

Yrd. Doç. Dr. Mecit Orhan ULUDAĞ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

uludag@gazi.edu.tr



1963 yılında Ankara'da doğdu. 1986 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1998'de Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Farmakoloji Doktorasını tamamladı. 2007 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD'nde Yrd.Doç.Dr. olarak çalışmaya başladı. Halen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekan Yardımcısı olarak görev yapmaktadır. Özellikle kronofarmakoloji, immünofarmakoloji, ağrı ve kardiyovasküler farmakoloji alanlarında çalışmalarına devam etmektedir.

Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (Komplikasyonlar)

Diabetes Mellitus (şeker hastalığı) karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozuklukla karakterize, yüksek kan glukoz seviyeleriyle seyreden ve vücutta pek çok sistemi etkileyerek yaşam boyu devam eden bir hastalıktır. Tedavi altında olsun veya olmasın tüm diyabet hastalarında kan şekeri (plazma glukoz) düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda kısa (akut) ve uzun (kronik) dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu hasarlara “diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikeasyonlar)” adı verilir.

Hipoglisemi (düşük kan şekeri), ketoasidoz (diyabetik koma), laktik asidoz, bakteri/mantar enfeksiyonları, hiperglisemik nonketotik koma diyabetin akut komplikeasyonlarıdır. Kronik komplikeasyonlar arasında ise, mikrovasküler hasarın en sık görüldüğü; retinopati (gözlerin hasar görmesi), nöropati (sinirlerin hasar görmesi), nefropati (böbreklerin hasar görmesi) ve makrovasküler hasarın en sık görüldüğü; hızlanmış damar sertliği, diyabetik ayak, koroner arter hastalığı ve impotens (cinsel isteksizlik veya yetersizlik) vardır. Bu komplikeasyonlar hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetlilerde ortaya çıkabilir. Özellikle kronik olanlar yıllar boyunca belirti vermeden

ilerleyebilir. Bu nedenle tüm diyabet tanısı alan hastaların şikayetleri olmasa bile, yılda en az bir kere komplikasyonlar açısından muayene ve tetkikleri yapılmalıdır.

ABD ve Kanada'da 29 merkezde yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) 'ye ilişkin sonuçlar, yoğun insülin tedavisiyle kan şekeri düşürülmesinin, komplikasyonları azalttığını göstermiştir.¹ Pekçok çalışmada kan şekeri düzeyinin kontrolünün sağlanması ile diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkışının geciktirilmesi ve hasarın azaltılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir.^{1,2,3} Hastalarda kan şekeri kontrolü yanında kan basıncı, lipid, kolesterol, trigliserid değerleri, kilo ve diyet takibi de önemlidir.

Türkiye Diyabet Vakfı koordinatörlüğünde yürütülen "Diyabet 2020: Vizyon ve Hedefler" projesi kapsamında çalıştaylar yapılmış ve Türkiye'de diyabetin tüm yönleri ile mevcut durumu ve sorunları ortaya konulmuştur. Ülkemizde yapılan araştırmalar tedavi aşamasındaki hastaların %60-70'inde aslında komplikasyonların başladığını, yani geç kalındığını göstermektedir. Tüm sağlık profesyonellerini (hekimler, eczacılar, hemşireler diyetisyenler) ve diyabet hastalarını kapsayan, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun desteklediği bu proje ile ülkemizdeki diyabet hastalarını etkili bir şekilde izlemek ve tedavi etmek, diyabete bağlı organ hasarlarını ve komplikasyonları kontrol altına almak amaçlanmıştır.

Diyabet hastalığının tedavisi kadar komplikasyonlarının önlenmesinin de hayati öneme sahip olduğu açıktır. Sık görülen diyabet komplikasyonlarından diyabette mantar enfeksiyonları, diyabetik ayak, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropatinin belirti, tanı ve tedavisi hakkında özet bilgi aşağıda verilmiştir.

Diyabet ve Mantar Enfeksiyonları

Diyabetli kişiler bakteri ve mantar enfeksiyonlarına daha yatkındırlar. Diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada kan şekeri düzeyi ile, pozitif mantar bulgularının yüzdesi arasında paralellik bulunmuştur.^{4,5} Enfeksiyonlar, sıklıkla idrar yolları ve üst solunum yollarında ve deride ortaya çıkabilir.⁴ Onikomikoz ve dermatomikozların değişken bir epidemiyolojisi vardır ve genellikle dermatofitler, mayalar ve non-dermatofitik mantarlar tarafından oluşturulurlar.^{6,7}

