



Geriatric Hastanın Yönetiminde Bilinmesi Gerekenler: Neden Özel Konak?

Dr. Ferit KUŞCU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kli. Mikr. AD

Giriş-Tanımlar



- **Yaşlanma:** Gelişim ve olgunlaşma dönemlerinden sonra gelen ve çevre ile genetik yapı arasındaki etkileşimin zirveye ulaştığı, fizyolojik ve ruhsal değişimlerin yaşandığı bir gelişim dönemi.
- **Yaşlılık:** Yaşlanmanın son dönemi. Büyüme ve gelişimin son evresidir.

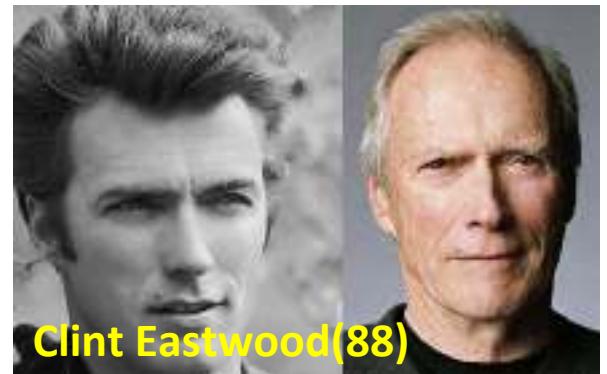
Yaşlı Kime Denir?

- Orta yaş: 45-65 yaş
- Geriatrik yaş grubu ≥ 65 yaş
- Yaşlı:

Genç yaşlı: 65-74 yaş

Orta yaşlı: 75-84 yaş

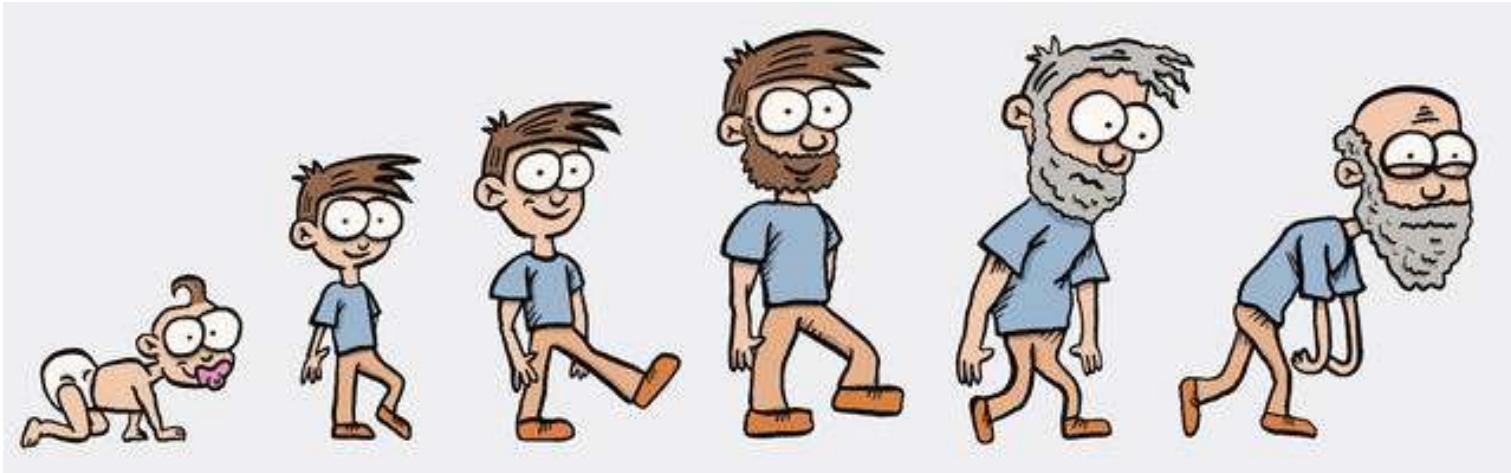
İleri yaşlı: ≥ 85 yaş



Giriş-Tanımlar

→ Dünya Sağlık Örgütü

- 0-17 yaş arası: ERGEN
- 18-65 yaş arası: GENÇ
- 66-79 yaş arası: ORTA YAŞ
- 80-99 yaş arası: YAŞLI



Giriş

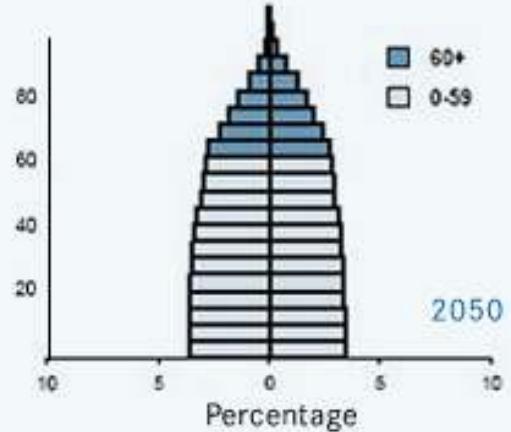
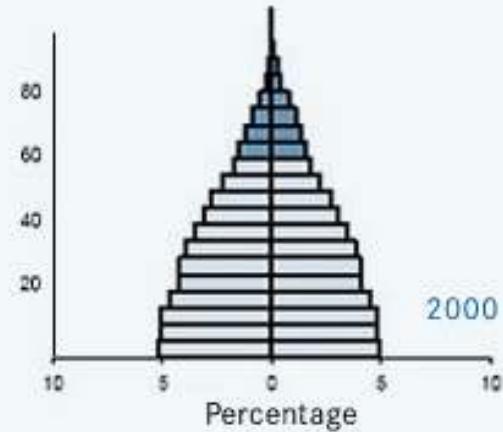
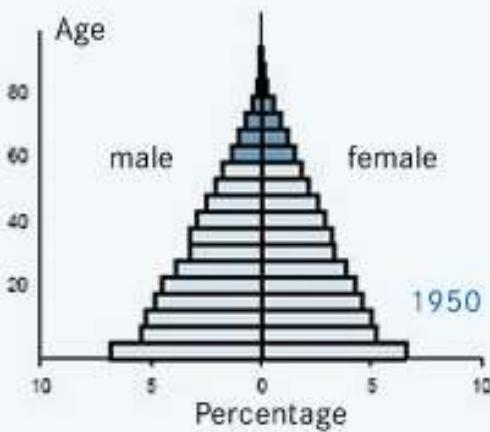
- Geçtiğimiz yüzyılda, esas olarak enfeksiyon hastalıklarına bağlı çocukluk çağının ölümlerinde azalma ile beklenen yaşam süresinde dramatik bir artış oldu.

