ml artış olduğunda,
 - o Bunlara ek olarak prostat kanseri risk faktörleri varsa yapılmalıdır.
- Bening prostat hipertrofisi açısından ciddi üriner obstrüksiyon semptomları olanlara dikkat edilmelidir. Prostat kanseri öyküsü olanlarda testosteron tedavisi kontrendikedir. Ancak T replasman çalışmalarında genel popülasyona göre prostat kanseri riskinde artış gösterilememiştir.
- TRT; tedavi edilmemiş obstruktif uyku apnesi olan, ciddi KKY olan hastalarda kötüleşmeye neden olabilir.
- Kemik mineral dansite ölçümü osteoporozu veya küçük travma fraktürü olan hastalarda tedavinin 1-2. yılında yapılır.
- TRT aynı zamanda kas kütle ve kuvvetini artırarak düşme riskini azaltıp fraktür riskini minimize eder.
- TRT ile vücut kompozisyonu düzelir. Vücut yağ miktarı azalır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinde iyileşme tespit edilmiştir.
- Kardiovasküler risk: Daha önceleri yapılan metaanalizlerde testosteron tedavisinin kardiovasküler etkileri için relatif risk (RR) azalması 0.91 olup kardiovasküler mortalite üzerine anlamlı etki tespit edilememesine rağmen, " Testosterone in Older Men with Sarcopenia" çalışması KV yan etki nedeniyle erken durdurulmuştur. 55.593 erkeğin katıldığı retrospektif kohort bir çalışmada testosteron başladıktan sonraki 3 ayda artmış miyokard enfarktüsü saptanmıştır. Özellikle 65 yaş üzeri erkeklerde belirgin olup, RR 2.19 olarak hesaplanmıştı. Bu çalışmaların ışığında FDA, geç ortaya çıkan EH'da testosteron tedavisinin kontrollü uzun dönem kardiovasküler sonuçları içeren çalışmaları olmadığını öne süren görüşünü bildirdi. Bunun güvenlik bilgisi olarak testosteron preparatlarına ilave edilmesi istendi.

Tablo. Geç Ortaya Çıkan Erkek Hipogonadizm Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İlaç	Doz	Etki	Yan etki
GnRH Analogları (Gonal F 300-450-900 IU* Elonva 100-150 IU* Merional 75-100 IU* Menegon 75 IU*, Menopur 75 IU*)	sc uygulama	Hipotaloma-hipofizer aksda en iyi fizyolojik salınım	Pahalı İnvaziv GNRH mutasyonu olanda efektif değil
Rekombinat HCG (Pregnyl 1500-5000 IU* Choragon 5000 IU* Choriomon 2000-5000 IU*)	1000-2000 IU 3/hafta	FSH ile ilişkili değil GNRH mutasyonu olanda etkili	Pahalı
Koryonik gonodotropin Alfa Ovitrelle 250 mcg*	250 mcg 2/hafta başlama dozu	HCG ile aynı etki	Bulantı, kusma, lokal reaksiyonlar
Testosteron preparatları			
Oral testosteron (Virigen testocaps 40 ng, Afro 25 mg)	Tek formu var. Testosteron Undecanote. Yemeklerle birlikte günde 2-3 kez 40-80 mg kullanılır.		
Buccal Testosteron tablet (Striant 30 mg)	30 mg kontrollü salınım tab günde 2 kez kullanılır.	Yavaş salınımlıdır	Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivitis
Transdermal Testosteron Patch ve jel (Androderm 4mg/gün, Testogel saşe*)	1 veya 2 patch, 5-10 mg T her gün uygulanır.		Partnere geçme olasılığı ve cilt irritasyonu
Enjektabl testosteron (Sustanon 250 mg* Nebido 250 mg*)	7-21 günde bir uygulanır. 3 ayda bir yapılır.	Oldukça etkili. Pik düzeye 72 saatte ulaşır	Sirkadyen testosteron salınım eksikliği, polistemi
Pellet implantı	3-6 pellet sc uygulanır. Kalça, karın, cilt altı yağ dokusuna yerleştirilir.	Uzun ömürlü. Serum T 1. ayda pik yapar ve 3-6 ayda normal aralığa iner.	İnvaziv bir uygulama. Enfeksiyon riski.

*Türkiye'de bulunan preparatlar.

TEMD Önerileri

- Geç ortaya çıkan erkek hipogonadizmi şüphesi olan hastalar mutlaka ayırıcı tanı açısından olası sebeplere yönelik tetkik edilmelidir.
- Hastalar tetkik edilirken mutlaka total testosteron ölçümleri sabah 07.00-11.00 saatleri arasında yapılmalıdır.
- Tanı konularak tedavi başlanan hastalara olası yan etkiler anlatılmalı ve hastalar rutin takip ve kontrolleri için periyodik olarak çağrılmalıdır.

Kaynaklar

1. Trinick TR, Feneley MR, Welford H, Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *Aging Male* 2011;14:10–15.
2. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV, et al. The “Aging Males Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male* 2012;15:253–7.
3. Brunton SA, Sadovsky R. Late onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J FamPract* 2010;59:1–8.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–59.
5. Kaplan SA, O'Neill E, Lowe RS, et al. Testosterone in aging men with benign prostatic hyperplasia: data from the Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS). *Aging Male* 2013;16:48–51.
6. Bruno Lunenfeld, George Mskhalaya, Svetlana Kalinchenko, Yulia Tishova: Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male*, 2013; 16(4): 143–15.
7. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. The EMAS Study Group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:77–85.
8. Ekrem Kara, Özlem Çelik, Ateş Kadioğlu, Pınar Kadioğlu. Late-Onset Hypogonadism in Male Patients Over 60 Years of Age with Metabolic Syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism* 17.2 (2013).
9. Schooling CM, AuYeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.
10. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405–13.
11. G. Corona, MD, PhD, Endocrinologist, G. Rastrelli, MD, PhD, Endocrinologist, M. Maggi, MD, PhD, Endocrinologist. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27: 557–579
12. Huhtaniemi I & Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Urology* 2011; 8: 335–344.
13. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2012; 17: 239–259.
14. Matsui H, Takatsu Y, Tanaka A et al. Potent and efficient testosterone suppression by chronic administration of novel metastin analogues, TAK-448 and TAK-683, in male rats. *European Journal of Cancer Supplements* 2012; 8: 66 Abstract 251.
15. Saad F, Aversa A, Isidori AM et al. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Current Diabetes Reviews* 2012; 8: 131–143.
16. McCullough AR, Khera M, Goldstein I et al. A multi-institutional observational study of testosterone level after testosterone pellet (Testopel) insertion. *Journal of Sexual Medicine* 2012; 9: 594–601.
17. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602–12.

ADRENAL İNSİDENTALOMA'NIN YAŞLILIKTA TAKİBİ

Bilindiği gibi “**adrenal insidentaloma**” adrenal kitle şüphesi ile yapılmayan görüntülemeye tesbit edilen adrenal kitlelere verilen isimdir. Araştırmacıların büyük bölümü >1 cm olan adrenal kitleler olarak düşünürler. Adrenal insidentalomaların çok büyük kısmı nonfonksiyone benign lezyonlardır (adenom, myelolipom). Bu adrenal kitlelerin büyük bölümü cerrahi tedavi gerektirmez (≤ 4 cm).

Adrenal insidentaloma insidansı yaşla aşıkâr değişkenlik gösterir. Adrenal nodüllerin yaş ile arttığı bilinmektedir. 40 yaş altındaki bireylerde, genç erişkin ve çocuklarda adrenal nodüllere daha az rastlanır. Otopsi çalışmalarında %2 civarında (%1.0-8.7) olduğu bildirilmiştir. 50 yaşında %3 ve yaşlılar (70 yaş üzeri) da %10'a kadar arttığı bildirilmektedir. Adrenal insidentalomalı hastaların büyük bölümü 50-70 yaşları arasındadır (1,2).

Adrenal insidentaloma bulgusu, arteriosklerotik hastalığın lokal iskemik hasarına cevap olarak kompanseuar bir büyümeyi sunabilir (2). Adrenal insidentalomalara, modern teknolojinin bir hastalığı olarak ve bir halk sağlığı problemi olarak bakılabilir. Sağ adrenal glandda ve kadınlarda daha sık görülürler. %10-15 bilateraldirler ve %5-7'si sessiz feokromositomadır (2).

Benign adrenal insidentalomalı hastaların takibinde malign transformasyon için ve/veya aşıkâr hormon aşırılığı (Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm) gelişimi için takip gereklidir.

Adrenal insidentalomalarda otonom kortizol sekresyonunun değerlendirilmesi:

Hastalar, kortizol supresyonuna göre 3 alt grupta değerlendirilmiş (normal, ara, aşıkâr) (1):

1 mg deksametazon sonrası kortizol $<1.8 \mu\text{g/dl}$

1 mg deksametazon sonrası kortizol $1.8 - 5 \mu\text{g/dl}$

1 mg deksametazon sonrası kortizol $>5 \mu\text{g/dl}$

Takipte biyokimyasal profilde değişiklik: 3, 6.9, 7.5 yıl ortalama takipte aşıkâr Cushing sendromu gelişen hasta bulunmamıştır (1).

Değerlendirilen 12 çalışmada, Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve hipertansiyon (HT) riski, takip edilen 3 çalışmada, 1 mg deksametazon testi ile yetersiz kortizol supresyonlularda artmıştır, bir başka izlenen küçük bir çalışmada her iki hastalıkta da artış yoktur. İki çalışmada kardiyovasküler olay insidansı daha yüksek bulunurken, iki çalışmada mortalite riski artmıştı. Dört çalışmada da vertebral kırık riskinin yükseldiği bildirilmiştir (1).

Otonom kortizol sekresyonlu hastalarda cerrahi ve konservatif tedavi karşılaştırması, (n=23 cerrahi, n=22 konservatif hasta), 7.7 yıl takipte sadece hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi de düzeltilmeler vardır.

Tip 2 diyabetli hastaların %25'i, cerrahi sonrası düzelmiş glisemik kontrole sahiptir. Cerrahi sonrası glukoz seviyelerinde %10-48 düzelme bildirilmiştir. Konservatif grupta hastaların hiçbiri düzelmemiştir.

Benign görünümlü adrenal insidentalomaların doğal seyri (malignite veya hormon aşırılığı gelişimi riski): 14 çalışma (1410 hastayı içeren) ve ek 10 kohort çalışması (1980-2008 arası) 20 den fazla bildirdi ve 10 çalışma (1131 hasta, 2005-2014 arası)

Sonuçlar: malignite gelişme riski %0.2'dir. 2 kohort çalışmasında malignansi nin biri non-Hodgkin lenfoma, diğeri renal kanser metastazıdır. Benign insidentalomaların malign transformasyonu bildirilmemiştir.

Klinik olarak aşikar hormon fazlalığının gelişimi, nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastaların %0-11 inde oluşabilir. Klinik aşikar Cushing sendromu gelişme riski çok düşüktür (%0.3). feokromositoma riski %0 - 2, primer hiperaldosteronizm riski %0.2 dir.

Adrenal insidentalomalar; bir radyolog, bir endokrinolog ve adrenal tümörlerde tecrübeli bir cerrah tan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve izlenmelidirler.

Malignite riskinin değerlendirilmesi: Başlangıçta adrenal kitlenin benign veya malign olduğunun tesbit edilmesi önerilir.

Tüm adrenal insidentalomalara, kitle homojen, lipid zengin ve böylece benign olup olmadığına belirlenmesi için görüntüleme yapılması önerilir. Bu amaçla non-kontrast CT önerilir. Eğer non-kontrast CT benign bir adrenal kitle ile uyumluysa (≤ 10 HU, homojen ve < 4 cm) ayrıca görüntüleme gerekmez. Eğer adrenal kitle non-kontrast CT'de belirsizse ve hormonal değerlendirme sonuçları anlamlı hormon aşırılığı göstermezse, üç seçenek düşünülmelidir; başka bir modaliteyle derhal ek görüntüleme, veya 6-12 ayda ara görüntüleme (non-kontrast CT veya MRI) veya cerrahi. Eğer lezyon > 20 den fazla büyürse (ek olarak, en büyük tümör çapında en az 5 mm artış ile birlikte) şüpheli olarak düşünülmelidir (1).

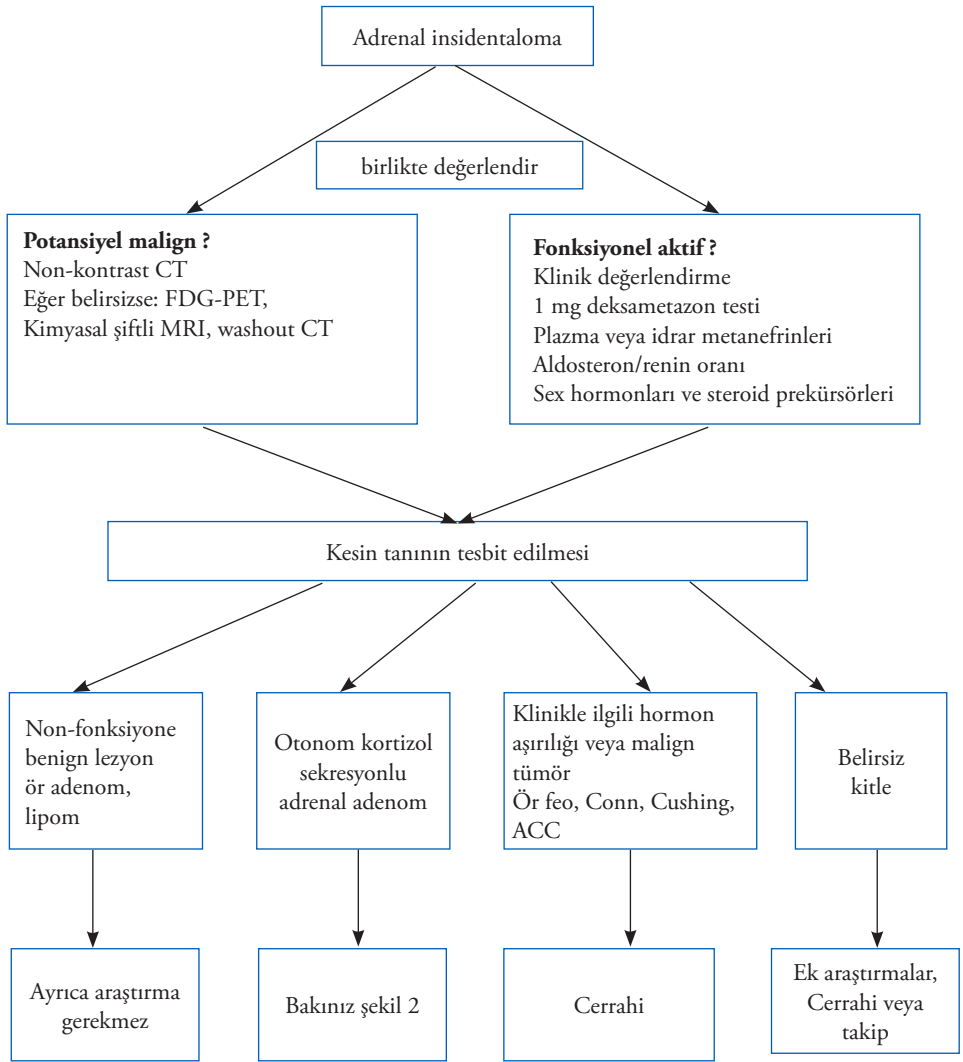
Bir extra adrenal malignite öyküsü olmadan, adrenal kiteli hastaların tanısında adrenal biyopsi kullanımı önerilmemektedir (1).