Diyabetik Hastalarda Onikomikoz; Onikomikoz belirtileri arasında, tırnaklarda sarı-yeşil veya kahverengi renklenme, kırılma, dökülme, ayaklarda kötü koku ve kaşıntı vardır. Onikomikoz, olası sekeller nedeniyle diyabetik hastalar için daha büyük bir risk taşımaktadır. Özellikle ciddi nöropatisi olan yüksek riskli diyabet hastalarında ortaya çıkan duyu kaybı, bu kişilerin onikomikoz için karakteristik olan keskin, kırılgan veya enfekte tırnakların neden olabileceği küçük sıyrıklar ve ülserasyonların farkına varmalarına neden olabilir. Bu lezyonlar sonuçta ciddi paranoşi (tırnak dibi iltihabı), selülit veya bakteriyel enfeksiyona dönüşebilir ve diyabetik ayağın şiddetine katkıda bulunabilir. Diyabetik hastalarda ihmal edilmiş enfekte tırnak yatağı erozyonları osteomyelitte (kemik iltihabı) neden olabilir.⁵

Diğer Yüzeyel Mantar Enfeksiyonları; Onikomikoz genellikle diyabet hastalarında ihmal edilmemesi gereken bir durum olan tinea pedisle birliktelik gösterir. **Tinea pedis**, plantal veya parmak arası derisinde, bakterinin giriş kapısı olarak fissürlere ve derin enfeksiyonlarla birlikte ciddi sonuçlara neden olabilir. Diyabet hastalarının hastaneye başvurularının %7.5'inin paranoşi nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda fungal enfeksiyonların bir diğer nedeni de **Candida**

albicans'tır. Bu enfeksiyon daha çok sıcak, nemli ve kıvrımlı derinin olduğu yerlerde olur. Daha çok meme altında, tırnak çevresinde, ayak ve el parmakları arasında, saç diplerinde, koltuk altında ve kasıkta görülür.^{4,5,6,7}

Tedavi;

Halen tedavide klasik ve yeni nesil antigungal ajanlar kullanılmaktadır.

Griseofulvin: Bu ajan, geleneksel olarak primer tedavi seçeneğidir. Fakat relatif olarak onikomikozda zayıf etkilidir ve tedavi süresi uzundur. Bu yüzden yeni nesil antifungal ajanlar bu ilacın yerini almıştır.

Azol ve allilamin türevleri: Azol antifungal-leri olan itrakonazol ve flukonazol ile allilamin türevi antifungal olan terbinafin, ayak parmaklarındaki onikomikozun etkili tedavisi için yeni olanaklar sunmaktadır. Bu ajanların, yüksek fayda-risk oranına ve kısa tedavi süresine sahip olmaları, klinik ve terapötik tercihlerini önemle etkilemektedir. Terbinafin 12 hafta boyunca devamlı, flukonazol haftada bir kez, itrakonazol bir hafta kullanılıp 3 hafta ara verilecek şekilde (puls) kullanılır. Fungal aktivite spektrumunu bilmek optimal tedavi açısından önemlidir. Terbinafin primer olarak dermatofitlere karşı aktiftir ve bazı *Candida* suşlarına da etkilidir. Terbinafin ayrıca bazı non-dermatofit küflere karşı da etkilidir. İtrakonazol dermatofitler, *Candida* suşları ve non dermatofit küfleri içeren geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Terbinafin ve itrakonazolün diyabetik hastalardaki mantar enfeksiyonlarında etkinliği kanıtlanmıştır. Diğer yandan flukonazolün antidiyabetik ajanlarla etkileşebildiği ve hipoglisemik epizod ihtimali olduğu daima akılda tutulmalıdır.

Diyabetik Nöropati

60 yaş üstü diyabetik hastaların %50'sinden fazlasında görülür. Diyabetik ayak ve ayak ülserasyonu oluşumunu 7 kat artırır. Tedavisi güç olan