	1900	2000	2050
Beklenen Yaşam süresi	46 yıl	75 yıl	-
>65 yaş oranı	%4	%13	%21

- Yaşlı yaşlılar (80 yaş ve üzeri) en hızlı büyümenin olduğu grup.

Yıllara Göre Nüfus Piramitleri

Population Pyramids



Türkiye'de beklenen yaşam süresi (2014-2016)

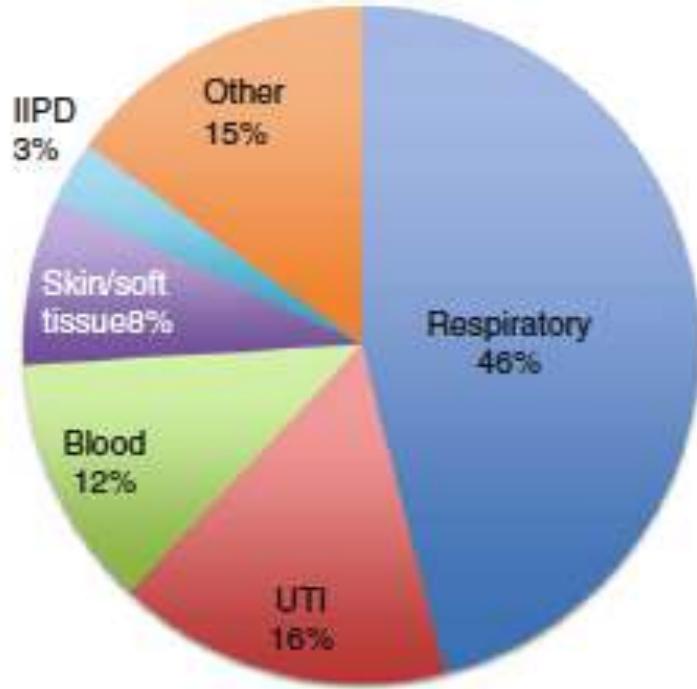
YAŞ	Kadın	Erkek	TOPLAM
0	80,7	74,3	78,0
15	66,8	61,5	64,2
30	52,1	47,1	49,6
50	32,7	28,2	30,5
65	19,3	16,1	17,8

Türkiye 2017 yılı nüfus

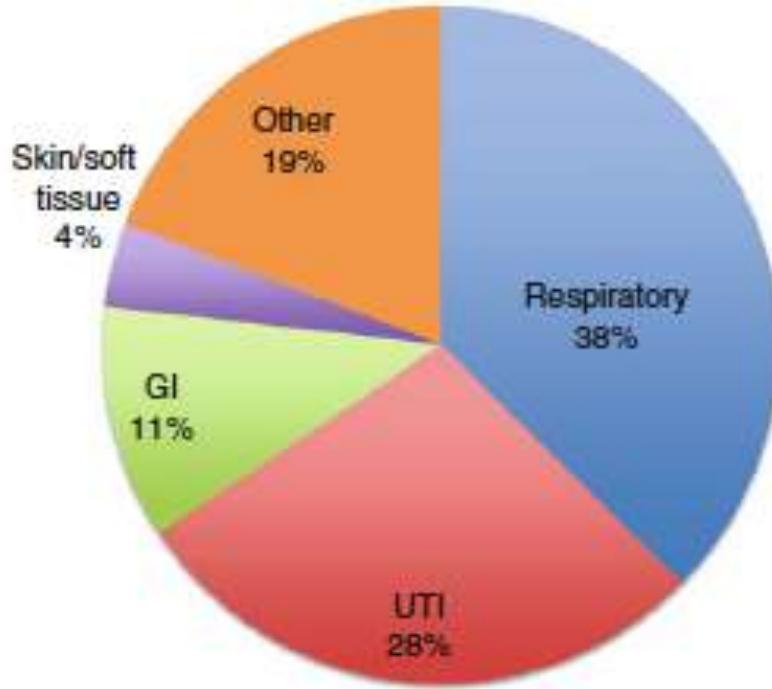
- Çocuk yaş grubu (0-14 yaş) oranı → %23,6
- Çalışma çağındakilerin oranı → %67,9
- 65 ve üstü yaştakilerin oranı → **%8,5**

Geriatric Hasta-Enfeksiyonlar

a **Infectious disease hospitalization,
≥ 65 years**



b **Cause of sepsis, ≥ 65 years**



*Curns AT. (2005) Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. Arch Intern Med 165:2514–2520

**Martin GS, (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med 34:15–21

GERİYATRİK ENFEKSİYONLARIN TÜRKİYE FOTOĞRAFI

Hastanede Yatan Geriatrik Hastaların Oranı ve Bu Hastalarda Enfeksiyon Hastalıklarının İrdelenmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması

B Kurtaran¹, F Kuşçu¹, P Korkmaz², B Özdemir³, D İnan⁴, N Öztoprak⁵, D Mistanoğlu Özatağ², Ö Dağlı⁶, S Birengel⁷, K Özdemir⁸, H Aslaner³, A Ulu¹, E Sehmen⁹, S Erol¹⁰, Y Uygun Kızmaz¹¹, G Durmuş⁶, ME Işık¹¹, AH Solay¹², S Komur¹, E Azak¹³, İ Yavuz¹⁴, E Karagöz¹⁵, MS Sayar¹⁵, H Naz¹⁶, Z Demirbaş¹², N İnce¹⁷, F Korkmaz, Ş Özdemir Armağan¹⁸, Ü. Savaşçı¹⁹, S Ç Aktaş²⁰, E Tükenmez Tigen²¹, B Ertürk Şengel²¹, NC Gürsul²², A Acar¹², S Sarı²³, S Turan²³, U Kostakoğlu²⁴, G Evik²⁵, K Arslan²⁶, E Kaya Kılıç²⁶, A Atilla²⁷, C Ağalar²⁸, S Ateş Güler²⁹, K Uğurlu³⁰, M Doğan³¹, F Bilman³², N Kılıçaslan³³, G Oktay³⁴, N Altunal³⁵, Y Balkan³⁰, M Yetik³², S Uysal³⁶, A İl Baran³⁷, N Erben³⁸, H Aydemir³⁹, B Ergüt Sezer³¹, A Daldal³⁰, A Kadanalı³⁵, A Sağmak Tartar⁴⁰, A Şener⁴¹, R Harman⁴², MR Ceylan⁴³, H Ürdügücü⁴⁰, İ Dökmetas⁴⁴, AA Hamidi⁴⁴, A Altunçekic Yıldırım⁴⁵, S Kaygusuz⁴⁶, E Mutlu Yılmaz⁴⁷, Ş Esen⁴⁷, S Nazik⁴⁸, F Koç⁴⁹, HT Özden⁵⁰, A Demirel⁵¹, Y Kürekçi⁵², H Erdoğan⁵³, E Fırat Göktaş⁴⁹, M Uluğ⁵⁴, H Kuşoğlu⁵⁵, R Gözükük⁵⁶, HT Elmaslar Mert⁵⁷, İ Erdem⁵⁸, H Şahintürk⁵⁹, ID Aliravci⁶⁰, R Kara Ali⁵⁸, F Koçak⁶¹, İE Yıldız²⁴, E Aslan⁶², F Yılmaz Karadağ⁶³

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD

² Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Eviya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları

29 şehir, 62 hastane



Geriatric Hasta-Türkiye

- 17351 hasta
- >65 yaş ve üzeri hasta sayısı 5871 (%33,8)
- Hastaların 1556'sı (%26.5) enfeksiyon tanısı ile yatırılmış.
- Pnömoni en sık yataşa neden olan enfeksiyon hastalığı idi.
- Üriner sistem enfeksiyonu, akut kolesistit ve diyabetik ayak enfeksiyonları izlemekteydi.

Geriatrik Hasta-Enfeksiyonların Mortalitesi

Table 1 Common infections in the elderly and comparative mortality with younger adults

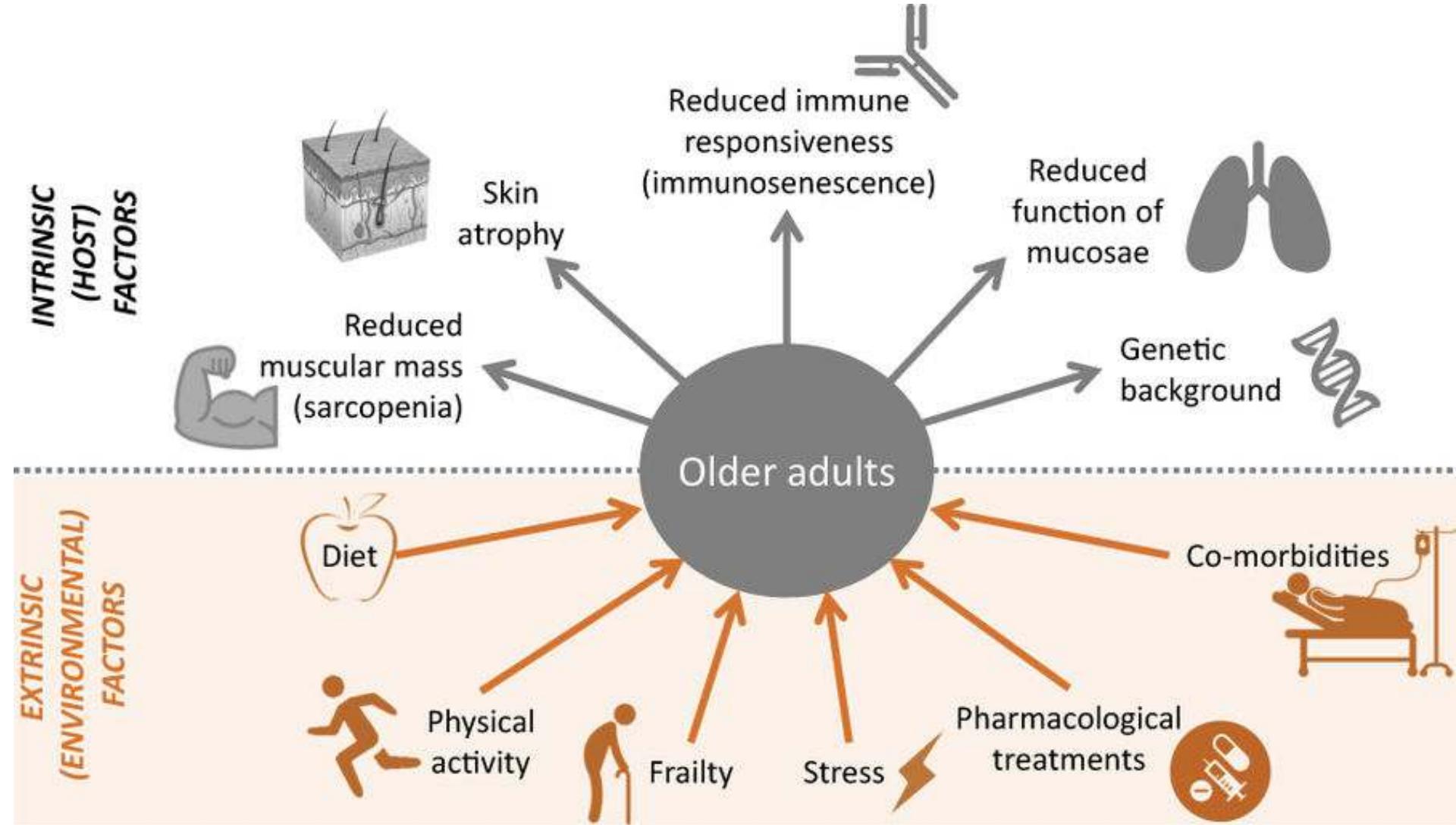
Infections	Mortality rate in elderly vs. young adult
Pneumonia	3 ^a
Tuberculosis ^b	10
Urinary tract infection ^c	5–10
Infective endocarditis	2–3
Intraabdominal infection	
Cholecystitis	2–8
Appendicitis	15–20
Bacterial meningitis	3
Septic arthritis	2–3