Hormon fazlalığının değerlendirilmesi: Adrenal insidentalomalı her hastanın, adrenal hormon aşırılığının (Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm ve feokromositoma için) semptom ve bulguları için fizik muayene dahil dikkatli değerlendirilmesi önerilir (Şekil 1) (3,4).

Kortizol aşırılığını dışlamak için adrenal insidentalomalı tüm hastalara, 1 mg deksametazon supresyon testi yapılması önerilir. Tanısal kriter olarak, otonom kortizol sekresyonunun dışlanması için deksametazon sonrası kortizol ≤ 1.8 $\mu\text{g/dl}$ değeri önerilir.

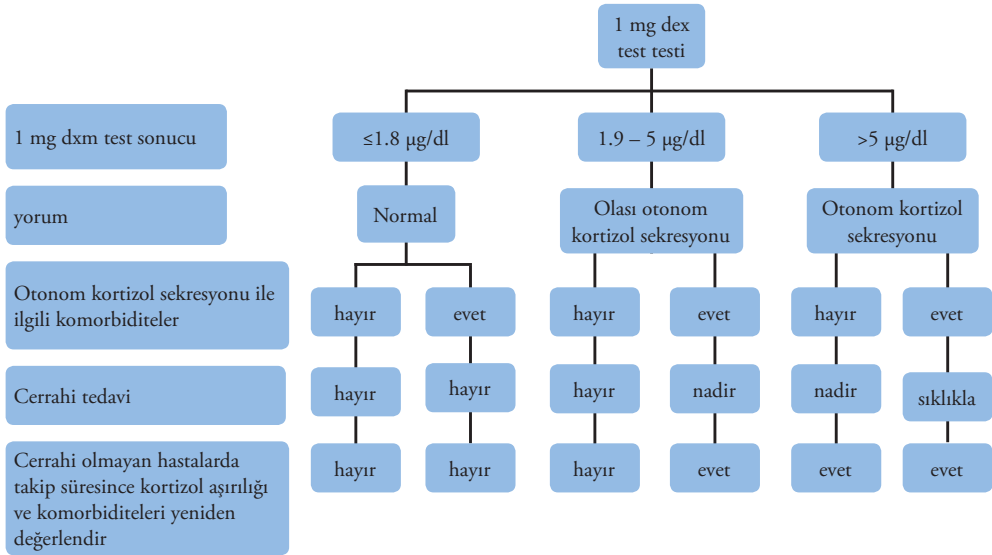
1.9 – 5.0 $\mu\text{g/dl}$ deksametazon sonrası serum kortizol seviyeleri “olası otonom kortizol sekresyonu” olarak ve deksametazon sonrası > 5.0 $\mu\text{g/dl}$ kortizol seviyeleri “otonom kortizol sekresyonu” olarak düşünülmelidir (1) (Şekil 2).

Klinik tedavi için; kortizol ile ilgili ko-morbiditelerin varlığı ve hastanın yaşı büyük öneme sahiptir. Olası otonom kortizol sekresyonlu ve ko-morbiditeli hastalarda 3-12 ay sonra deksametazon testinin



Şekil 1. Adrenal insidentalomalı hastaların yönetimi

tekrarı ve bazal sabah plazma ACTH ölçümü önerilir. Otonom kortizol sekresyonlu hastalarda ek, 24 saat idrar serbest kortizol ve/veya gece tükürük kortizolü önerilir. Otonom kortizol sekresyonunun, aşikar Cushing sendromunun gelişimi için yüksek riskli bir durum olduğu düşünülmez. Hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus ve bu hastalıkların uygun tedavisi için, otonom kortizol sekresyonlu veya olası otonom kortizol sekresyonlu hastaların taranması önerilir. Bu hastalarda kardiyovasküler risk de artmıştır. Otonom kortizol sekresyonlu hastaların asemptomatik vertebral kırıklar ve uygun tedavisi için taranması önerilir. Bu hastalarda DXA ile kemik mineral dansitesi değerlendirmesi için konsensus oluşmamıştır. Eğer osteoporoz varsa aktif tedavi düşünülmelidir (1).



Şekil 2. Adrenal insidentalomalı hastalarda otonom kortizol sekresyonunun değerlendirilmesi ve tedavisi

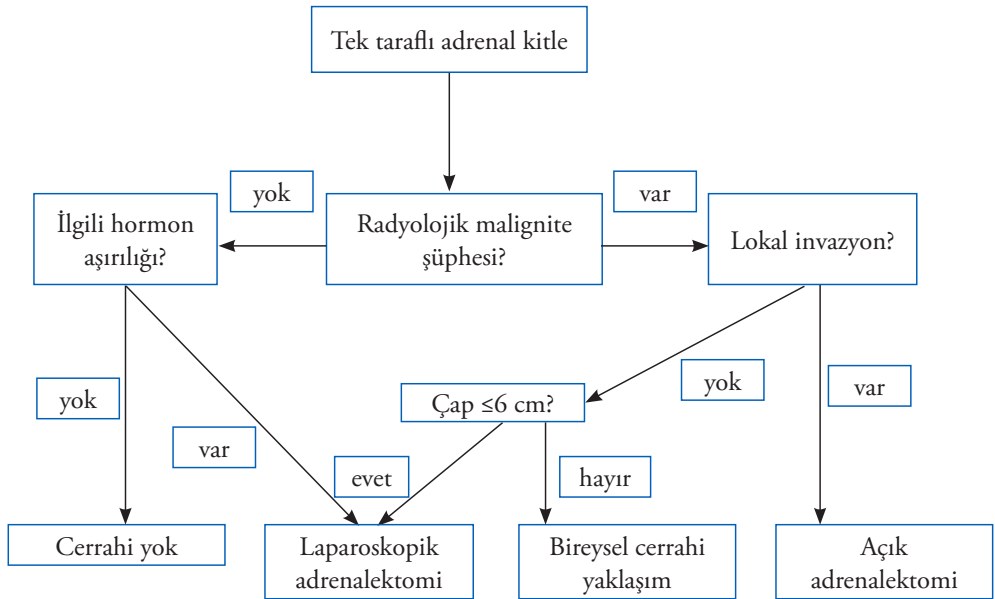
Adrenal cerrahisi için, kortizol aşırılığı ile ilgili ko-morbiditeli ve benign adrenal adenoma bağlı otonom kortizol sekresyonlu bireyin yaşı, kortizol aşırılığı derecesi, genel sağlık durumu, komorbiditeler ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır (1). Cerrahi düşünülen tüm hastalarda, kortizol aşırılığının ACTH bağımsızlığı doğrulanmalıdır (1).

Deksametazon testi sonrası kortizol >5 µg/dl ve kortizol aşırılığı ile ilgili en az iki komorbiditye (T2DM, HT, obezite, osteoporoz) nin varlığı ve onların en az biri, medikal önlemlerle kötü kontrollü ise cerrahi endikasyonu vardır. Bazı otörler, olası otonom kortizol sekresyonlu genç ve daha az komorbiditeli hastalarda cerrahi tedavi ağırlıklı düşünülmektedirler (1,3).

Plazma free metanefrinleri veya idrar fraksiyone metanefrinleriyle feokromositomanın dışlanması önerilir. Birlikte HT veya açıklanamayan hipokalemili hastalarda, primer hiperaldosteronizmi dışlamak için aldosteron / renin oranının kullanılması önerilir.

Cerrahi tedavi

Klinik olarak anlamlı hormon aşırılığı olan unilateral adrenal tümörler için adrenalectomi önerilir. Asemptomatik nonfonksiyone unilateral adrenal kiteli ve görüntülemeye benign özellikli hastalarda cerrahi önerilmez (≤ 4 cm) (1,5). Boyutu ≤ 6 cm, fakat malignansi nin şüpheli radyolojik bulguları olan, lokal invazyon delili olmayan, unilateral adrenal kiteli hastalarda laparoskopik adrenalectomi önerilir. Malignansi nin şüpheli radyolojik bulguları olan ve lokal invazyonlu unilateral adrenal kitelerde açık adrenalectomi önerilir. Yukarıdaki kriterlerin birine uymayan hastalarda bireysel yaklaşım önerilir (Şekil 3). Adrenal bir tümör için cerrahi tedavi yapılan tüm hastalarda, olası otonom kortizol sekresyonu veya otonom kortizol sekresyonu delili bulunuyorsa major stres dozlarında perioperatif glukokortikoid tedavisi verilmesi önerilir (1).



Şekil 3. Cerrahi için düşünülen adrenal kitlelerin tedavisi

Başlangıç değerlendirmesi sonrası, cerrahi yapılmayan hastaların takibi

Görüntüleme çalışmalarında, aşikar benign özellikli, <4 cm adrenal kitleli hastada takip süresince ayrıca görüntüleme önerilmez (1). 2300 hastayı içeren takip çalışmalarında, adrenal insidentomalarda adrenal malignite oluşumu bildirimi yoktur (1). Bazı otörlere göre; >4 cm lezyonlarda, 6-12 ay sonra bir takip görüntülemesi (nonkontrast CT veya MRI) düşünülebilir.

Cerrahi olmayan, görüntüleme ile natürü belirlenmemiş adrenal kitleli hastalarda başlangıç değerlendirmesini takiben, 6-12 ay sonra tekrar bir nonkontrast CT veya MRI, anlamlı büyümeyi dışlamak için önerilir. Eğer lezyon bu peryotta % 20 den fazla büyürse (ek olarak maksimum çap en az 5 mm üzerinde artarsa) cerrahi rezeksiyon önerilir. Bu eşik altında büyüme varsa 6-12 ay sonra ek bir görüntüleme tekrar yapılabilir.

Endokrin aktivitenin yeni klinik delilleri olmaksızın veya komorbiditelerin (T2DM, HT) kötüleşmesi olmadan başlangıç değerlendirmesinde; normal hormonal durumlu hastalarda, tekrar hormonal değerlendirme önerilmez (1).

Otonom kortizol sekresyonu, nonfonksiyone adrenal insidentomalı hastaların %0-11'inde oluşabilir. Klinik olarak aşikar Cushing sendromu riski çok düşüktür (1,3).

Aşikar Cushing sendromunun işaretleri olmaksızın, otonom kortizol sekresyonlu hastalarda, kortizol aşırılığı ile ilgili komorbiditelerin ve kortizol aşırılığının yeniden yıllık klinik değerlendirmesi önerilir. Bu değerlendirmenin sonucuna dayalı olarak, cerrahi tedavinin potansiyel yararı düşünülmelidir (1).

Otonom kortizol sekresyonunun çeşitli komorbiditelerle birlikte olan bir durum olduğu düşünülmektedir. Böylece, otonom kortizol sekresyonlu hastalarda ve hem olası otonom kortizol sekresyonlu hastalarda ve hemde potansiyel komorbiditeli (başlangıç kararı cerrahi olmayan) hastalarda yıllık klinik takip önerilir (1,4,6). Takip sırasında herhangi bir zamanda bu durumların varlığı veya kötüleşmesi, derhal hormonal yeniden değerlendirmeyi gerektirir. Takipte ilgili değişiklik olmayan hastalarda 2-4 yıldan sonra bir endokrinolog tarafından takip gerekliliği yoktur (1).

Adrenal insidentalomanın optimal tanı, tedavi ve takibi bugün hala tartışmalıdır (2). Takip için, uygun metodoloji üzerine görüş birliği yoktur. En sık önerilen, tipik olarak ilk iki yılda yapılan 1-3 radyolojik değerlendirme ile dört yıla kadar yıllık yapılan klinik ve hormonal kontroldür (7).

TEMD Önerileri

- Sürenal insidentalomaların benign olanların maligniteye dönüştüğüne dair bir bilgi yoktur.
- 6 ile 12 ayda bir çekilen CT veya MR'da 5 mm ya da %20'den fazla büyüme durumunda operasyon düşünülmelidir

Kaynaklar

1. Fassnacht M, Arit W, Bancos I, et al. management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practise Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal tumors. European Society of Endocrinology, 2016; www.eje.online.org DOI: 10.1530/EJE-16-0467
2. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Best Practise & Research Clinical Endocrinology & metabolism, 2012; 26: 405-419
3. Baltzer P, Clauser P, Klatter T, et al. Work-up of the Incidental Adrenal Mass. European Urology Focus 1, 2016; 217-222
4. Zeiger MA, Thompson GB, Hamrahian HA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. Endocrine Practise, 2009; 15 (Suppl 1): 1-20
5. Terzola M, Bovio S, Reimondo G. Management of adrenal incidentaloma. Best Practise & Research Clinical Endocrinology & metabolism, 2009;23: 233-243
6. Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 4106-4113
7. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. Can Urol Assoc. J, 2011;5 (4): 241-247

İLERİ YAŞLAR VE OBEZİTE

Tanım

Obezite vücutta yağ oranlarının artmasıdır. Sağlıklı bireylerde normal vücut yağ oranı erkeklerde %20-25, Kadınlarda ise %25-30 arasındadır.

Yaşlılarda obezite tanısı için kullanılan ölçütler

Obezite sıklıkla beden kitle indeksi (BKI) değerinin $>30\text{kg/m}^2$ olması şeklinde tanımlanır. Ancak yaşlılarda BKI yüksekliği obeziteyi tam olarak yansıtmayabilir. Yaşlılarda osteoporoza bağlı boy kısalırken, kas kitlesi azalır, yağ oranı artar ve vücut yağ dağılımı değişerek bel çevresinde daha fazla yağ birikir. Bu nedenle Bel Çevresi ölçümlerini kullanarak obeziteyi tanımlamak yaşlılar için daha uygun olabilir. Obeziteyi, bel çevresi ölçümleri ile değerlendirirken kadınlarda 90 cm, Erkeklerde 100 cm üzerindeki değerler obezite olarak kabul edilmelidir.