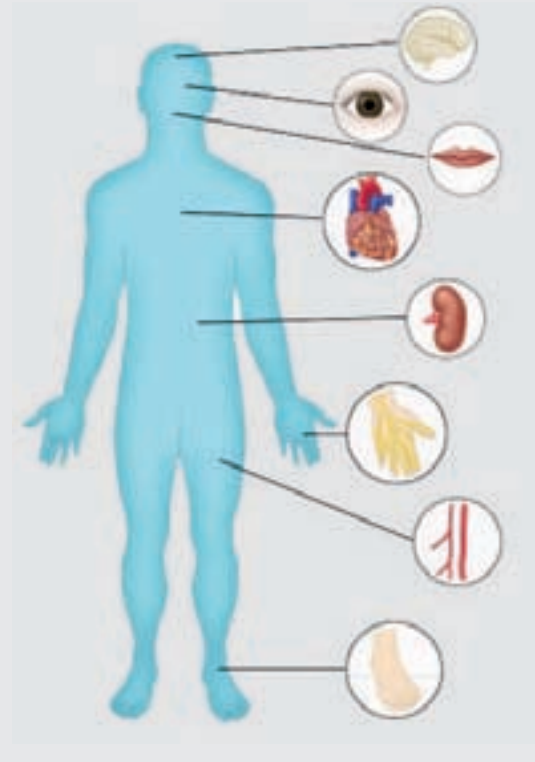
nöropatik ağrılar ortaya çıkabilir. Harabiyete uğrayan sinirin fonksiyonuna göre motor, duyuşsal veya otonomik etkiler ortaya çıkar.^{8,9,10}

Motor Nöropati; kas zayıflığı veya atrofisi yaparak ayak deformasyonu, değişen ayak biyomekaniği ve vücudun ayaktaki basıncının redistribüsyonuna yol açar.

Duyusal Nöropati; ağrı duyumunu azaltır ve özellikle ayağı ağırlı uyaranlara karşı duyarsız hale getirir. Bu durum ayakta ülserasyon oluşumuna kadar fark edilemeyen ve tekrarlayan travmaya yatkın hale getirir ve yaralanma risklerini artırır.

Otonomik Nöropati; terlemede azalma oluşturarak, cildi yarık ve çatlaklara yatkın duruma getirir. Buna, derideki kan akışının değişmiş regülasyonu da katkıda bulunur. Mesane fonksiyonlarının bozulması, idrara çok seyrek gitme, bazen

Diyabete bağlı komplikasyonlar vücudun değişik bölgelerinde gözlemlenebilir



kaçırma, sık görülen ishaller, impotens gibi birçok belirti de otonom nöropati ile ilgilidir.

Charcot Nöropati; altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte duyuusal nöropati ile birlikte gelişebilir ve halen en yaygın sebebi diyabettir. Non-enfektif bir süreçtir. Eklemelerin, kemiklerin deformasyonu, kırılması ve yeniden biçimlenmesi ile karakterizedir.

Tedavi;

Diyabette ortaya çıkan nöropatinin iyileştirilmesi mümkün değildir. Ancak diyabetin kontrolü, nöropatinin önlenmesi veya geciktirilmesini sağlar. Periferik nöropati belirtilerinin (parestezi, hissizlik, nöropatik ağrı) farmakolojik tedavisi ampirik veya semptomatiktir.^{13,14} Düşük doz antidepressanlar, antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin, karbamazepin), duloksetin, venlafaksin, topikal kapsaisin ve çeşitli analjezikler (nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, tramadol) en sık kullanılan ilaçlardır. Erektile disfonksiyonda ise sildenafil, vardenafil, tadalafil kullanılabilir.

Diyabetik Ayak

Erkeklerde daha sık görülür. Belirtileri ayakta kızarıklık, sık görülen iyileşmeyen yaralar ve ülserlerdir. Diyabetik ayak hastalığının en korkulan komplikasyonu, genel popülasyona göre diyabetli hastalarda 10-30 kat daha fazla görülen amputasyondur. Non-travmatik amputasyonların %80'inden fazlasını diyabet oluşturur, bunun %85'inde ise, ayak ülserleri vardır.^{10,11,12} Uzun süre yüksek kan şekere maruziyet özellikle ayaklarda bulunan sinirlerde ve damarlarda harabiyete neden olur. Bu şekilde diyabet hastalarının ayaklarında ağrı duyumunu azalır; hasta yaralanmaların farkına varamaz. Nöropati sonucunda ayakta kuruma, deride çatlaklar oluşur. Isıyı algılayamayan hastalar, üşüyen ayaklarını ısıtmak isterken ağır yanıklara neden olurlar. Küçük ve büyük damarların hasarı sonucunda ayağa giden kan akımı azalır. Ayakta

oluşacak her türlü yara ülserleşir; çok geç iyileşir veya hiç iyileşmez. Ayak problemlerinin erken tanı ve tedavisi, gelecekteki ayak ülser riskini azaltacaktır. Ülser gelişimine sebep olan en önemli faktörler iskemi ve nöropatidir. Nöropatik ayak genellikle sıcak, kuru, ağrısızdır ve ülser parmak uçlarında yerleşmiştir. Ayak venleri dolgun ve nabız vardır. Nöroiskemik ayak ise soğuk, ağrılı, topukta ülserler, nabız yokluğu ile karakterizedir. Diyabetik olgularda ön planda olan ateroskleroz, distal periferik arterleri etkilemektedir.^{10,11} Aterosklerozun yanında bazal membran kalınlaşması ve kapiller frajilite artışı, trombozlar ve endotelial disfonksiyon gibi mikrovasküler değişiklikler de iskemi gelişimine sebep olabilir. İskemi varlığı ülserin iyileşmesini geciktiren ve amputasyon riskini yükselten nedenlerin başında gelir.