Source: Refs. (12, 16, 17)

^aIndicates that mortality rate is three times greater in elderly compared with young adult

^bIn nonhuman immunodeficiency virus-infected persons

^cKidney infection

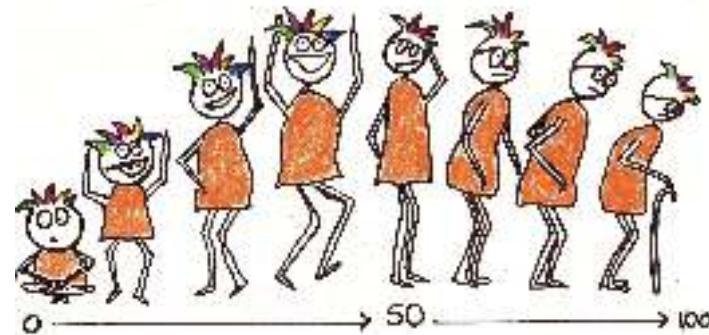


Neden Özel Konak?

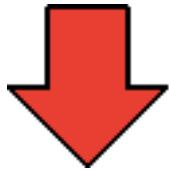
Yaşlılarda Enfeksiyon Riskinde Artış



İmmunosenesens

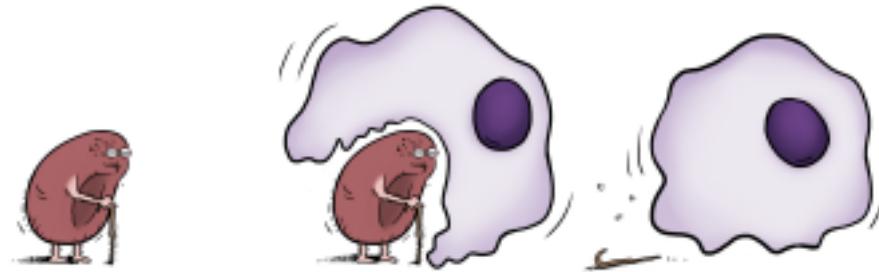


- İmmün sistemde yaşla birlikte olan değişiklikler,
- İmmün sistemin yaşlanması.



- Enfeksiyonlara,
- Malignitelere,
- Otoimmün hastalıklara yatkınlık.

immunosenesens



- Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden (HKH) kaynaklı bütün immün hücrelerde ve hematopoetik dokularda yaşla birlikte azalma olur.
- Diğer hücreler gibi HKH'lerinin de ardışık bölünmeler sonrası **telomerlerinde** progresif bir kayıp olur.

-Geiger H. Aging in the lympho-hematopoietic stem cell compartment. Trends Immunol 2009.

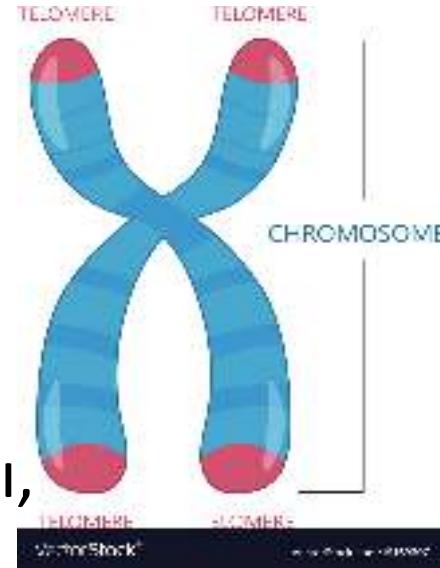
-Vaziri H. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. Proc Natl Acad Sci U S A 1994