Epidemiyoloji

Obezite sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm yaş gruplarında, son 20 yıl içinde giderek artmış ve bir pandemi halini almıştır. Doksanlı yıllarda Türkiye'deki obezite sıklığı %18 dolaylarındayken, TURDEP çalışmasının verileri 2010 yılı itibarıyla erişkin nüfusun %37'sinin kilolu, %36'sının obez olduğunu göstermiştir. Obezite görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Avrupa ve Amerika erişkin popülasyon verilerine göre, 50-70 yaş arası kişilerde obezite sıklığı en yüksektir (Erkeklerde %32-38, Kadınlarda %41-42,5). Bu oran 70 yaşından sonra azalma gösterir.

Obezite prevalansında görülen artışın en önemli nedenleri arasında, modern yaşamla birlikte fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi sayılabilir. Ayaküstü hızlı yeme alışkanlığı ve karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme obeziteye yol açan önemli faktörlerdir. Ülkemizde karbonhidrat ağırlıklı beslenmenin daha yoğun olduğu kırsal kesimde, obezite sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Yaşlılarda obeziteye bağlı morbidite

Yaşlılarda obezite ile ilişkili risk faktörleri ve obezitenin neden olduğu hastalıklar genç popülasyondakine benzerlik gösterir. Diz ve kalça osteoartriti için en temel risk faktörü obezitedir. Ayrıca obezite kolon ve meme kanseri riskinde artışa ve kanserli hastaların prognozunda kötüleşmeye neden olur. Yaşlı ve şişman kişilerde koroner arter hastalığı ve T2DM riski de artmıştır. Yaşlılarda obezitenin fonksiyonel kapasitenin azalması fiziksel fonksiyonlarda azalma ve kas gücü kaybına neden olduğu da gösterilmiştir.

Yaşlılarda obeziteye bağlı mortalite (Obesite paradoksu)

Erişkinlerde yapılan toplum taramaları düşük ve yüksek BKİ değerlerinde mortalitenin arttığını gösterir. Yaşlılarda da düşük BKİ değerleriyle mortalite ilişkisi vardır. Ancak yüksek BKİ değerleriyle mortalite ilişkisi her çalışmada gösterilmemiştir. Bu nedenle de yaşlılarda obezitenin mortalite açısından koruyucu bir faktör olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. *Obesite paradoksu* denilen bu görüş tam olarak doğruyu yansıtmamaktadır.

Aslında yaşlılarda da BKİ ile mortalite arasındaki 'U şeklindeki' ilişki vardır. Ancak genç erişkinlerdekine göre daha yüksek BKİ değerlerinde anlamlılık kazanır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi BKİ ölçümünün yaşlılarda vücut yağ miktarı tayini için iyi bir gösterge olmamasıdır. Bu nedenle özellikle BKİ 30-35 kg/m² arasındaki değerlerde mortalite ile anlamlı ilişki gözükmemektedir. Ayrıca yaşlı ve obez kişilerde mortalite riskinin düşük gibi gözükmesini açıklayabilecek bir başka neden de obeziteye bağlı ölümlerin daha genç yaşlarda görülmüş olması ve hayatta kalanların bu olumsuz etkilere karşı dirençli olmasıdır. Son olarak sigara içme, kanser ve başka hastalıklar da sağlıklı zayıflamaya neden olarak, yaşlılardaki vücut ağırlığı ve mortalite ilişkisini karıştırabilmektedir. Sağlıksız nedenlerle kilo verip mortaliteleri artan bu kişiler nedeniyle, kilolu olanlar görece olarak sağlıklı gibi gözükmemektedir.

Yaşlılar için optimal BKİ değeri var mı?

Yaşlılarda optimal BKİ değerlerini gösteren büyük çaplı prospektif çalışmalar yapılmamıştır. Ancak BKİ ile tüm nedenlere bağlı ölüm ilişkisini araştıran farklı çalışmalarda, BKİ 24-35kg/m² arasında olan kişilerde mortalite riskinin en düşük olduğu görülmektedir. Yaşlılarda mortalite BKİ 35kg/m²'nin üzerindeki değerlerde giderek artar (Sınıf I A).

Kilo kaybının kardiyometabolik risk üzerine etkisi

Yüksek kardiyovasküler hastalık (KVH) riski olan yaşlılarda istemli olarak kilo vermek T2DM, Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler olay gelişme riskini önemli oranda azaltır (Sınıf I B). Kilo kontrolü sağlanan Diyabetli yaşlılarda kan şekeri, arteriyel kan basıncı ve LDL Kolesterol düzeyleri daha iyi regüle olur, osteoartrite bağlı yakınmalar azalır, kognitif fonksiyonlarda düzelmeler görülür. Kilo kaybı sonrası yaşlılarda fiziksel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeler görülürken, kullanılan ilaçların sayısı azalır. Bu anılan yararlarla rağmen, yaşlılarda kilo kaybı sonrası kanser insidansı, KVH'dan ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranında anlamlı bir düzelmeler gösterilmemiştir. Ayrıca istatistikler obez yaşlılarda kilo kontrolü sonrası kemik mineral yoğunluğunda bir miktar azalma olduğunu da göstermektedir. Ancak bu azalma kırık riskinde artışa neden olmaz.

Obesitesi olan yaşlının değerlendirilmesi

Obesite görülme sıklığındaki artışa paralel olarak toplumda obezite olağan bir durum gibi algılanmakta, bir başka deyişle obeziteye alışılmaktadır. Yaşlılar çoğu defa obezite nedeniyle değil obezitenin komplikasyonları ve eşlik eden kronik hastalıkları nedeniyle sağlık merkezlerine başvurlar. Bu nedenle bir yaşlının sistemik fizik muayenesi sırasında mutlaka boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümleri yapılarak kilo fazlalığı veya obezite varlığı değerlendirilmelidir. Daha sonra da kilo fazlalığı ile ilgili aşağıdaki faktörler açısından detaylı olarak sorgulanmalıdır.

Anamnezde önemli noktalar

- Mevcut hastalıklarının ve özellikle obeziteye bağlı komplikasyonlarının (T2DM, Hipertansiyon, KVH, Dislipidemi ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu vb) tespiti.
- Kullandığı ilaçlarının gözden geçirilmesi. Özellikle kilo artışına neden olacak ilaçların (Bkz Tablo 1) tespit edilerek kesilmesi veya kilo aldırıcı etkisi olmayan başka ilaçlarla değiştirilmesi yönünden değerlendirilmesi.
- Kilo alımı öyküsünün (Başlama yaşı, süresi, ailesinde ve birinci derece yakınlarında kilo fazlalığı varlığı vb.) gözden geçirilmesi.
- Beslenme alışkanlıkları ve yeme davranışı (ör: Öğün atlamak, ayak üstü hızlı yeme alışkanlığı, yüksek kalorili gıda tüketimi, alkol kullanımı, dışarıda yemek yeme alışkanlığı vb).
- Yeme bozukluğu açısından sorgulama (Tıkınırcasına yeme (Binge eating), gece yeme sendromu vb).
- Daha önceki kilo verme girişimleri (başarılı olup olmadığı), kilo kaybını teşvik eden yeni faktörler ve yeterli sosyal destek sistemi,
- Aşırı yemeyi teşvik eden sosyal faktörler (zaman kısıtlılığı, sık davetler, stres faktörleri vb.)
- Egzersiz alışkanlığının sorgulanması (sıklığı, süresi, şiddeti vb)
- Depresyon ve benzeri duygu durum bozuklukları açısından değerlendirilmelidir.
- Kilo vermek için daha önceki çabalarının ve şimdiki motivasyon düzeyinin tespiti

Tablo 1. Kilo artışına neden olan ilaçlar:

• Antipsikotikler
– Birinci kuşak: Tioridazin
– İkinci kuşak: Olanzapin, Clozapin, Risperidon
– Lityum
• Antidepresanlar
– Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin, Nortriptilin, İmipramin
– Selektif serotonin geri emilim inhibitörleri: Paroksetin
• Antiepileptikler
– Valproat, Karbamazepin, Gabapentin, Pregabalın
• Antidiyabetikler:
– Sulfonilüreler, Tiazolidinedion, İnsulin
• Antihistaminikler:
– Siproheptadin
• Beta blokerler
• Kortikosteroidler

Fizik muayene

Her yaşlıda sistemik fizik muayenesinin bir parçası olarak boy ve ağırlık ölçümü tayini yapılarak BKİ hesaplanmalı, bel çevresi ölçülmelidir. Bu muayene sırasında kilo artışına neden olabilecek hastalıklara (Cushing, Hipotiroidi vb) ve komorbid durumlara (T2DM, Hipertansiyon, Dislipidemi, periferik arter hastalığı, eklem hastalıkları, yağlı karaciğer hastalığı vb) ait bulgulara dikkat edilmelidir.

Kilo kontrolünden fayda görecektir yaşlının tespiti

Eşlik eden metabolik bozuklukları veya tedaviyle kontrol altına alınması zor semptomatik hastalıkları olan, yada çoklu ilaç kullanımı (*polifarmasi*) mevcut olan yaşlılar kilo kontrol programlarından fayda görürler. Kilo kontrolünün sağlanması özellikle çoklu ilaç kullanımının önlenmesi açısından çok önem taşır. Hafif bir kilo kaybı bile kilo fazlalığı ile ilişkili metabolik sorunların giderilmesi açısından önemli yarar sağlayacaktır.

Yaşlıda obezite tedavisi

Yaşlılarda obezitenin tedavisi için öncelikle kilo artışı yapan nedenleri doğru tespit etmek ve eğer sekonder bir neden varsa ortadan kaldırmak gerekir. Kilo artışına neden olabilecek ilaçlar dikkatle değerlendirilmeli ve mümkünse kesilerek, yerine metabolik açıdan daha uygun tedaviler başlanmalıdır.

Yaşlılarda başarılı kilo kontrolünü sağlamak için en uygun yöntemin ne olduğu çok iyi bilinmemektedir. Genel bir prensip olarak ilaç tedavisinden önce fiziksel aktiviteyi artırıp, kalori alımını kısmayı hedefleyen önlemlere öncelik vermek gerekir. Her yaşlıda obezite tedavisi için öncelikle yaşam biçimini düzenlemek, yani sağlıklı ve dengeli beslenmek ve yeterli egzersiz yapılmasını önermek gereklidir (Sınıf II B). Bu önlemler ile kilo kontrolü sağlanamıyor ve obeziteye bağlı metabolik sorunlar kontrol altına alınamıyorsa (ör: kontrolsüz Hipertansiyon, glisemi regülasyonu sağlanamayan diyabet vb) veya kilo fazlalığı diz protezi vb. işlemler için engel teşkil ediyorsa, tıbbi veya cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelebilir.

Sağlıklı beslenme önerileri

Yaşlıda kilo kaybını sağlarken kemik ve kas kitlesini korumak çok önem taşır. Bu türlü programlarda gençlerdekine benzer oranda kas ve yağ kaybı görülür. Ancak yaşlılarda başlangıçtaki kas kitlesi zaten düşük olduğu için, devam eden kayıplar kas gücünü azaltıp kırık riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle kalori kısıtlanırken protein alımının kısılmaması, yeterli vitamin ve mineral desteğinin sağlandığından emin olunması çok önem taşır (Sınıf I B). Kronik hastalıkları ve işlevsel bozuklukları olan yaşlı obez kişilerin çoğunda protein alımı düşüktür. Ülkemizde de karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığı yaygın olduğu için günlük ortalama 1.0 gr/kg kaliteli protein alınması sağlanmalıdır. Günlük ortalama 500 kalori az alınması ile haftada 0.5-1kg kayıp sağlanabilir. Uzun vadede bu düzeydeki bir kısıtlama ile hedeflenen kilo kontrolü düzeyine ulaşmak çok mümkündür.

Egzersiz önerileri

Yaşlıda kırılganlık önemli bir sağlık sorunudur. Kırılganlığı önleyebilmek için uygulanan beslenme tedavisinin yanı sıra fiziksel kapasiteyi arttıracak egzersiz programlarını da uygulamak gereklidir. Aktif kilo kaybı programları sırasında yağsız vücut kitlesinde de bir miktar azalma olur. Yapılacak aerobik egzersizler, germe, esneme ve direnç egzersizleri ile bu kaybın azaltılması mümkündür. Özellikle düşme riski olanlarda major kas gruplarını kullanarak günde 8-10 egzersizi 10-15 tekrar yaparak haftada 2 gün sürdürmek çok faydalı olacaktır.

Esasen egzersizi kilo kaybı için bir eylem olarak görmemek, verilen kilonun geri alınmasını ve kas kitlesinin kaybının önlenmesi için bir gereklilik olarak değerlendirmek gerekir. Diyet ve egzersiz uygulaması yaşlılarda da tıpkı gençlerde olduğu kadar yararlı bulunmuştur.

Obezitenin tıbbi tedavisi

Obezitenin farmakolojik tedavisi erişkinlerde yeterli diyet ve egzersize rağmen BKM'nin 30kg/m^2 'nin üzerinde olduğu veya tedaviye dirençli komorbid durumların varlığında BKM'nin $27-29.9\text{ kg/m}^2$ olduğu kişilerde endikedir. Günümüzde obezitenin ilaçla tedavisi için erişkin popülasyonda onam almış çeşitli preparatlar mevcuttur. Ancak obezite tedavisinde kullanılan bu ilaçların kilo kontrolü için etkinlik ve emniyet verileri genellikle 65 yaş altındaki popülasyondan elde edilen bilgilere dayanır. Dolayısıyla bu ajanların yaşlı popülasyondaki etkinliği ve emniyeti konusunda da çok fazla bilgi yoktur. Ayrıca obezitesi olan yaşlılarda polifarmasinin de önemli bir sorun olduğunu unutmamak ve ilaç sayısını arttırmayacak yaklaşımlarda bulunmak gerekir. Öncelikle, mümkünse kilo artışı yapan ilaçları kesmek ve yerlerine kilo açısından nötral ilaçları başlamak uygun olacaktır (Sınıf II C).

Obezite tedavisinde genel olarak kullanılan preparatlar arasında yaşlılarla ilgili en fazla deneyim Orlistat ile ilişkilidir. Randomize kontrolü çalışmalar Orlistata bağlı kilo kontrolünün yaşlılarda da gençlerde olduğu gibi etkili olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda Liraglutidin de yaşlı popülasyonda etkin kilo verdirici olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır.