Tedavi;

Diyabetik ayak ülserinin tedavisi altında yatan nedene yani iskemi, nöropati veya her ikisinden oluşan kombinasyona bağlıdır.

İskemik ülser tedavisi: Diyabet vasküler bir hastalıktır ve bu yüzden aterosklerotik riskin azaltılması gereklidir. Sigaranın bırakılması, diyabetik dislipidemi ile hipertansiyonun tedavisi ve antitrombotik ajanların kullanımı tedavinin esasını oluşturur.^{9,10}

Enfekte ülserlerin tedavisi: Öncelikle yaraların temizlenmesi ve nekrotik materyalin debride edilmesi gerekir. Kullanılacak antibiyotik, klinik deneyimlere ve kişisel tercihe dayalı bir şekilde ampirik olarak seçilir. Daha sonra, klinik yanıt ve yara kültür/antibiyoqram sonuçlarına göre değiştirilebilir. Oral antibiyotik olarak amoksisilinklavulanik asit, siprofloksazin, sefalekssin ve klindamisin tercih edilebilir. Hafif enfekte ülserlerde topikal antibiyotik kullanımı daha etkili olabilir. Şiddetli enfeksiyon varlığında parenteral antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Anaerobik enfeksiyon

durumunda tedaviye metronidazol eklenmesi gerekebilir. Osteomyelit varlığında ise, florokinolon, klindamisin veya fusidik asit gibi kemiğe iyi penetre olabilen antibiyotikler tercih edilir. Antibiyotige cevap vermeyen hastalarda ise, osteomyelit için cerrahi rezeksiyon en yaygın tedavi şeklidir.

Günümüzde hastanelerde diyabetik ayak bakımı ve korunması için özel birimler ve ekipler kurulmuştur. Diyabetik ayak oluşumunun azaltılmasında önemli katkı, hastanın ayak bakımı konusunda eğitilmesiyle oluşturulabilir.

Diyabetik Nefropati

Böbreklerin içindeki glomerül denilen yapılarda, milyonlarca kılcal damar yumağı vardır ve bu yapılardan geçen kan, sürekli olarak temizleme işlemine tabi olur. Arıtma sürecinde, işe yaramayan moleküller idrarla atılırken, kan hücreleri ve gerekli moleküller vücutta tutulur. Diyabetik hastalarda sürekli kan şekerinin yüksek olması ve kılcal damarlarda oluşan hasar sonucunda, yıllar içerisinde glomerüllerin işlevleri bozulur.^{2,3,13} Bunun sonucunda da, kandaki şeker ve yanında bazı proteinler tutulmayarak idrarla atılır hale gelir. İdrarla küçük miktarlarda protein atılmasına mikroalbuminüri (24 saatlik idrarda 30-300mg albumin bulunması) denir. Böbreklerdeki bozukluk ilerlediğinde, kanda üre yükselir, kan basıncı yükselir.^{1,2} Vücutta ve özellikle ayaklarda şişmeler (ödem) başlar; idrar miktarı zamanla azalır. Son dönemde hasta hemodiyaliz ile yaşamını sürdürmek zorunda kalır. Diyaliz hem pahalı, hem de kullanıcının yaşamını önemli ölçüde kısıtlayan bir tedavidir.

Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında birinci sıradadır. ABD'de hemodiyalize başlayan hastaların yarısındaki böbrek yetmezliğinin nedeni nefropatiye bağlıdır. Ülkemizde de hem diyabet, hem de diyabetik nefropati prevalansı giderek artmaktadır. Tip 1

ve tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35'inde diyabetik nefropati gelişmektedir. Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmıştır. Diyabetik nefropatiye duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü "glisemik kontrol derecesi"dir. Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, diyabetik nefropati gelişiminde önemli role sahiptir.^{3,5} Diyabetik nefropati patogenezinde glisemi yanında hemodinamik faktörlerin de rolü vardır. Glomerüler hiperfiltrasyon ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) anormal aktivasyonu da glomerüler ve tübülointerstisyel değişikliklerin gelişmesinden sorumludur. RAS inhibisyonu ile fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin geriilmesi de patogeneze ilişkin ipuçları sağlamaktadır.³