Karatay'dan
telomer
tepkisi

**HAPLA ÖMÜR
UZATILMAZ**

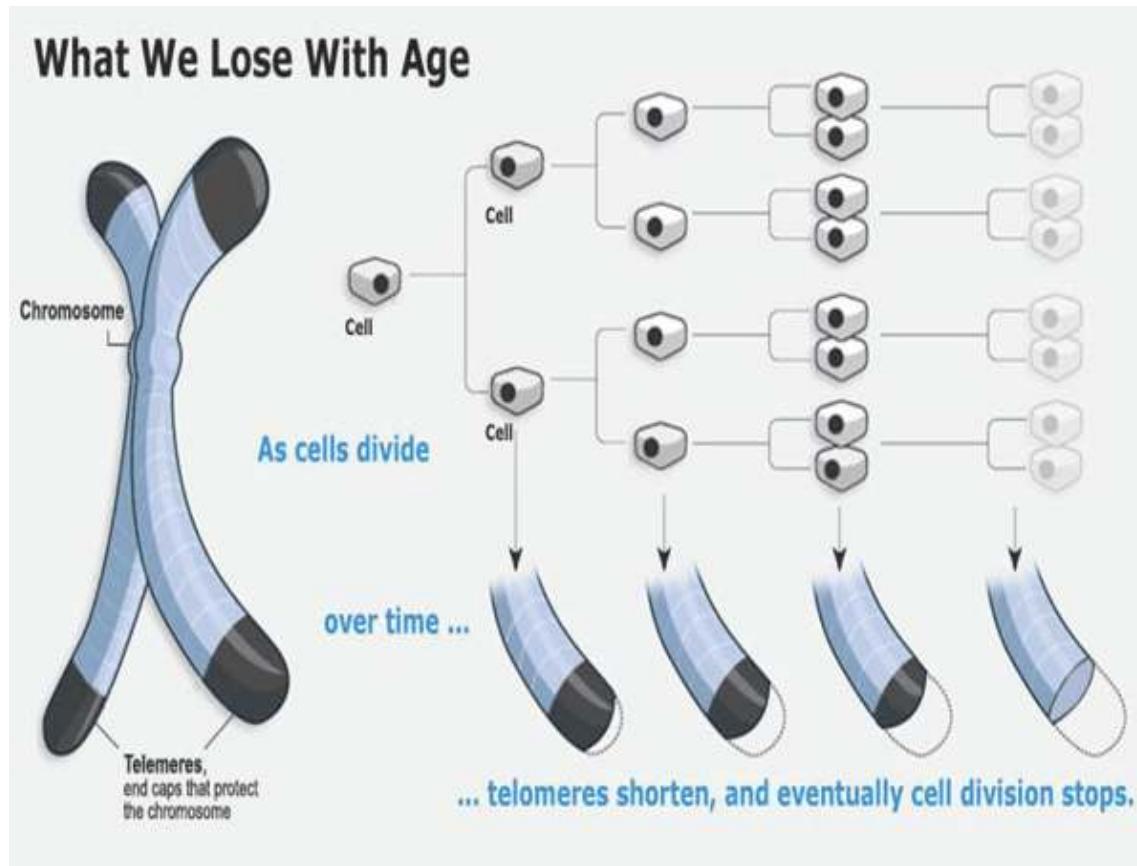
Telomer



1. Kromozomların sonlarında tekrar eden ve insanlarda TTAGGG şeklinde olan DNA parçaları,
2. Hücrenin kontrol merkezi olan çekirdekte, kromozomların düzenlenmesine yardım eder.
3. Kromozomların uçlarını korur, kromozomların birbirlerine yapışmasını engeller.
4. Hücre bölünmesi sırasında kromozomların düzgünce kopyalanmasını sağlarlar.

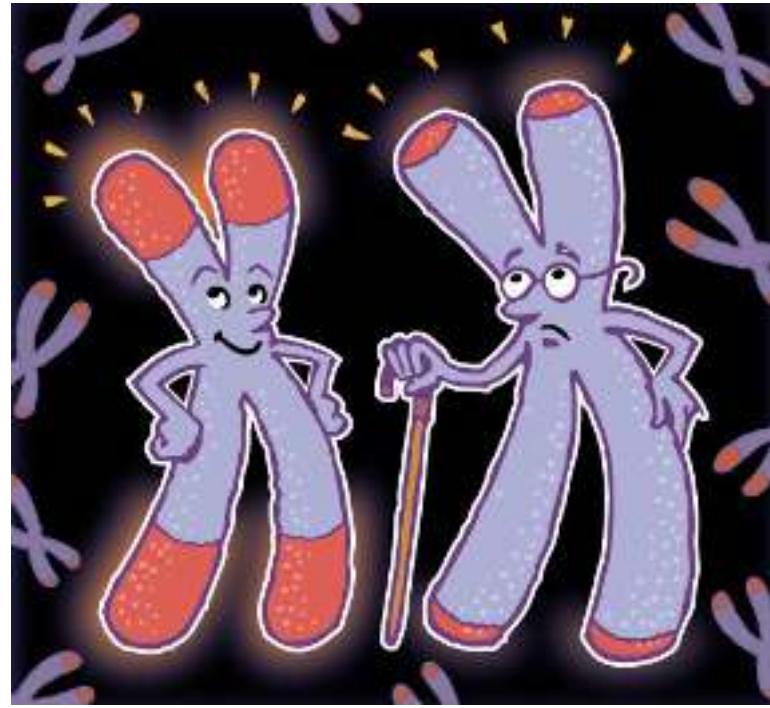
İmmunosenesens

- Her bir bölünmede tahmini 50-200 baz çifti kaybı olur.



İmmunosenesens

- Telomerik DNA'nın ilerleyen yaş ile ardışık kaybı ve kısalması, apopitozda (noninflamatuar, programlı hücre ölümü) artışa neden olur.
- Yaşlı bireylerde HKH'lerin proliferatif kapasitesi gençlere göre 2-4 kez daha azalmıştır.



-Geiger H. Aging in the lympho-hematopoietic stem cell compartment. Trends Immunol 2009.

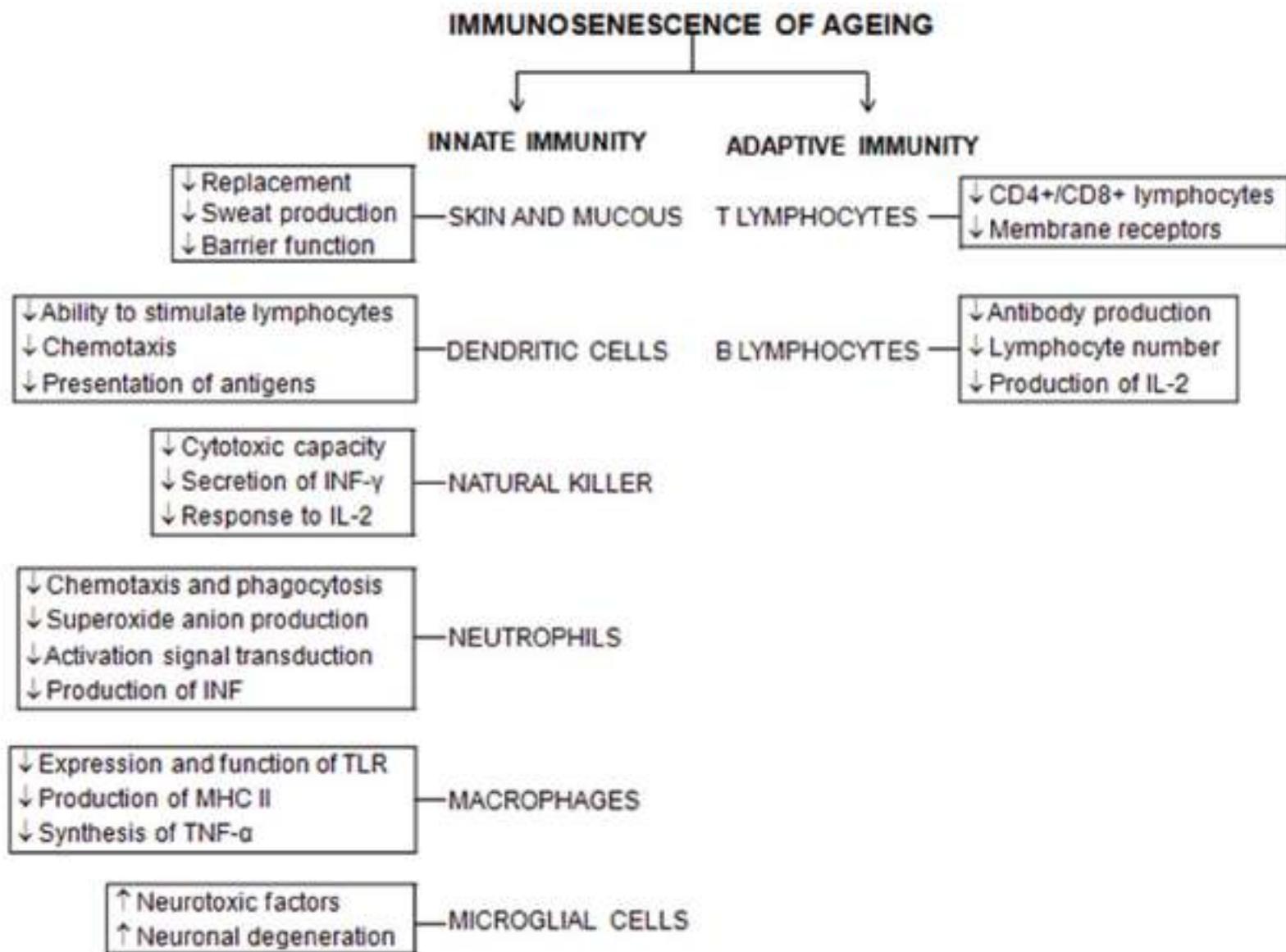
-Vaziri H. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. Proc Natl Acad Sci U S A 1994