Obezitenin cerrahi tedavisi

Bariatrik Cerrahi obezite tedavisinde günümüzdeki en etkili yöntemdir ve BKM $>40\text{kg/m}^2$ veya obeziteye bağlı tedavisi güç komorbiditelere sahip BKM $>35\text{kg/m}^2$ olan hastalar için önerilir. Bariatrik cerrahinin ilk uygulanmaya başladığı dönemde 65 yaş üzeri kişilerde operasyon riskli kabul edilirdi. Ancak giderek artan cerrahi deneyimle birlikte, bariatrik cerrahinin ileri yaş popülasyonda da güvenle yapılabileceği ve gençlerdeki kadar güvenli ve yararlı olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde yaşlı popülasyonda uygulanan bariatrik cerrahinin gençlere göre daha fazla cerrahi risk yaratmadığı, metabolik faydalarının benzer olduğu ve metabolik faydalarının benzer olduğu gösterilmiştir (Sınıf I B). Yaşlılarda bariatrik cerrahinin genç gruba göre tek dezavantajı hastanede yatış süresinin biraz daha uzun olmasıdır.

TEMD Önerileri

- Beden Kitle İndeksi, yaşlılarda obeziteyi tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle Bel Çevresi ölçümü de yapılmalıdır.
- Yaşlılarda optimal BKI 24-35 kg/m² arasındadır. BKI 35kg/m² üzerinde mortalite ve morbidite artar (Sınıf I A)
- Yaşlılarda istemli olarak kilo verince Tip2 DM, Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler olay riski azalır (Sınıf I B).
- Yaşlıda obezite tedavisi için sağlıklı ve dengeli beslenme ve yeterli egzersiz yapılmasını önermek gereklidir (Sınıf II B).
- Yaşlıda kalori kısıtlanırken protein alımının kısılmamalı, yeterli vitamin ve mineral desteğin sağlanmalıdır (Sınıf 1 B).
- Yaşam tarzı değişikliği ile kilo kontrolünde başarı sağlanamadığında tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülebilir.
- Obez yaşlılarda polifarmasi ve ilaç yan etkilerinden kaçınmak için mümkünse kilo artışı yapan ilaçları kesmek ve yerlerine kilo açısından nötral ilaçları başlamak uygun olacaktır (Sınıf II C).
- Yaşlılarda Bariatrik Cerrahi uygulamasının gençlerdeki kadar güvenli ve yararlı olduğu gösterilmiştir (Sınıf 1 B).

Kaynaklar

1. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, Ozsan M, Kaya A, Gedik V. Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:767202. doi: 10.1155/2013/767202. Epub 2013 Nov 27.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group.. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
3. Cetin DC, Nasr G. Obesity in the elderly: more complicated than you think. *Cleve Clin J Med.* 2014 Jan;81(1):51-61.
4. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Characteristics of older men who lose weight intentionally or unintentionally. *Am J Epidemiol.* 2000 Apr 1;151(7):667-75
5. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2102 -2107.
6. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin Geriatr Med.* 2009 Nov;25(4):643-59, viii.
7. Wing RR1, Hill JO. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:323-41. Successful weight loss maintenance.
8. Villareal DT, Banks M, Sinacore DR, Siener C, Klein S. Effect of weight loss and exercise on frailty in obese older adults. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 24;166(8):860-6.
9. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med.* 2000 Feb;9(2):160-7.
10. Perna S, Guido D, Bologna C, Solerte SB, Guerriero F, Isu A, Rondanelli M. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Jan 9. [Epub ahead of print]
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2985-3023.
12. Batsis JA, Dolkart KM. Evaluation of older adults with obesity for bariatric surgery: geriatricians' perspective. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2015. doi:10.1016/j.jcgg.2015.01.001.

YAŞLILARDA HİPERTANSİYON

Tanım

Sistolik kan basıncının (SKB) >140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) >90 mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Bu değerler ofis şartlarında ölçülen kan basıncını yansıtmakta olup geleneksel olarak “yaşlı popülasyon” için de geçerlidir. Bununla birlikte ilaç tedavisine başlama sınırı ve hedef kan basıncı değerlerinin yaşlılarda daha yüksek olması gerektiği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.

Hipertansiyon dünya genelinde sık rastlanan önemli bir toplum sağlığı problemi olup ateroskleroz, kalp yetmezliği, inme, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek yetmezliği, ani kardiyak ölüm gibi birçok hastalık için bilinen bir risk faktörüdür. Hipertansiyon sıklığı ilerleyen yaşla birlikte belirgin olarak artmakta, dolayısıyla yaşlı hasta grubunda önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Epidemiyoloji

Hem dünyanın gelişmiş ülkelerinde, hem de ülkemizde yaşlı nüfusu hızla artmaktadır. Buna paralel olarak hipertansiyon sıklığında da artış yaşanmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon prevalansı 65-74 yaş grubunda Kuzey Amerika’da %53 iken Avrupa ülkelerinde %78 olarak bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan başka bir çalışmada ise 75 yaş üzeri kişilerde hipertansiyon prevalansı erkeklerde %64, kadınlarda %76 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise 60-69 yaş arasındaki bireylerde Hipertansiyon prevalansı erkeklerde %53, kadınlarda %72; 70 yaşın üzerindeki bireylerde ise erkeklerde %61, kadınlarda %77 olarak saptanmıştır.

Yaşlılarda görülen yüksek kan basıncının özellikleri

Yaşlanmayla birlikte arteriyel yapılarda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişimler, ileri yaşlarda Hipertansiyon prevalansının artmasının temel nedenidir. İlerleyen yaşla birlikte arterlerin media katmanındaki elastin yıkımında artış, kollajen birikimi ve kalsifikasyon, damar çapının artması, çeperinin kalınlaşması ve elastisitesinin kaybı ile sonuçlanmaktadır.

Yaşlanmayla beraber arteriyel yapıdaki bu değişimlere bağlı olarak İzole Sistolik Hipertansiyon (İSH) prevalansı belirgin bir şekilde artmaktadır. İSH, SKB’nin 140 mmHg’nin üzerinde, DKB’nin ise 90 mmHg’nin altında olmasıdır ve hastaların % 60-80’inde görülmektedir.

Yaşlı Hipertansif hastalarda bir başka önemli durum ise baroreseptör duyarlılığının ve reflekslerin azalmasıdır. Dolayısıyla kan basıncı düşmesine cevap olarak nabız ve periferik vasküler direnç

artışı gençlere göre daha az oranda olmaktadır. Bunun klinik sonucu ise yaşlı hastalarda ortostatik ve postprandiyal hipotansiyonun daha sık görülmesidir. Özellikle İSH olan yaşlı hastaların yaklaşık % 20'sinde ortostatik veya postprandiyal hipotansiyon görülmekte ve bu durum antihipertansif ilaçların verilmesini güçleştirmektedir. Yaşlı hastaların gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi sonrası kontrol muayenelerinde, kan basınçları hem oturur hem de ayakta pozisyonlarda ölçülmelidir. Ayakta kan basıncı ölçümü için hasta ayağa kaldırılmalı ve 2-5 dakika bu şekilde tutulmalıdır. Bu sırada oturur pozisyona göre SKB'de 20 mmHg veya DKB'de 10 mmHg düşme olması veya baş dönmesi gibi serebral perfüzyon azalması belirtileri ortaya çıkması ile "Postural Hipotansiyon" tanısı konmaktadır. Postprandiyal hipotansiyon ise yemeklerden sonra çoğunlukla 15 ile 120. dakika içinde ortaya çıkmakta ve yine hipotansiyon ve serebral perfüzyon bozukluğu belirtileri ile seyretmektedir.

Klinik değerlendirme

Hipertansiyon tanısı, oturur vaziyette iki farklı zamanda yapılan ve aralarında en az beş dakikalık dinlenme periyodunun olduğu, en az iki ölçüm sonrasında konulmalıdır. Bununla birlikte ofis ölçümlerinde beyaz önlük etkisi her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden ofis ölçümlerinde kan basıncı yüksek olan bireylerde (özellikle evre 1 ve 2 düzeyinde) mümkünse hipertansiyon tanısının ambulator kan basıncı ölçüm cihazı ve/veya ev ölçümleri ile konulması önerilmektedir. Bir başka öneri ise ofis ölçümlerinin bile koldan ölçüm yapan, geçerliliği onaylanmış, osilometrik otomatik dijital cihazlar ile yapılmasıdır. Bu şekilde tek ölçüm yapılabileceği gibi eğer şartlar uygun ise birer dakika arayla üç ölçüm yapmak, bunlardan ilkini göz ardı edip diğer ikisinin ortalamasını almak daha iyi bir standardizasyon sağlayabilecektir. Bu arada yaşlı bireylerde ortostatik hipotansiyonun sık görülmesi nedeni ile yaklaşık 2 dakika ayakta durma sonrası ek bir ölçüm daha yapılması çok önemlidir. Yaşlılarda dikkat edilmesi gereken diğer bir durum ise "psödohipertansiyon"dur. Prevalansı kesin olarak bilinmeyen psödohipertansiyon tansiyon aleti manşonunun şişmesine rağmen aşırı sklerotik arterlerin kollabe olmaması ve kan basıncının yanlışlıkla yüksek olarak ölçülmesidir. Özellikle tedavi almasına rağmen kan basıncı yüksek olarak tespit edilen ve şikayeti ve/veya organ hasarı olmayan hastalarda bu durumdan şüphelenilmelidir.

Hipertansif yaşlı bir hastada kardiyovasküler risk faktörlerinin ve diğer komorbid durumların değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapılmalı, sonrasında renal hasarı saptamak için idrar tetkiki, bunun yanında açlık kan şekeri, lipid paneli, potasyum ve kreatinin değerlerini kapsayacak şekilde rutin biyokimya tetkiki, elektrokardiyografi ve seçilmiş hastalarda ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül yetmezliği varlığı açısından) yapılmalıdır.

Yaşlılarda kan basıncı ile kardiyovasküler risk ilişkisi

Yaşlılarda Hipertansiyon varlığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar ve periferik arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Yaşla birlikte Hipertansiyonun sık görülmesinin yanı sıra, kan basıncı paterni de değişmektedir. Framingham Heart Study ve National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmalarından elde edilen veriler 60 yaşından sonra SKB'nin arttığını ve DKB'nin azaldığını göstermektedir. Bu verilere paralel olarak yaşlılarda gözlenen hipertansiyon vakalarının %60-80'ini İSH oluşturmaktadır. Benzer şekilde, yapılan

çalışmalarda kardiyovasküler açıdan 50 yaş altında esas olarak DKB'nin, 60 yaş üzerinde ise SKB ve nabız basıncının daha fazla risk oluşturduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak yaşlılarda DKB'nin belli değerlerin altına düşmesi de kardiyovasküler riski artırmaktadır. Özellikle koroner ve serebrovasküler hastalık sıklığı yüksek olan yaşlı hastalarda DKB'nin kritik bir seviyenin altına düşmesi hem kalp, hem de beyin perfüzyonu açısından olumsuz etkiler oluşturabilmektedir.

İSH ve artmış nabız basıncının kardiyovasküler etkileri de birçok çalışmada araştırılmıştır. MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında SKB'deki artışla daha belirgin olmak üzere SKB ve DKB'deki artışın koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Yine Framingham çalışmasında da sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği esansiyel hipertansiyona göre İSH'nın koroner arter hastalığı riskini daha fazla arttırdığı bulunmuştur. Benzer şekilde birçok çalışmada İSH'nın miyokard enfarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi ve inme riski ile kardiyovasküler mortaliteyi 2-4 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Hangi kan basıncı düzeyinde tedavi başlanmalı ve tedavi hedefi ne olmalıdır?

Yaşlılarda yapılmış olan birçok çalışmada antihipertansif tedavinin inme, kalp yetmezliği, kardiyovasküler olay ve demans sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle 80 yaşın üzerindeki bireylerde antihipertansif tedavinin faydası tartışmalı olmakla beraber HYVET çalışmasında antihipertansif tedavinin fayda sağladığı tespit edilmiştir. Genel olarak yetişkin bir hipertansiyon hastasını tedavi ederken, kan basıncını 140/90 mmHg düzeyinin altında tutmak hedeflenir. Ancak yaşlı hasta grubunda bu hedef ve tedaviye başlama sınırları açısından bazı görüş ayrılıkları gündeme gelmiştir. Bunun nedeni özellikle yaşlı bireylerde kan basıncının ortalama 140/90 mmHg altına çekildiğinde yarar sağlandığını gösteren yeterli çalışmanın olmamasıdır. Son üç yılda farklı hipertansiyon kılavuzları farklı değerler önermiştir. Bu önerilerde genelde yaşlı olmayan popülasyona göre daha "ılımlı" hedefler konmuştur. Ancak çok yeni yayınlanan SPRINT çalışmasında sistolik kan basıncı hedefinin <120 mmHg olmasının klasik <140 mmHg hedefine göre kardiyovasküler olayları daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan 9000'den fazla bireyin yaklaşık %28'inin 75 yaş üzerinde olması ve bu alt grupta da sonuçların genel sonuçlara benzer çıkması sebebiyle yukarıda bahsedilen "ılımlı" hedeflerin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliği doğmuştur. Bununla birlikte son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre 150/90 mmHg altında bir kan basıncı değerine ulaşmanın inme, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği riskini belirgin olarak azalttığı bilinmektedir. Buna göre diyabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı olmayan yaşlı bireylerde SKB 150 mmHg üzerinde, DKB 90 mmHg üzerinde ise antihipertansif tedavi başlanması uygun olduğu söylenebilir (Kanıt düzeyi A). Diyabeti veya kronik böbrek hastalığı olan yaşlılarda ise 140/90 mmHg üzerindeki değerlerde tedaviye başlanması daha uygun görünmektedir (Kanıt düzeyi E).

DKB hedef değeri açısından da durum biraz farklıdır. Yaşlı bir hastada DKB 90 mmHg altına düşürülmelidir. Ancak yaşlı hastalarda DKB genellikle yüksek olmayıp hatta düşük seyredebilmektedir. Bu nedenle SKB düşürülürken DKB'nin hangi düzeylere kadar düşürülmesine izin verilmesi önem kazanmaktadır. 65 yaş üzeri hastaların alındığı SHEP çalışmasının aktif tedavi kolunda DKB 60 mmHg ve altına düşen hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Yine koroner arter hastalığı olan hipertansiflerin verapamil veya atenolol randomize edildiği INVEST çalışmasında DKB≤60 mmHg olanlarda miyokard enfarktüsü riskinin 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma verilerinin ışığında bugün için DKB'nin genel popülasyonda 60

mmHg, koroner arter hastalarında ise 65 mmHg altına düşürülmemesi uygun görünmektedir. (Kanıt düzeyi B).