Tedavi;

Erken devrede (mikroalbuminüri devresi) hastada böbrek bozukluğuna ait hiçbir belirti yoktur. Bu devredeki bozukluk tanınır ve etkin olarak tedavi edilirse böbreklerdeki harabiyet durdurulabilir ve iyileştirilebilir. Bu dönemde, diyetle proteinin ve tuzun kısıtlanması, çok iyi kan şekeri kontrolü, yüksek tansiyonun tedavisi ve idrar yollarında iltihap varsa tedavi edilmesi önemlidir. Diyabetik nefropatide hem SDBY hem de kardiyovasküler hastalık riski yüksektir. Diyabetik hastaların tedavisinde riskleri azaltıcı yaklaşımlar (kan şekeri ve kan basıncı kontrolü) özenle uygulanmalıdır.

Mikroalbuminürisi veya proteinürisi olan diyabetik hastalarda, antihipertansif tedavide ilk seçilecek ilaçlar RAS'ı baskılayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri veya anjiyotensin-II (AII) reseptör antagonistleri olmalıdır. Albuminürisi olan Tip 1 diyabetlilerde, ister normotansif ister hipertansif olsunlar, ADE inhibitörü tedavisi ile nefropatinin ilerleme hızı yavaşlamaktadır. Tip 2 diyabeti olan mikroalbuminürilerde ADE inhibitörü veya AII reseptör antagonistleri ile tedavinin proteinüri gelişimini gecik-

tirdiği gösterilmiştir. Hipertansiyonu, proteinürisi ve böbrek yetmezliği olan Tip 2 diyabetlilerde ise, AII reseptör antagonistleriyle tedavi, nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmıştır. Özetle, diyabetik nefropati tedavisini konu alan birçok çalışmada, RAS inhibisyonunu oluşturan ilaçların, diğer ilaç gruplarına üstünlüğü gösterilmiştir.^{2,10}

Diyabetik nefropatili hastalarda kan şekeri ve kan basıncı kontrolü dışında yapılması gereken tedavi yaklaşımları diyetle protein azaltılması, hiperlipidemi tedavisi, sürekli egzersiz, alkol ve sigaranın bırakılmasıdır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'in verilerine göre üye ülkelerin erişkin popülasyonunda yaklaşık 250 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Popülasyonun yaşlanması, sağlıklı diyet uygulamaları, fazla kilolar ve obezite, sedanter (hareketsiz) bir yaşam tarzı bu sayıyı her yıl hızla artırmaktadır. Diyabet hastalığının ömür boyu sürmesi, hasta yaşam kalitesini düşürmesi, tedavi maliyetleri ve ekonomilere yükü düşünülduğünde, multisistemik komplikasyonların önlenmesi, takibi ve tedavisinin de ne kadar önemli olduğu ve bu konuda tüm sağlık profesyonellerinin koordinasyonlu çalışmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). U.S. Department of health and human services. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>
2. Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments. Improving Life and Prognosis for Diabetic Patients. Edited by Carl Erik Mogensen. Denmark, Mart 2007.
3. Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Koleser JM, Rotschafer JC, Dipiro JT. Pharmacotherapy principles & practise, 501-511, 2007.
4. American Diabetes Association. 1701 North Beauregard Street Alexandria. VA 22311. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications.html>
5. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Editör: Prof.Dr. Ünal Yasavul, 1277-1285, 2004.
6. A.K. Gupta, S. Humke. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. European Journal of Dermatology, Volume 10, Number 5, 379-84, 2005.
7. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. Diabet Med., 26 (5):548-51. 2009.
8. M.P. Khanolkar, S.C. Bain, J.W. Stephens. The Diabetic Foot Q J Med, 101: 685-695, 2008.
9. E. TAMIR, Treating The Diabetic Ulcer: Practical Approach And General Concepts, İmaj, 9:610-615, 2007.
10. Boulton AJM, Vinik AI, Arezo JC et al. Diabetic neuropathies. Diabetes Care, 28 (4):956-962, 2005.
11. Garrow AP, Boulton AJM. Vibration perception threshold- a valuable assessment of neural dysfunction in people with diabetes. Diabet Metab Res Rev., 22:411-441, 2006.
12. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama, 293:217-228, 2005.
13. Özkan Y, Çolak R., Demirdağ K., Yıldırım A., Özalp G., Koca S.S. Diyabetik ayak sendromlu 142 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Türkiye klinikleri J Endocrin., 2:191-195, 2004.
14. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. Curr Opin Support Palliat Care, 3 (2):136-43. 2009.