İmmunosenesens

- Yaşlanmayla birlikte T hücre prekürsörleri etkilenmezken B lenfosit öncülü hücrelerin kemik iliğinde üretimi anlamlı derecede düşer.
- Yaşa bağlı değişiklikler eritroid ve myeloid progenitörleri etkilemez.

-Cancro MP,et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. Trends Immunol 2009; 30:313.

-Chambers SM. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential. Stem Cell Rev 2007; 3:201.



Konak Savunması

Immune system has 2 arms: Innate and Adaptive
Immense Immunology Insight

1-Doğal Bağışıklık:

→ Enfeksiyonlara karşı
ilk koruyucu engel



Bodys first line of defence
includes four main types of defensive barriers

Physical or Anatomical barrier
Physiological barrier
Phagocytic barrier
Inflammatory barrier

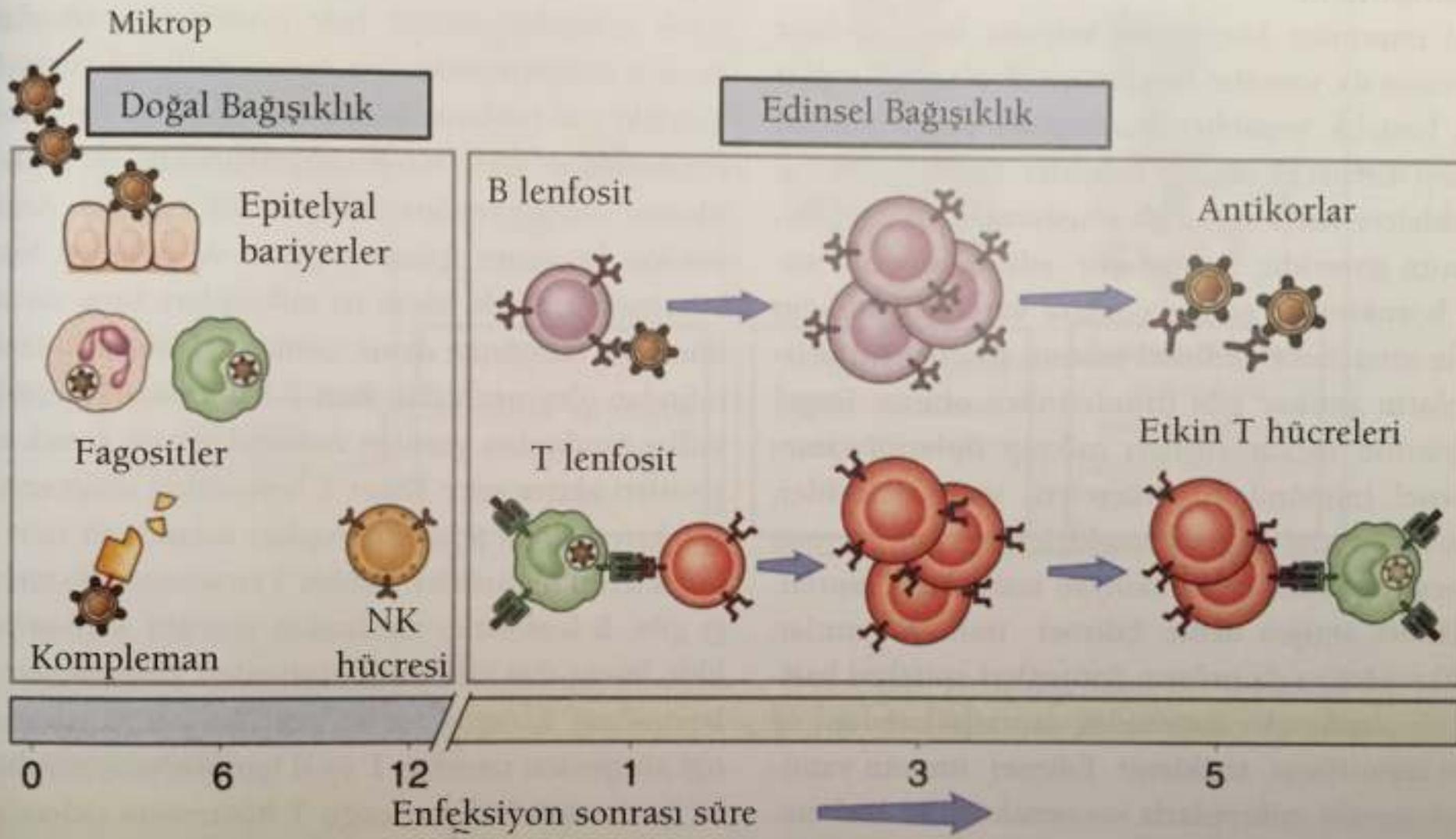
Adaptive

It comprises of
Lymphocytes
Antigen presenting cells

2-Edinsel Bağışıklık:

→ Yavaş ama daha
etkili savunma,

DOĞAL-EDİNSEL BAĞIŞIKLIK

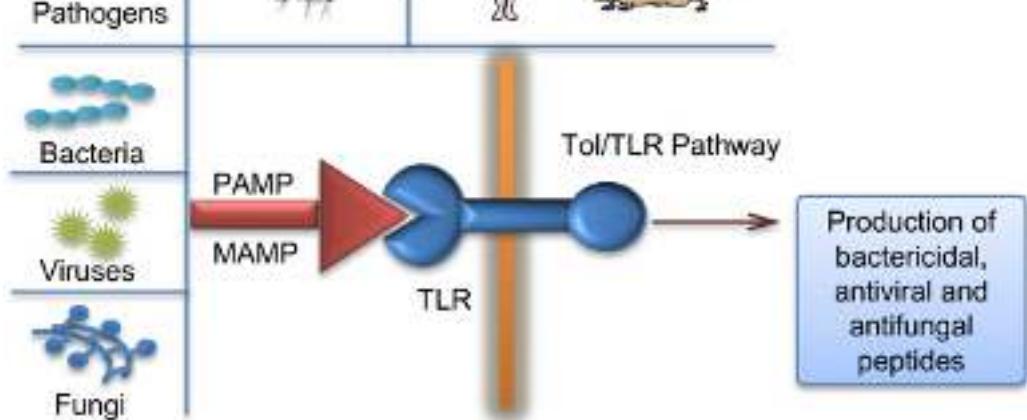


Doğal Bağışıklık

- İlk aşama
- Non-spesifik
- Hızlı yanıt
- Hafıza yok
- Antijen sunumu

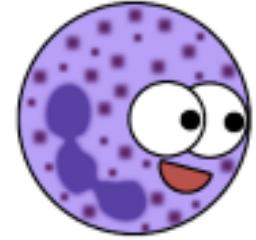
Komponentler:

- Monosit/Makrofajlar
- Nötrofiller
- NK hücreleri
- Dendritik hücreler



- TLR'ler aracılığıyla patojenleri tanıma özelliği,
→ TLR aktivasyonu ile;- Patojenlerin harabiyeti,
- İnflamatuar sitokinlerin salgılanması,
- Edinsel immün yanıtın aktive edilmesi,

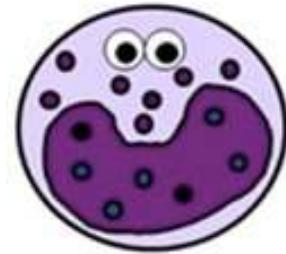
Nötrofiller X İmmünosenesens



- Kanda dolaşan predominant fagositler,
- Kemotaktik gradiyentle infeksiyon bölgesinde birikirler.
- Kısa yarılanma ömrüne sahiptirler ancak endotoksinler veya diğer medyatörler tarafından uyarılınca ömürleri uzar.
- Yaşlılıkta, nötrofillerin toplam sayısı ve kemotaktik yetenekleri normal,
- Ancak, yaşlı nötrofillerde, immün yanıtın başlamasında yavaşlama ve apoptozis oranında artış,
- Özellikle opsoninler ile kaplanmış bakterilere (*E. coli*, *S. aureus*) karşı azalmış fagositik etki vardır.

* Gomez CR, et al (2008) Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 43:718–728

**Weiskopf D (2009). The aging of the immune system. *Transpl Int* 22:1041–1050



Monosit/Makrofaj X İmmünosenesens

- Monositler kan dolaşımından, dokuya geçince makrofajlara dönüşürler.
- Makrofajlar mo.'ların fagositozunda rol alır ve inflamatuar yanıtın başlatılmasında önemli APC'dir.
- Yaşlılıkta mutlak sayıları stabil.
- Fagositik fonksiyonlarda ve hücre içi öldürme yeteneğinde ↓
- TLR-1 ve TLR-4 yüzey ekspresyonunda ↓
- TLR sinyal transdüksiyon yollığında görevli proteinlerin ekspresyonunda ↓
- Böylece LPS antijenlere duyarlılıkta ve sitokin üretiminde ↓

NK Hücreleri X İmmünosenesens

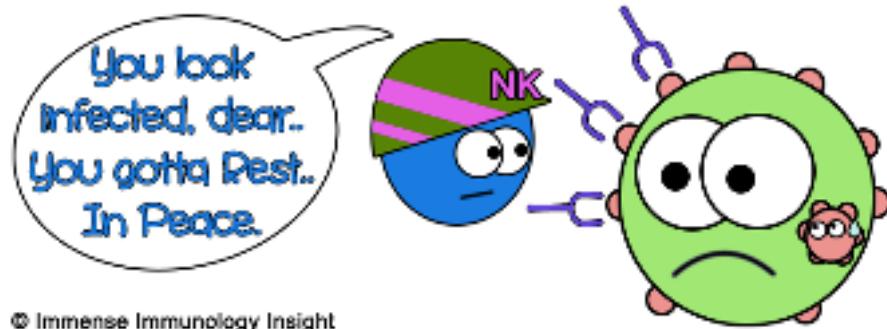
- Sitokin sekrete eden, tümör hücreleri ve viral enfekte hücrelerin öldürülmesini sağlayan büyük granüler hücrelerdir.

1- CD56^{dim} ve CD16+ NK:

- % 90'ını oluştururlar.
- Hedef hücreyi öldürmek ,
- Düşük seviyelerde sitokin.

2- CD56^{bright} ve CD16- NK:

- % 10'dan az kısmını oluştururlar.
- İkincil lenfoid organlarda yerleşmiş
- Uyarıldıklarında IFN-gama, TNF ve GM-CSF gibi birçok sitokin üretirler.