Yaşlı hastalarda hedeflerin “bireyselleştirilmesi” uygun bir yaklaşım olacaktır. Bu popülasyonda diyastolik kan basıncının düşük olması, postural ve postprandial hipotansiyon, diğer yandan da düşmelere bağlı kırıklar ve bunların komplikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Buna göre fiziksel anlamda iyi durumda olan ve daha düşük kan basıncı düzeylerini tolere eden özellikle 80 yaş altındaki yaşlılarda genel popülasyon hedeflerinin (140/90 mmHg) uygulanması, bu kriterlere uymayan yaşlı popülasyonda ise daha ılımlı hedeflerin seçilmesinin uygun bir strateji olduğu değerlendirilmektedir.

Yaşlıda antihipertansif tedavi nasıl olmalı?

Yaşam tarzı değişikliği hipertansif her yaşlıda önerilmelidir. Sigaranın bırakılması, kilo verilmesi, aşırı tuz ve alkol tüketiminden kaçınmak, düzenli fiziksel aktivite, bol sebze ve meyve tüketilmesi kan basıncında düşmeye ve kullanılan ilaç dozunun azaltılmasına neden olur. Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen kan basıncı regülasyonu sağlamıyor ise antihipertansif ilaç tedavisi başlanmalıdır. Hipertansif acil bir durum yok ise ortostatik hipotansiyondan kaçınmak için tedaviye mümkünse tek ilaçla ve en düşük dozda başlanmalı, özellikle DKB ve postural semptomlara bakılarak ilaç dozu yavaş bir şekilde arttırılmalıdır. Hipertansif acil bir durum yok ise iskemik inme gelişimini önlemek amacı ile kan basıncı kademeli olarak düşürülmelidir.

Düşük doz tiyazid diüretik, uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) yaşlı hipertansif hastalarda kullanılması önerilen öncelikli üç ilaç grubudur (Kanıt düzeyi B). Ancak kan basıncını düşürücü etkinliklerinden dolayı uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri veya tiyazid diüretikler ilk olarak tercih edilen ilaçlardır. Diüretiklerin renal fonksiyonlarda azalma ve elektrolit denge bozuklukları yapabildiği unutulmamalıdır. Tedavi başlanmasından önce ve sonrasında böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Bunun yanında tiyazid grubu diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, bendrofluazid) hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremiye neden olabilmektedirler. Böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerle birlikte yaşlı hastalar bu değişikliklere daha yatkındırlar. Altta yatan sol ventrikül hipertrofisi varlığında bu elektrolit dengesizlikleri aritmileri tetikleyebilir. Yaşlı hastalar glukoz intoleransı, hiperürisemi ve hiperlipidemiye yatkındırlar. Dolayısıyla tiyazid grubu diüretiklerin özellikle yaşlı hastalarda bunları tetikleyebileceği de akılda tutulmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerleri içinde uzun etkili dihidropiridinler veya non-dihidropiridinler tercih edilmelidir. Kısa etkili dihidropiridinler özellikle kardiyovasküler olay riskini artırabildikleri için kullanılmamalıdır. Verapamil ve Diltiazem gibi ilaçların ciddi bradiaritmisi olan hastalarda kontrendike oldukları unutulmamalıdır. Yine bu ilaçlar özellikle yaşlı hastalarda konstipasyona sebep olabilirler. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerin ise özellikle ayak bileğinde ödeme neden olabildikleri unutulmamalıdır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri ise sol ventrikül yetmezliği veya diyabetik/hipertansif nefropatisi olan veya miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda öncelikli tercih edilmelidirler (Kanıt düzeyi B).

TEMED Önerileri

- Yaşlı bir hastada hipertansiyon tanısı için sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri gençlerdeki gibidir ($>140/90$ mmHg).
- Yaşlılarda izole sistolik hipertansiyon sıklığı belirgin şekilde artmakta olup bu hasta grubunda özellikle ortostatik ve postprandial hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.
- AKB ölçümleri $>150/90$ mmHg olan yaşlılarda antihipertansif tedaviye başlamak uygundur (Kanıt düzeyi A). Diyabetes Mellitus veya Kronik Böbrek Hastalığı olan yaşlılarda $>140/90$ mmHg düzeylerinde tedaviye başlanmalıdır.
- Antihipertansif tedavi altındaki yaşlılarda Diyastolik Kan Basıncı >60 mmHg olması sağlanmalıdır. Koroner Arter Hastalığı olanlarda ise >65 mmHg olmalıdır (Kanıt düzeyi B).
- Hipertansif acil bir durum yok ise ortostatik hipotansiyondan kaçınmak için mümkünse tek ilaçla ve en düşük dozda tedaviye başlanmalıdır. İlaç dozu Diyastolik Kan Basıncı ve postural semptomlara bakılarak yavaş bir şekilde artırılmalıdır.
- Yaşlıda antihipertansif tedavide kullanılması öncelikle önerilen ilaçlar, Tiyazid Diüretikleri, Uzun Etkili Kalsiyum Kanal Blokerleri, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri veya Anjiotensin Reseptör Blokerleridir (Kanıt düzeyi B).
- Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokörleri sol ventrikül yetmezliği veya diyabetik/hipertansif nefropatisi olan veya miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda öncelikle tercih edilmelidirler (Kanıt düzeyi B).
- Yaşlı hastaların büyük bir kısmında monoterapi ile hedefe ulaşmak zor olduğundan kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Kombinasyon tedavisi olarak ilk sırada Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü + Kalsiyum Kanal Blokeri kombinasyonu tercih edilebilir (Kanıt düzeyi B).

Beta blokörler, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler aritmiler, atriyal fibrilasyon, esansiyel tremor, migren, hipertiroidizm gibi yandaş hastalık varlığında tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Yandaş hastalığı olmayan hipertansif yaşlılarda ilk tercih olarak önerilmezler.

Yaşlı hastaların büyük bir kısmında monoterapi ile hedefe ulaşmak zor olduğundan dolayı kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Çalışmaya alınan bireylerin büyük kısmını 65 yaş üzerindeki hastaların oluşturduğu ACCOMPLISH çalışmasında, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü + kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü + tiyazid diüretik kombinasyonuna üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında yaşlı bir hastada monoterapiye rağmen kan basıncı regülasyonu sağlanamıyor ise kombinasyon tedavisi olarak ilk önce anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü + kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu tercih edilebilir (Kanıt düzeyi B). Yetersiz kalması durumunda ise bu kombinasyona diüretikler eklenmelidir. Tüm bu tedavilerde renal fonksiyonlar ve elektrolitler yakın takip edilmelidir.

Özellikle yaşlı hastalarda antihipertansif tedavi sırasında karşılaşılabilecek önemli bir sorun da düşük kan basıncının postural yakınmalara ile mental fonksiyonları etkilemesi, uyku hali ve konfüzyona neden olmasıdır. Bu hastalarda semptomların kaybolduğu noktaya kadar doz azaltılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, canada, and the united states. *JAMA* 2003;289:2363-2369.
2. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk Yetişkinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördümesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004; 32:533-54.
3. Aronow WS, Sales FF, Etienne F, Lee NH. Prevalence of peripheral arterial disease and its correlation with risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1988;62:644-646.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple risk factor interventiontrial research group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.
6. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure (sypp) working group. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S3-14.
7. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245.
8. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124:1046.
9. <http://www.uptodate.com/contents/Treatment-of-hypertension-in-the-elderly-patient-particularly-isolated-systolic-hypertension>
10. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-3264
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1925-1938
12. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; DOI:10.1001/jama.2013.284427.
13. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. CHEP Guidelines Task Force. *Can J Cardiol*. 2016 May;32(5):569-88. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.066.
14. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:3-15.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-1975.
16. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417.
17. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2673.
18. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884.

YAŞLILIKTA DİSLİPIDEMİ

Tanım

Dislipidemi, aşırı lipoprotein yapımıyla veya lipoprotein düzeylerinin eksikliğiyle karakterize olan lipoprotein metabolizması bozukluğudur.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek uzamakta, yaşlanan kişilerde koroner arter hastalığı riski de artmaktadır. Günümüzde, kardiyovasküler nedenlerle ölenlerin %80'den fazlası 65 yaş üzerindedir. Kardiyovasküler risk yönetimi en fazla yaşlılarda önem taşır. Çünkü, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) veya subklinik ateroskleroz yaşlılarda çok yaygındır ve dislipidemi yaşlı insanlarda çok sık görülür. Ayrıca yaşlı popülasyonda dislipidemiye diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi KVH riskini arttıran diğer hastalıklar da eşlik etmektedir. Bu nedenle yaşam tarzının yönetimi ve uygun tedavi ile yaşlılarda morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkılar sağlanabilir.

Primer korunma

Özellikle yaşlılarda yapılmış bir primer korunma çalışması yoktur. Ancak randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerine dayanarak elde ettiğimiz veriler, 65 yaş üzerindeki kişilerde statin tedavisi ile Myokard İnfarktüsu ve İnme riskinin azaldığını (sırasıyla %39 ve %24) ama tüm nedenlere bağlı ölüm açısından anlamlı bir değişim olmadığı göstermektedir. Jupiter çalışmasının post hoc analizine göre, bir major kardiyovasküler olayı önlemek için 70 yaş üzerinde 24 hastaya, 70 yaş altında 36 hastaya 4 yıl süreyle tedavi vermek gereklidir.

Sekonder korunma

Yaşlı popülasyonu hedefleyen sekonder korunma çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan PROSPER çalışmasında, 40 mg pravastatin alan 70 yaş üzerindeki yüksek riskli hastalarda KVH son noktalarda plaseboya göre %15 azalma sağlanmıştır. Yüksek riskli yaşlılarda yapılan bir başka çalışmada 65 yaş üzerindeki kişilerde 80 mg atorvastatin ile tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı azalma sağlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmaların alt analizleri, koroner arter hastalığı bulunan 65 yaş üstü hastalarda sekonder koruma olarak kolesterol düşürücü tedavi başlanması genç olgulardakine benzer risk azalmasına yol açtığını göstermektedir. LIPID çalışmasının verilerine göre, 6 yıl boyunca tedavi edilen her bin yaşlı hastada 45 ölüm ve 47 major kardiyovasküler olay önlenirken, aynı sürede daha genç olgularda 22 ölüm ve 32 major kardiyovasküler olayın önleneyeceği hesaplanmıştır.

Yaşlılarda lipid ölçümü ve tedaviye karar verme

Yaşlı popülasyonda dislipidemi tanısı yeterince konmamakta, tanı alan hastalar ise uygun biçimde tedavi edilmemektedir. Yaşlılarda dislipidemi yönetimindeki başlıca sorunlar KVH riski hesaplamada kullanılan modellerin yaşlı popülasyon için yeterince duyarlı olmaması, sağlık çalışanlarının yaşlılarda dislipidemi tedavisinin yararları hakkında bilgi sahibi olmaması ve ilaçların yan etkileri ile ilgili endişelerdir.

Daha önce de belirtildiği gibi, klinik çalışmalar yaşlılarda dislipidemi tedavisinin orta yaş takilere benzer düzeyde ve bazen daha fazla risk azalması sağladığını göstermektedir. Yaşlılarda kardiyovasküler hastalık riski daha fazla olduğu için, bu gruba primer ve sekonder koruma amaçlı ilaç başlanması daha fazla etkili olacaktır. Bu nedenle dislipidemi taraması 65 yaşından sonra risk faktörü aranmaksızın yılda bir kez yapılmalıdır. Dislipidemi tespit edilen yaşlılarda aşağıda belirtilen risk hesaplama yöntemine göre tedavi hedefleri belirlenmelidir.

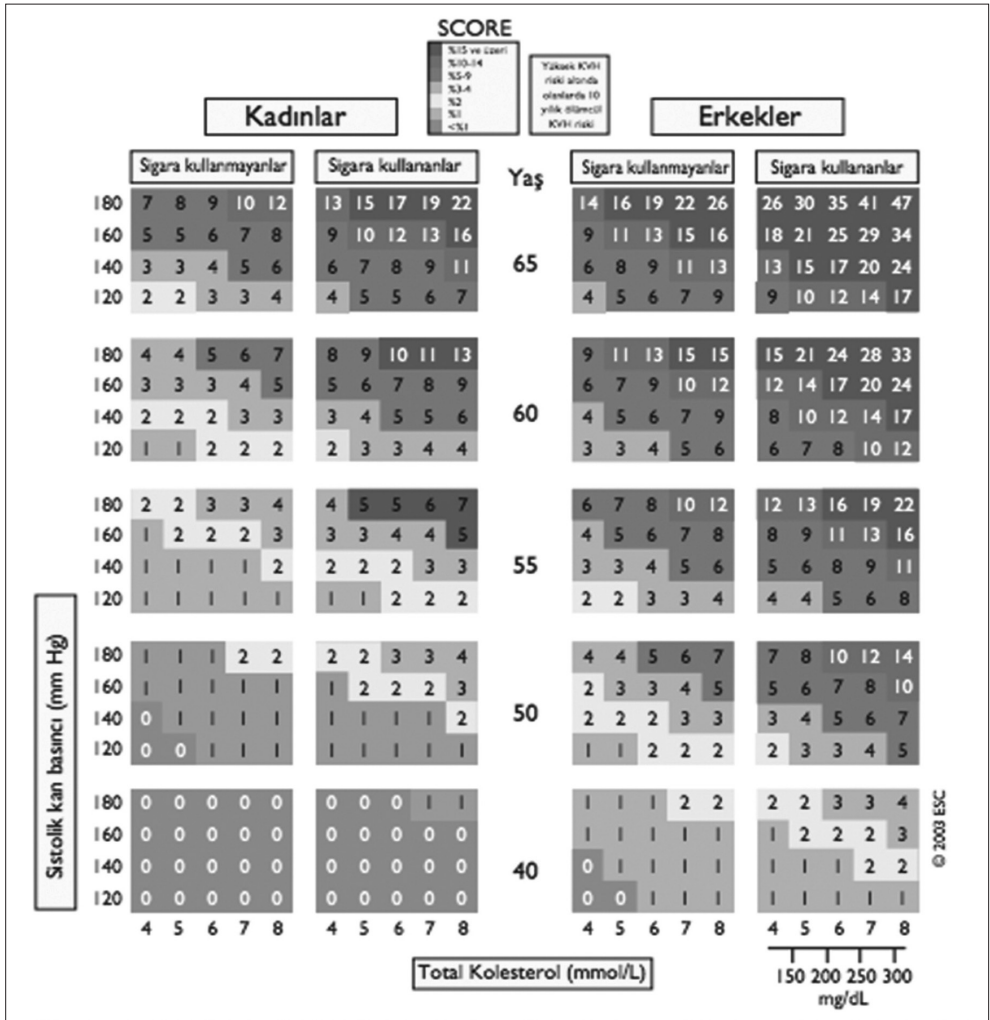
Yaşlılarda dislipidemi tedavi hedefleri

Diğer yaş gruplarında olduğu gibi, yaşlılarda da öncelikli hedef LDL kolesterol düzeyini düşürmektir. LDL Kolesterolü istenilen düzeye getirilen kişilerde ikincil hedef ise non-HDL kolesterol düzeyini düşürmek olmalıdır. Non-HDL kolesterol hedefleri LDL kolesterol için belirlenen hedeflerden 30 mg/dl daha yüksektir. Tanı anında Trigliserid düzeyleri 500 mg/dl'nin üzerinde olanlarda öncelikle Trigliserid düşürücü tedavi hedeflenir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafınca geliştirilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama sistemi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre, KVH riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül aterosklerotik KVH (ASKVH) riski hesaplanmaktadır. Türk toplumu için uyarlanmış ve kabul edilebilir bir skoring sistemi kullanıma girene kadar toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinde SCORE sisteminin kullanılması uygun olacaktır. Fakat SCORE sisteminde 65 yaşına kadar 5 veya 10'luk yaş aralıkları ile hastalar kategorize edilirken; 65 yaş üstü tüm hastaların aynı kategori içinde yer aldığı ve bu nedenle yaşlı popülasyon için riski saptamada ideal bir sistem olmadığını da belirtmek gerekir.

Tedavi öncesi risk değerlendirmesi

Daha önce tespit edilmiş KVH, Tip 1 veya Tip 2 diyabeti veya kronik böbrek hastalığı olanlar ile bireysel çok yüksek risk faktörü olanlar otomatik olarak çok yüksek riskli grup olarak kabul edilmelidir. Bu grup hastalarda ayrıca risk değerlendirmesi yapmak gerekmez, tedaviye direkt başlanır. Bu kişilerde LDL kolesterol hedefi <70 mg/dl olmalıdır. Bunlar dışında kalan hastalarda ise SCORE sistemine göre 10 yıllık fatal aterosklerotik olay riski tespit edilmeli ve tedavi hedefleri buna göre belirlenmelidir (Şekil-1, Tablo-1). LDL Kolesterol düzeyleri hedeflerin üzerinde olan düşük ve orta riskli hastalara öncelikle tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri (TAYTD) başlanır. TAYTD sonrasında LDL Kolesterol düzeyleri hedef değerlere düşmezse ilaç tedavisi başlanmalıdır. SCORE risk hesaplamasına göre yüksek ve çok yüksek gruplar için ilaç tedavisi TAYTD ile birlikte başlanır.



Şekil 1. SCORE Risk Çizelgesi: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül KVDH riski. Ölümcül KVDH riskinin toplam ciddi KVDH riskine (ölümcül olan ve olmayan toplamı) çevirmek için, ölümcül KVDH riskini erkeklerde 3 ve kadınlarda 4 ve yaşlılar için biraz daha düşük bir sayıyla çarpınız. SCORE çizelgesinin aşikar KVDH'ı, diyabeti, kronik böbrek hastalığı veya çok yüksek düzeylerde bireysel risk faktörleri olmayan kişiler için kullanıldığını unutmayın. Bu hastalıkları olan kişiler zaten çok yüksek risklidirler ve yoğun risk faktörü önerisine gereksinimleri vardır.

Tablo 1. Yaşlılarda dislipidemi tedavi hedefleri

Adım 1: Lipid ölçümü	65 yaşından sonra yılda bir kez
Adım 2: Triglicerid düzeyine bak	Triglicerid düzeyi >500 mg/dl ise ilk önce Triglicerid düzeylerini düşürecek tedavi uygulanmalıdır
Adım 3: LDL kolesterol düzeyine bak	Tedavinin öncelikli hedefi LDL kolesterol düzeyinin hedef değerin altına indirilmesi olmalıdır
Adım 4: LDL kolesterol düzeyi hedefte ise non-HDL kolesterol düzeyini hesapla	Non –HDL kolesterol hedefi LDL kolesterol hedefinden 30 mg/dl daha fazladır
Adım 5: Aşağıdakilerden biri var mı? - Kanıtlanmış KVVH - Komplikasyonlu veya 1’den fazla risk faktörü olan tip 1 DM ve Tip 2 DM - KBH (GFR< 30ml/dk) - HeFH	Herhangi birinin varlığında hasta çok yüksek riskli kabul edilmeli ve LDL kolesterol hedefi 70 mg/dl alınıp tedaviye başlanılmalıdır. LDL kolesterol düzeyi 70’in altına düştüğü halde hastalığı ilerleyici olanlar ekstrem yüksek riskli olarak kabul edilip LDL hedefi < 55mg/dl olmalıdır.
Adım 6: Komplikasyonu ve risk faktörü olmayan Tip 1 ve 2 diyabetikler, GFR’si 30-59ml/dk olan KBH	Yüksek riskli kabul edilir. LDL hedefi < 100mg/dl olmalıdır.
Adım 7: Adım 6’da sıralanan hastalıklar yoksa	10 yıllık ASKVH riskine göre: - Düşük risk (<%1) - Orta risk (%1-5) - Yüksek risk (%5-10) - Çok yüksek risk (>%10)
Adım 7: LDL kolesterol için tedavi hedefini belirle (non-HDL kolesterol için belirtilen değerlerin 30 mg/dl üstü alınmalı)	- Düşük risk: LDL < 190 mg/dl - Orta risk: LDL <115 mg/dl - Yüksek risk: LDL <100 mg/dl - Çok yüksek risk: LDL <70 mg/dl - Ekstrem yüksek risk: <55mg/dl

KVVH: Kardiyo-Vasküler Hastalık, DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastası, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HeFH: Heterozigot Familial Hiperkolesterolemi, ASKVH: Atero-Sklerotik Kardiyo Vasküler Hastalık.

Yaşlılarda dislipidemi tedavisi

Yaşlılarda dislipidemi tedavisi ile ilgili öneriler Tablo 2’de özetlenmiştir. Yaşlılarda sağlıklı yaşam tarzı öncelikle önerilmelidir. Yeterli olmadığı durumlarda da başta statinler olmak üzere diğer tıbbi tedaviler uygulanmalıdır.

1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Orta yaşlı hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması yönünde teşvik edilmelidir. Yaşlı popülasyonun %24 oranında sedanter yaşam sürdüğü, %54’nün ise yetersiz fiziksel aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Koroner arter hastalığı olan yaşlılarda kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz programlarının lipid profili üzerine olumlu katkıları gösterilmiştir. Egzersiz programları ek olarak genel fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine de olumlu etkiler sağlamaktadır. Günlük 30 dakika süren orta derecede fiziksel aktivite önerilmektedir. En kolay ve en emniyetli fiziksel aktivite önerisi yürüyüştür. Ancak eşlik eden hastalıklara ve hastanın fonksiyonel kapasitesine göre egzersizin süresi ve ağırlığı değişebilir.

TEMD Önerileri

Genel öneriler	• Tıbbi beslenme tedavisi öner • Diyetteki çözünür lif oranını arttır • Orta ağırlıkta egzersiz öner (80 yaş üzerinde hafif egzersiz) • Kilo kontrolü sağla • Sigarayı yasakla • Alkol alımını sınırlandır
LDL kolesterolü hedefin üstünde olanlarda	• İlk seçenek statinlerdir • Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda, statin tedavisi gençlerde olduğu gibi önerilir (Sınıf I A). • Yaşlılarda komorbid durumlar sık görüldüğü ve ilaç farmakokinetikleri değişmiş olduğu için, statin başlarken düşük dozlarda başlanmalı ve yan etkiler gözlenerek yavaş yavaş doz artışı yapılmalıdır (Sınıf II C). • Kardiyovasküler hastalığı olmayan ama sigara içimi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi ek risk faktörü olan yaşlılarda da statin tedavisi başlanmalıdır (Sınıf II B) • Statin ile hedefe ulaşılmazsa ezetimib ya da fibrat ile kombinasyon yapılır
Tanı anında Trigliserid >500 mg/dl ise	• İlk seçenek ilaç fibratlardır • Trigliserid 500 mg/dl altına inenlerde ya da fibratlar ile Trigliserid hedefe ulaşmayanlarda statinler ile kombinasyon yapılır
LDL kolesterolü hedefe ulaştı, non-HDL hedefte değilse	• Polifarmasi ve ilaç yan etkilerinden kaçınmak için kombinasyon tedavisinden kaçınmaktak gerekir. • Trigliseridi yüksek olanlarda Fenofibrat, HDL düşük olanlarda Fenofibrat veya Niasin kullanılabilir

Dislipidemili yaşlı hastalara tıbbi beslenme tedavisi de önerilmelidir. Ancak bu hastalarda major nutrisyonel elementler ve protein eksikliğinin daha kolay gelişebileceği akılda tutularak, daha yakından takip edilmelidir. Bu grup hastalar konstipasyon ve kolon hastalıkları açısından riskli olduğundan kolesterol düşürücü etkileri de göz önüne alınarak diyetle çözünür lif miktarı artırılmalıdır. Sigara kullanımı yasaklanmalı ve alkol kullanımı sınırlandırılmalıdır.

2. Dislipideminin tıbbi tedavisi**a. Statinler**

Yaşlılarda dislipideminin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek statin grubu ilaçlardır. Bu grup hastalarda statinlerin kullanılması KVH olayları ve tüm olaylara bağlı mortaliteyi azaltırlar. Statinler genel olarak güvenlidirler ve iyi tolere edilirler. Ancak statin yan etkileri açısından yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Çünkü, pek çok yaşlıda komorbid durumlar ve çoklu ilaç kullanımı söz konusudur. Renal yetmezliği olan yaşlı hastalarda miyopati riskinin artabileceği bilinmelidir. Yine yaşlı hastalarda eşlik eden hastalıklara bağlı çoklu ilaç kullanımı olduğundan pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatin dışında kalan ve sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan statinleri kullanırken dikkatli olmak gerekir. Yaşlılarda Statin yan etkilerinden korunmak ve hasta

uyumunu arttırmak için akılcı yaklaşım, düşük dozla başlayıp optimal LDL Kolesterol düzeylerine ulaşıncaya kadar dozu titre etmektir.

b. Fibratlar

Yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeylerinin tedavisi ve statin ile LDL düzeyleri hedefe gelmediği zaman kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadırlar. Yaşlılarda düşük HDL ve yüksek trigliserit düzeyi KVH risk faktörü olarak kabul görmektedir. Ancak 75 yaş üstünde fibratların kullanımı ile KVH risk azalmasını gösteren geniş çalışmalar mevcut değildir. Yaşlı hastalarda artmış yan etki riskinden dolayı gemfibrozil ile statin kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Kombinasyon için gemfibrozil yerine fenofibrat; statin içerisinde de fluvastatin ve pravastatin daha güvenli olarak kullanılabilir.

c. Diğer ajanlar

Niasin LDL düşürücü tedavide statinler ile kombine olarak veya HDL kolesterol düzeylerini yükseltmek için kullanılmaktadır. Ancak yaşlı popülasyonda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Ezetimib statinler ile kombine olarak veya statinleri tolere edemeyenlerde tek başına olarak LDL düşürücü ajan olarak kullanılmaktadır. Yaşlılarda statinler ile kombine kullanımının yan etkide artış yapmadan daha fazla LDL düşüşü sağladığı gösterilmiştir.

Safra asit bağlayıcılar (ülkemizde kolestiramin preparatları mevcuttur) LDL kolesterol düşüşü sağlarlar. Diğer ilaçların ve yağda çözünen vitaminlerin emilimini bozabildikleri unutulmamalıdır. Gastrointestinal yan etkilerinden dolayı zor tolere edilirler. Statin kullanılmadığı ya da statin kullanımı ile LDL hedefe ulaşılmadığı durumlarda dikkatli olarak kullanılabilirler.

Kaynaklar

1. Weijenberg MP1, Feskens EJ, Kromhout D. Total and high density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in elderly men during 5 years of follow-up. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol.* 1996 Jan 15;143(2):151-8.
2. Snowdon DA, Phillips RL, Fraser GE. Meat consumption and fatal ischemic heart disease. *Prev Med.* 1984 Sep;13(5):490-500.
3. Hamilton-Craig I1, Colquhoun D2, Kostner K3, Woodhouse S4, d'Emden M5. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 May 14;11:251-63. doi: 10.2147/VHRM.S40474. eCollection 2015.
4. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med* 1987; 82:54.
5. Ferrara A, BarrettConnor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation* 1997; 96:37.
6. Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 243-252.
7. Shanmugasundaram M1, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: should it be treated? *Clin Cardiol.* 2010 Jan;33(1):4-9. doi: 10.1002/clc.20702.
8. Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, et al. What is the optimal age for starting lipid-lowering treatment? A mathematical model. *BMJ* 2000; 320: 1134-1140.
9. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-1179.
10. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. *Circulation* 2001; 103: 2705-2710.

11. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(22):2090-9. Epub 2013 Aug 28.
12. Hamilton-Craig I1, Colquhoun D2, Kostner K3, Woodhouse S4, d'Emden M5. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 May 14;11:251-63. doi: 10.2147/VHRM.S40474. eCollection 2015.
13. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, Havlik RJ Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):753.
14. Hamilton-Craig I, Michealides C, Kostner K, Van Bockxmeer F. Current initiatives for detecting patients with familial hypercholesterolemia in primary care. *Lipid Spin*. 2013;11:5-10.
15. Pate R, Pratt M, Blair S, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.
16. Pate R, Pratt M, Blair S, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.
17. Lavie CJ. Treatment of hyperlipidemia in elderly persons with exercise training, nonpharmacologic therapy and drug combination. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13 (3, Suppl. 1):29-33.
18. Garcia-Palmieri M. Control of blood lipids in the elderly. *Bol Asoc Med PR* 2003; 95: 84-90.
19. Pedersen TR. Coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study experience. *Am J Cardiol* 1998; 82: 53T-56T.
20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
21. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
23. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. PROSPER study group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
25. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1129-1158.
26. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 101-107.
27. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2007;115:450-458.
28. Lipka L, Sager P, Strony J, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging*. 2004;21(15): 1025-1032.
29. Scialfaferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2013;8(3):205-10.
30. Authors/Task Force Members:, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Atherosclerosis. 2016 Oct;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ

I. Giriş

Menopoz, over aktivitesinin ve menstrasyon periyodlarının patolojik neden olmaksızın 12 ay amenoreyi takiben kalıcı olarak kesildiği fizyolojik bir olaydır.

Menopozal geçiş/perimenopoz/klimakterik ise reprodüktif yıllardan sonra görülen FSH düzeyinin artması, anti-Müllerian hormon ve inhibin B düzeylerinin azalması ile birlikte düzensiz adet kanaması, sıcak basması gibi vasomotor ve vajinal semptomlarla karakterize menopoz öncesi dönemdir.

Menopoz yaşı coğrafyaya göre değişmekle birlikte, ortalama 51 olarak bildirilmektedir. Menopoz Asya toplumlarında 42-49.5 gibi daha erken yaşlarda görülür. Yayınlanmış geniş bir epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen Türkiye de menopoz girme yaşının 47-49 olduğu bildirilmektedir. Menopozun daha erken yaşlarda ortaya çıkmasında halen sigara içiyor olmak, beden kitle indeksinin düşük olması, eğitim düzeyinin düşük olması, işsizlik, dul olmak ve kalp hastalığı öyküsü risk faktörleridir. Doğurganlık, daha önce oral kontraseptif kullanmak daha geç menopozu neden olabilmektedir. Erken menopoz over fonksiyonlarının sekonder bir neden olmaksızın 40-45 yaşlarında kesilmesidir. Menopoz 40 yaşından önce başlaması normal bir durum değildir ve prematüre over yetmezliği olarak tanımlanır.

Menopozu giren kadınların bir kısmı asemptomatik olmalarına rağmen %85'e varan olguda östrojen eksikliğine bağlı sıcak basması, terleme gibi vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları ve vajinal kuruluk gibi yakınmalar ortaya çıkar. Menopoz semptomları, menopozun genellikle ilk beş yılı içinde yaşanırken bazı kadınlarda bu süre uzayabilir. Menopoz döneminde sağlık ve yaşam kalitesini geçici olarak değiştiren bu semptomlara ek olarak uzun dönemde sağlıklı yaşlanmayı etkileyen ürogenital sistem, kemik, kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığı artar.

Evrelerin tanımlanması

Geç reprodüktif dönem, perimenopozdan önceki yıllardır. Klinik olarak menstrasyon miktarında hafif değişiklikler olur, sikluslar kısalır. Vazomotor semptom yoktur. Bu dönemde serum AMH azalır, inhibin B düzeyi azalmaya başlar, Erken foliküler FSH dalgalanmalar göstererek hafif artar, estradiol düzeyleri korunurken luteal faz progesteron düzeyleri ve ultrasonda antral folikül sayısı azalır.

Menopozal geçişin geç döneminde tipik olarak intermenstrual intervaller uzar, 40-50 güne çıkabilir. 40-49 yaşındaki bir kadında 3 aya kadar ulaşan amenore olursa veya ortalama siklus uzunluğu 42 günü geçerse menopozal geçiş döneminden kuşkulunmak gerekir. Bu dönemde düzensiz sikluslar ve belirgin hormonal dalgalanmalarla birlikte sıcak basmaları, uyku bozuklukları, ruhsal değişiklikler ve vajinada kuruluk yakınmaları başlar. Ek olarak lipid değişiklikleri ve kemik kaybı

görülmeye başlar. Erken foliküler faz FSH değeri değişken düzeylerde yükselir, bazen menopoza değerlerine ulaşır. Rastgele alınan kanda FSH değerinin 25 IU/L'in üstüne çıkması geç geçiş dönemini gösterir. Serum inhibin düzeyi, granüloza hücrelerinin diğer ürünü antimülleriyen hormon ve antral folikül sayısı azalır. Geç geçiş dönemi 1-3 yıl sürer.

Postmenopozda, son menstrual periyoda kadar devam eden FSH artımı, sonraki yıllarda 70-100 IU/L düzeyine ulaşır, yaşla birlikte bunu bir miktar azalma takip eder.

II. Tanı ve ayırıcı tanı

Semptomlar

Sıcak basması: Perimenopoz ve menopozun ana semptomudur. Sıcak basması günde değişen sıklıklarla görülür. Özellikle geceleri fazladır, bu nedenle gece terlemelerine yol açar.

Uyku bozuklukları: Çoğunlukla sıcak basmaları nedeniyle, ancak sıcak basmaları olmadan da uyku bozuklukları yaşanabilir. Apne, huzursuz bacak sendromu olabilir.

Vajinal kuruluk: Östrojen eksikliği vajina epitelinin incelmesine ve sonuçta vajina kuruluğu, kaşıntı ve dispareni semptomları ile karakterize vajina atrofisine neden olur.

Eklem ağrı ve sızıları: Perimenopoz ve menopoz döneminde reproduktif döneme göre daha fazla görülür. Kadınlar obez ve deprese ise bu yakınmalar daha fazladır. Ancak eklem ağrılarının östrojen eksikliği veya romatolojik yakınmalarla ilgili olup olmadığı bilinmemektedir. Kadın sağlığı girişimi (WHI) çalışmasında kombine östrojen progesteron veya sadece östrojen tedavisinin eklem ağrı ve katılığını plasebodan daha fazla azalttığı gösterilmiştir.

Bilişsel (kognitif) değişiklikler: Perimenopoz ve menopoz döneminde hafıza zayıflaması ve konsantrasyon azalması yakınmaları ortaya çıkabilir. Anksiyete artışı ve depresyon bilişsel performans olumsuz etkiler.

Depresyon: Perimenopoz döneminde depresyon riski artar. Bu risk erken postmenopoz döneminde azalır.

Östrojen eksikliğinin uzun dönem sonuçları

Menopoz kronik hastalığa neden olmaz. Ancak postmenopozal kadınlarda osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve psikoseksüel değişiklik riski artar.

Kemik kaybı: Perimenopoz döneminde başlar. Yıllık kemik mineral dansite kaybı son menstrual periyoddan bir yıl önce ve iki yıl sonraki dönem boyunca en fazladır.

Kardiyovasküler hastalık: Menopozdan sonra kısmen östrojen eksikliği ile ilgili olarak kardiyovasküler hastalık riski artar. Perimenopoz döneminde başlayan lipid profili değişiklikleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerindeki artışlar bu duruma katkıda bulunur. Perimenopoz döneminde LDL kolesterol düzeyinin yaştan bağımsız olarak hafif olarak arttığı, menopoz dönemine geçilirken düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen HDL kolesterolün koruyucu etkisinin azaldığı gösterilmiştir (SWAN çalışması).

Demans: Demansı olmayan kadınlarda östrojenin kongnitif fonksiyonları koruyucu etkisi olduğuna dair sınırlı epidemiyolojik veriler vardır.

Dejeneratif artritis: menopozdan sonra östrojen eksikliğinin osteoartrit gelişimine katkısı olabilir, ancak bu konuda veriler sınırlıdır.

Vücut bileşimi: Erken postmenopoz yıllarında östrojen tedavisi almayan kadınlarda yağ kitlesi artarken kas kitlesi azalır. Bazı çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisinin santral yağ dağılımını azalttığı gösterilmiştir.

Cilt değişiklikleri östrojen eksikliği cilt ve kemiklerin kollojen içeriğinin azalmasına neden olur. Cilt kollojeninin azalması cildin yaşlanma ve kırışmasına neden olabilir.

Tanı yaklaşımı

Genel yaklaşım tüm hastalar için menstural siklus hikayesi, menopoz semptomlarının (sıcak basması, uyku bozuklukları, depresyon, vajina kuruluğu) detaylı sorgusu, semptomatik olgularda vajinal atrofinin değerlendirilmesi için pelvik muayenenin yapılmasıdır. 45 yaşın üstündeki kadınlarda, düzensiz mensler ile birlikte menopoz semptomları varsa daha ileri testlere gerek yoktur. Tanı klinik bulgular ile konur. Gerekirse tekrarlayan FSH ve E2 ölçümleri yapılabilir.

40-45 yaş aralığında düzensiz mensleri olan kadınlar oligo/amenoresi olan hastalar gibi değerlendirilmelidir. Burada da gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır. 40 yaş altındaki kadınlar ise benzer şekilde düzensiz mensler açısından tam olarak değerlendirilmelidir.

Menstrual siklus değişiklikleri yapan gebelik, hiperprolaktinemi ve tiroid hastalıklarının dahil olduğu diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle düzensiz adet kanamaları, terleme ve ruhsal durum değişiklikleri gibi menopoza benzer yakınmalar oluşturması nedeniyle hipertiroidizm dikkate alınmalıdır. Ağır veya uzayan kanama durumlarında hastalar premenopozal kadınlar gibi değerlendirilmeli gebelik testi, pelvik ultrasonografi gerekirse endometriyal biopsi yapılmalıdır. Ayrıca atipik sıcak basması ve gece terlemeleri olan hastaların karsinoid, feokromositoma veya alta yatan malignite açısından değerlendirmesi gerekebilir. Ayırıcı tanıda panik hastalıkları, diyabetli hastada hipoglisemi, aşırı kafein alımı, alkol kesilmesi semptomları, sıcak intoleransı yapan antiöstrojen, antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanımları göz ardı edilmemelidir.

III. Tedavi ve takip

Yaşam kalitesini düşüren menopoz semptomların yönetiminde en etkili tedavi menopozal hormon tedavisidir (HT). HT menopozla birlikte görülen vazomotor ve genitoüriner semptomları, uyku bozukluklarını, menopozla birlikte olan anksiyete ve depresif semptomları, artraljileri azaltır.

Hormon tedavisinin menopoz semptomlarını kontrol altına almanın dışında menopozun etkilediği beyin, iskelet, cilt, urogenital ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının önlenmesindeki rolü tartışmalıdır.

HT, orta ve şiddetli vazomotor semptomları ve vulva vajina atrofisi olan perimenopoz ve 60 yaş altı veya 10 yılın altındaki postmenopoz dönemindeki kadınlarda önerilir. Tedavi meme kanseri, östrojene duyarlı malign hastalık, koroner kalp hastalığı, geçirilmiş tromboembolik olay, inme, aktif karaciğer hastalığı, tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan kadınlarda kontrendikedir. HT, tanı konmamış genital kanama ve tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazide önerilmez. Safra kesesi hastalıkları, hipertrigliseridemi, diyabet, hipoparatiroidizm, benign meningioma, orta ve yüksek meme kanseri riski, auralı migren, astım, porfiriya, sistemik lupus eritematozis ve karaciğer hemanjiomu olan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Uterusu olan kadınlarda östrojenin neden olacağı endometriyal hiperplazi önlemek için kombine östrojen ve progestasyonel ajan tedavisi (EPT), histerektomili kadınlarda sadece östrojen tedavisi (ET) kullanılır.

1. Östrojen tedavisi:

Sistemik östrojen tedavisi standart veya düşük dozlarda oral ve transdermal olarak uygulanır. Menopoz semptomlarını kontrol altına almada etkinlikleri aynı olmasına rağmen oral östrojen ilk geçiş etkisi nedeniyle transdermal östrojene göre karaciğer üzerine daha yüksek düzeyde etki eder. Oral östrojenler prokoagülan etki gösterir; SHBG, tiroid bağlayıcı globülini, trigliseridleri ve CRP gibi bazı inflamatuvar markerleri artırırlar. Bu nedenle tromboembolik olaylar gibi bazı riskleri düşürmek için transdermal yol düşünülmelidir. Transdermal östrojen özellikle hipertansiyon, hipertrigliseridemi, obezite, metabolik sendrom, diyabet ve kolelitiasisi olan kadınlarda tercih edilebilir. Oral östrojenlerin karaciğerden ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle biyoyararlanımları düştüğü için daha yüksek dozda uygulanırlar. Östrojen tercihinde oral veya transdermal uygulanacak östradiol ilk seçenek olarak önerilmektedir. Vajinal halka ve yüksek doz östrojen içeren kremlerle uygulanan vajinal östrojen tedavisi (yüksek doz) sistemik östrojen etkisi sağlar ve vazomotor semptomların tedavisinde kullanılır. Orta ve düşük doz vajinal östrojen tedavisi ise menopozun genitoüriner sendromunda (GSM) kullanılır (lokal etki). GSM vulvovajina atrofisi ve idrar yolu disfonksiyonu ile karakterize bir durumdur. Vulvovajina atrofisi çoğunlukla geç postmenopoz döneminde görülür. Orta doz vajinal östrojenin bir miktar sistemik emilimi olabilir. Vajinal atrofi ile birlikte olan orta ve şiddetli dispareninin tedavisinde östrojen agonist/antagonisti olan ospemifene önerilmektedir. Bu tedavi meme kanserli hastalara önerilmez.

En sık kullanılan östrojen formları, uygulama yolları ve günlük dozları :

Oral östrojenler:

Konjuge ekin veya konjuge östrojenler (0.3 -0.625 mg), Türkiye'de preparatı yoktur. Mikronize östradiol (mikronize formdaki 17 β -östradiol), ağızdan (1-2 mg) veya enjeksiyon

Transdermal östrojenler:

Transdermal östradiol (25, 50, 100 μ g)

Topikal östradiol jel ve sprey

Vajinal östrojen preparatları: vajinal etinil östradiol halka, östriol krem ve östrodiol tablet

Menopoz semptomları için en düşük etkili doz östrojen (17β -östradiol 0,5-1 mg/gün oral, 25-50 µg/transdermal) kullanılmalıdır. Daha önce uygulanan takvim ayının 1-25 günleri östrojen alma tarzında değil, sürekli kullanım tercih edilmelidir. Ancak yeni menopoza giren kadınlarda (tedavinin ilk bir iki yılı ara kanama eğilimi olduğu için) kombine siklik tedavilerde her ay 20-25 gün östrojen ve 12-15 gün progesteron yaklaşımı tercih edilir.

Östrojen dozunun yeterliliğini değerlendirmek için serum FSH ölçümü kullanılmaz. Yeterli östrojen dozuna rağmen FSH yüksek kalabilir.

2. Progesteron tedavisi

Uterusu olan kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanseri önlemek için sistemik östrojen tedavisine progesteron eklenmelidir. Progesteronlar, progestasyonel bileşiklerin geniş bir grubudur. Bu grupta endojen progesteron ile idantik olan mikronize progesteron ve sentetik progesteronlar (medroksi progesteron asetat, noretindron) vardır. Progesteron tedavisi östrojen alan uterusu olan ve kadınlarda ayda minimum 10-14 gün kullanılmalıdır. Etkinliği tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen memenin progesterona maruz kalmasını azaltmak için her üç ayda bir 14 gün progesteron tedavisi de kullanılabilir. Kombine siklik tedavilerde her ay 20-25 gün östrojen ve 12-15 gün progesteron uygulanır. Bu özellikle yeni menopoza giren kadınlarda ara kanamaları engellemek amacıyla tercih edilen bir yöntemdir. Östrojenin düşük doz progesteron ile kombine olarak sürekli kullanımı diğer bir yöntemdir ve bu şekilde amenore sağlanabilir. Progestajen olarak MPA dan ziyade intermittant olarak doğal progesteron veya noretindron kullanımı tercih edilmelidir.

Endometriumu koruduğu gösterilen oral progestasyonel ajanlar

Medroksiprogesteron asetat (MPA) (2.5 mg/gün veya 5 mg 10- 12 gün/ay)
 Progesteron (100 mg/gün veya 200 mg 10- 12 gün/ay)
 Noretindron asetat (kombine preparat 0.35 mg gün, veya 5 mg 10- 12 gün/ay)
 Dydrogesterone 10 mg/gün
 Drospirenon (2-3 mg /gün), Türkiye'de kombine preparatlarda vardır.
 Levonorgestrel, rahim içi sistem 20 microgr/gün

Östradiol ile bir progestajenin kombine sürekli kullanımı

- a) Oral:
 - Östradiol-drospirenon
 - Östradiol-noretindron asetat
 - Östradiol-norgestrel
 - Kombine ekin östrojen-MPA, Türkiye'de preparatı yoktur.
 - Östradiol-norgestimate, Türkiye'de preparatı yoktur.
- b) Transdermal:
 - Östradiol-levonorgestrel, Türkiye'de preparatı yoktur.
 - Östradiol-noretindron asetat, Türkiye'de preparatı yoktur.

Tek başına progesteron: Estrojeni tolere edemeyen hastalarda progesteron vazomotor semptomları düzeltebilir meme kanserli hastalarda progesteron tedavisinden kaçınmak uygun olur.

3. Vazomotor semptomların tedavisinde kullanılan diğer hormonal ajanlar

Tibolon

Dokuya özel östrojenik ve progestojenik özellikleri olan sentetik steroiddir. Uterus ve meme üzerine östrojenik etkisi yoktur. Kemik dansitesi, vazomotor ve vajinal semptomlara yararlı etkileri vardır. Kontrendikasyon bulunmayan kadınlarda vazomotor semptom ve klimakterik semptomları bulunan kadınlarda HT e bir alternatif olabilir. Diğer menopoz hormon tedavileriyle birlikte kullanılmaz. Meme kanseri öyküsü olanlara önerilmez.

Bazedoksifen ile birlikte konjuge ekin östrojenler

Bu kombinasyon uterusu olan semptomatik postmenopozal kadınlarda VMS ve kemik kaybını önlemek amaçlı önerilmektedir. Ülkemizde preparatı yoktur.

4. Menopozal geçiş sırasında oral kontraseptiflerin kullanımı

Oral kontraseptifler HT'e göre daha yüksek doz östrojen ve progesteron (hipotalamus, hipofiz over ekseninin baskılayacak miktarda) içerirler. Oral kontraseptifler genellikle 40-50 yaşlarında, hala kontrasepsiyona ihtiyaç duyan, menopoz semptomları ve kanama kontrolü (ağır kanamaları olan) ihtiyacı olan menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda kullanılabilir. 20 mcg etinil estradiol içeren oral kontraseptifler bu amaçla uygun preparatlardır. Obez, hipertansif, migren başağrıları olan kadınlarda oral kontraseptifler kullanılmaz.

Hormon Tedavisi Alan Kadınların Takibi ve Tedavi Süresi

HT sırasında anormal vajinal kanama olduğunda endometriumun hiperplazi ve kanser açısından değerlendirilmesi gerekir. HT alan kadınlar genelde başlangıçta ilk 3 ay içinde ve sonrasında 6-12 ay da bir yan etkiler açısından değerlendirilmelidir.

Sistemik kombine HT tedavisinin riski tromboembolik hastalık ve meme kanseridir. Over kanser riski de tedavi süresine bağlı olarak artabilir. Çeşitli menopoz rehberlerinin bu konudaki önerisi hastaların tedaviye devam açısından yıllık değerlendirilmesi ve 5 yıla kadar tedaviye devam edilebilmesidir.

IV. Hormon tedavisinin yarar ve riskleri

HT, menopozla birlikte görülen vazomotor ve genitoüriner semptomları, uyku bozukluklarını, menopozla birlikte olan anksiyete ve depresif semptomları, artraljileri azaltır.

Menopoz ve yaşlanma ile birlikte KVH, inme, osteoporoz ve kanser gibi kronik hastalıkların başlama ve progresyon riski artar. Menopoz semptomlarının tedavisi ve potansiyel kronik hastalıkların önlenmesi için başlanacak tedavinin zamanı önemlidir. Eğer tedavi erken menopoz döneminde başlarsa hastalık önlenmesi mümkünken geç dönemde verilen tedavi bazı sakıncalar yaratabilmektedir. Primer veya sekonder hastalık önlenmesinde belirli yararları olsa da bir çok uzman grubu menopozal hormon tedavisinin bu amaçla kullanılmasını önermemektedir.

Osteoporoz

Düşük doz östrojen tedavisi kemik dansitesini koruyabilmekte veya arttırılabilmektedir. Bazı randomize kontrollü çalışmalar standart doz östrojen tedavisinin kalça, vertebra ve vertebra dışı postmenopozal osteoporoz kırık riskini azalttığını göstermiştir. Bu etki ET ile EPTe göre daha belirgindir. Bu nedenle alternatif osteoporoz tedavileri (bifosfonatlar gibi) uygun olmayan veya yan etki oluşturan osteoporotik kırık riski yüksek kadınlarda hormon tedavisi bir seçenektir. Çok küçük dozdaki östrojen yeterli olmasına rağmen kemik mineral kaybını koruyucu etki doza bağlıdır. Uygulanan östrojen dozunun yeterliliğini değerlendirmek için her hasta DEXA ve kırık riski açısından takip edilmelidir. Ancak hormon tedavisinin kemik kitlesi üzerine yararlı etkileri tedaviyi kestikten birkaç sene sonra ortadan kaybolmaktadır. Kemik kitlesini korumak ve kırıkları önlemek için hastalara düzenli ağırlık bindiren egzersizler, yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı, sigarayı bırakmak, düşmeleri önlemek gibi yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmelidir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yeterli vitamin D düzeyine haftada 3-4 gün günde 15 dakika güneş ışığından yararlanma veya 800-1000 IU/gün vitamin D desteği ile ulaşılabilir. D vitamini düzeyi düşük olan hastalara yeterli replasman yapılmalıdır.

Tip 2 Diyabetes mellitus

Geniş randomize kontrollü çalışmalar hormon tedavisinin yeni başlayan diyabet tanısını azalttığını göstermiştir. Tedavi kesildiğinde bu etki devam etmez. Ancak perimenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlarda tip 2 diyabetin primer önlenmesinde hormon tedavisini önermek için yeterli kanıt yoktur.

Kolorektal kanser

Değişik çalışmalarda EPT ile 50-59 yaş grubundaki kadınlarda kolorektal kanser insidansının daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak daha anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Aktif tedavi sırasında kanserdeki azalma tedavi kesildikten sonra devam etmemektedir.

Endometriyum kanseri

Uterusu olan kadınların progesteronsuz östrojen kullanımı endometriyum kanserine neden olabilmektedir. Birlikte P kullanımı endometriyum hiperplazisini önlemektedir ve kanserini azaltabilmektedir (WHI çalışmasına göre). Levonorgestrel rahim içi aracın özellikle obez kadınlarda hiperplazi ve endometriyum kanser riskini azalttığı gösterilmiştir.

Meme kanseri

Beş yıllık EP tedavisinden sonra meme kanseri riski artmaktadır. Tek başın östrojen kullanımında bu risk düşük gibi gözükmemektedir.

Over kanseri

EP ve E tedavisinin over kanseri görülmesi üzerine etkisi net değildir. Sadece östrojen tedavisinin on yıldan uzun kullanımı ile over epitel tümörlerinin artma olasılığı vardır.

Kardiyovasküler etki, tromboembolik olaylar

Menopozal geçiş dönemi gibi erken dönemde özellikle sadece estrogen şeklinde uygulanan HT, kalp koruması sağlayabilmektedir. Ancak menopozal geçiş döneminin 10 yıl sonrasında bu koruması gerçekleşmemektedir. Hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder önlenmesinde rolü yoktur, kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca tek başına östrojen veya EP kombinasyon tedavisi alan kadınlarda yaşla birlikte serebrovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir.

Sistemik hormon tedavisi venöz tromboembolik olay riskini artırır ve bu nedenle özellikle riskli hastalarda önerilmemelidir.

Menopoz dönemindeki kadınlarda aile öyküsü, lipid profili, diyabet ve sigara öyküsü gibi kardiyovasküler risk faktörleri de ayrıca değerlendirilmelidir. Sigara kardiyovasküler hastalık ve tromboembolik olay riskini arttırdığı için özellikle östrojen alan kadınlarda sigara bırakma teşvik edilmelidir.

İdrar inkontinensi

Oral ET ve EPT ile inkontinens riski artar. Tedavinin sonlandırılmasına rağmen devam edebilir.

Demans

Östrojen ve kombine östrojen progesteron tedavisinin postmenopozal kadınlarda kongnitif fonksiyonlar üzerine yararı gösterilmemiştir (WHI çalışmasında). Kognitif yaşlanma ve demansın önlenmesi veya tedavisinde hormon tedavisi önerilmemektedir.

Mortalite üzerine etki

60 yaş üstü kadınlarda tüm sebeplere bağlı mortalite değişmezken, daha genç kadınlar için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

5.Vazomotor semptomların kontrolünde hormon dışı tedaviler

Yaşam tarzı değişiklikleri

Hafif ve ılımlı vazomotor semptomlarda çevreyi serin tutma, sıcağı giderme, hafif pamuklu giyecekler giyme şeklindeki yaşam tarzı değişiklikleri yardımcı olabilmektedir. Sigara, alkol, kafeinden ve baharatlı yiyeceklerden sakınma, ayrıca önermek için yeterli veri olmasa da yaşam kalitesi ve ruh halini düzelteren aerobik egzersiz, gevşeme tedavileri bazı kadınlarda yararlı olabilir. Obez kişinin kilo vermesi ve stresi azaltma diğer yaşam tarzı değişiklikleridir.

VMS için hormon dışı ilaç tedavileri: Hormon tedavisinin kontrendike olduğu veya hormon tedavisi almak istemeyen kadınlarda SSRI ve SNRI grubu antidepresanlar ve gabapentin/pregabalin önerilmektedir.

Antidepresanlar: Venlafaksin, paroksetin, fluoksetin, citalopram ve escitalopram gibi SSRI ve SNRI grubu antidepresanların depresyonu olmayan sağlıklı kadınlarda menopoz sıcak basmalarını tedavisinde etkili olduğunu gösteren RKÇ'lar vardır. Antidepresanların yan etkileri zaman ve doz ayarlaması ile azalabilmektedir. Vazomotor semptomların kontrolü için östrojen kullanmak istemeyen kadınlarda etkili ajanlardır. Paroksetin (7.5 mg/gün) bu amaçla FDA onayı alan tek

ajandır. Türkiye’de bu antidepresanların menopoz semptomlarında kullanımı için sağlık bakanlığı onayı yoktur.

Gabapentin/pregabalin: Vazomotor semptomları azaltırlar. Özellikle gece sıcak basması daha fazla olan kadınlarda gece alınan tek doz gabapentine yanıt iyidir.

Klonidin: Santral etkili α -2 agonisttir. Etkinlik ve güvenilirliği sınırlıdır. Oral ve transdermal uygulanabilir. Yukarıdaki ajanlardan daha az etkilidir. Türkiye’de preparatı yoktur.

Tamamlayıcı bitkisel ve doğal ürünler

Fitoöstrojenler steroid yapıda olmayan östrojenik ve antiöstrojenik biyolojik aktivitesi olan bitki kaynaklı maddelerdir. İzoflavonlardan genistein ve daidzein fitoöstrojenlere örnektir ve soya fasulyesi, soya ürünleri ve kıızılyoncada yüksek oranda bulunur. Bu maddelerin vazomotor semptomlar üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Özellikle kıızılyoncunun etkileri plasebo ile benzer bulunmuştur. Tıbbi destek olarak alındıklarında östrojenik etki gösterebileceklerinden meme kanseri olan kadınlarda kullanılmamaları önerilir. Eğer soya kullanımı arzulanıyorsa bu destek şeklinde değil soyalı yiyeceklerin yenmesi şeklinde olmalıdır. İki yıla kadar kullanımda endometrium üzerine uyarıcı etki gösterilmemiştir, ancak uzun dönem güvenlik verileri yoktur.

Karayılan Otu (Black Cohosh), vazomotor semptomların tedavisinde etkinlik ve güvenlik verileri çelişkilidir. Karaciğer toksisitesi rapor edilmiştir.

Ginseng, St. John’s wort, ginkgo biloba gibi diğer bitkilerin vazomotor semptomların kontrolünde plaseboya üstünlükleri yoktur.

Vitaminler

Vitamin desteğinin sıcak basmaları üzerine etkisiyle ilgili veriler sınırlıdır. Vitamin E kullanımı ile sıcak basması sayısında çok az bir azalma olduğu (%10) rapor edilmiştir.

Kaynaklar

1. AACE Menopause Guidelines, Endocr.2011;17(Suppl 6)
2. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ;100(11):3975-4011
3. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. in www.uptodate.com .2016 UpToDate.
4. Practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-16
5. Neslihan Carda S, Bilge SA, Oztürk TN, Oya G, Ece O, Hamiyet B. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. Maturitas 30 (1998) 37-40).
6. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türk Jinekoloji Derneği Hormon Replasman Tedavisi Konsensus Grubu Kararları. Artemis, 2003; Vol 4(1) 7-8
7. SOGC clinical practice guideline. Menopause and Osteoporosis Update 2009. JOGC 2009;31(1):1-52
8. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2012;19(3): 257-271
9. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M; EMAS. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. Maturitas. 2011;68(1):94-7.
10. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. Maturitas. 2012;71(1):83-8
11. Consensus Statement: Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012 A; 97(4): 1159-1168
12. The 2013 British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. Menopause International: The Integrated Journal of Postreproductive Health 0(0) 1-10