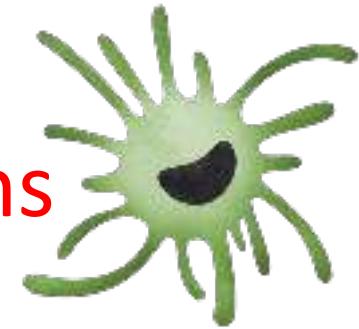


- Diğer hücrelerden farklı olarak NK hücre sayısı ve yüzdesi yaşlılarda artma eğilimindedir.
- CD56^{dim}** NK hücrelerde ↑↑. Sitolitik aktivite ve antikor ilişkili hücresel toksisite korunmaktadır,
- Ancak **CD56^{bright}** NK hücrelerde ↓ bireylerde IFN-gama salgılanması ↓

-Ferlazzo G, et al.; J Immunol 2004;172(3):1455-62

-Le Garff-Tavernier M, et al. Aging Cell 2010; 9:527.

Dendritik Hücreler X İmmünosenesens



- En potent Ag sunucu hücreler.
- Antijenlerin yakalanması, işlenmesi ve diğer immün hücrelere sunumunda kritik role sahip.
- Ayrıca birçok sitokin salgılayarak immün sistemi uyarmakta ve doğal ve edinsel bağışıklık arasında önemli bir ilişki kurmaktadır.
- Yaşlanmayla DH'lerin sayısının etkilenmediği düşünülmekte.
- Ancak DH'lerde olan değişimler halen belirsiz.
- Yaşlanmayla myeloid DH'erde değişim olmadığı, plasmositoid DH'lerde sayısal ve fonksiyonel azalma olduğu belirtilmekte.
- Plasmositoid DH'lerde azalma ile TLR fonksiyonları azalmakta ve bu azalmanın influenza aşısına yanıtı belirleyen faktör olabilir.

Edinsel Bağışıklık

EDİSEL

- Spesifik,
- Yavaş yanıt,
- Hafıza var.

Komponentler:

- B lenfositler
- Antikorlar
- Sitotoksik T lenfositler
- T helper lenfositler

→B lenfositler

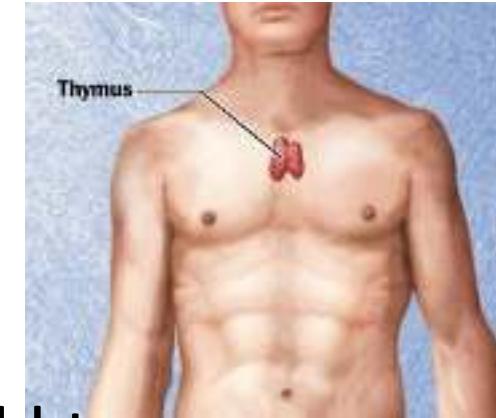
- Humoral immün yanıt

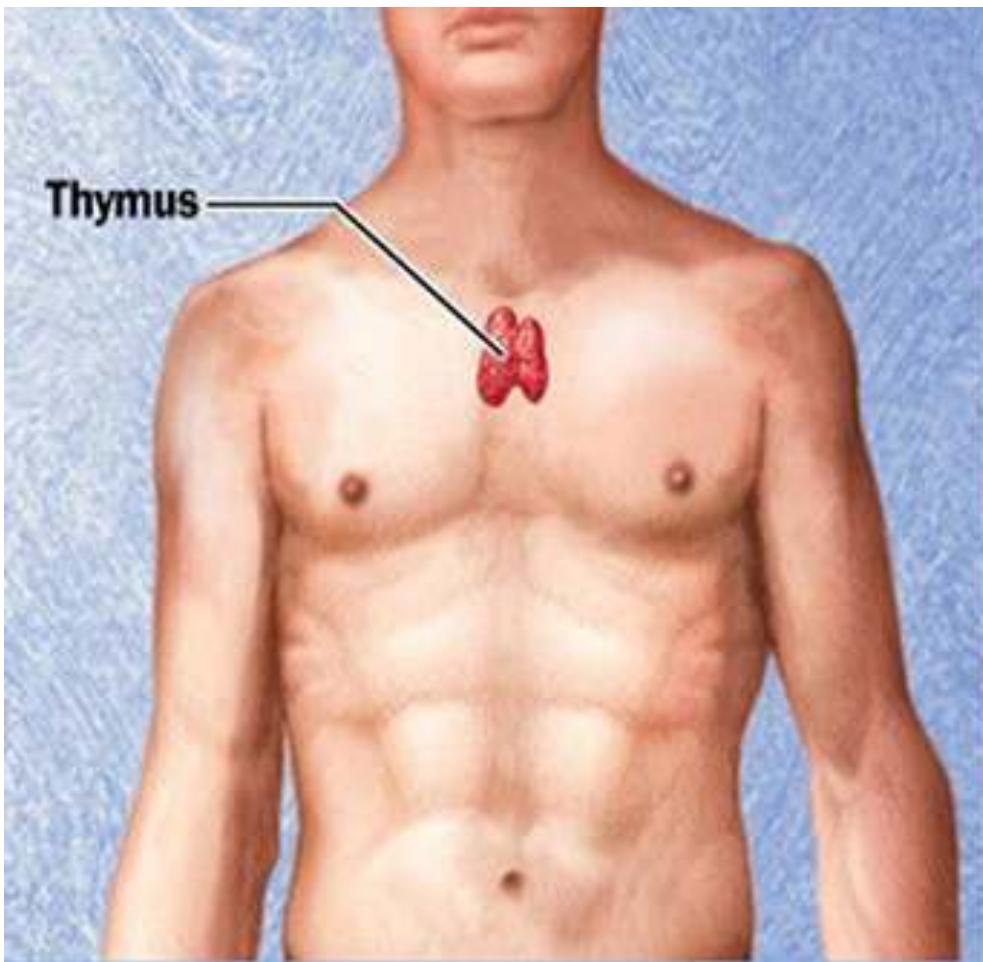
→T lenfositler

- Hücresel immün yanıt

T Lenfositler X İmmünosenesens

- Yaşlanmayla birlikte oluşan en önemli değişikliklerden birisi timus bezinin involusyonudur.
- Naïve T hücreleri kemik iliğinden salındıktan sonra maturasyon için Timusa göç ederler.
- Timus yaşamın ilk yılında maksimum seviyesine ulaşır ve zamanla küçülmeye başlar.
- 7 yaşında, timusun sadece %10'unda aktif hü cresel replikasyon kalır.
- Fonksiyonel korteks ve medulla yağ dokusu ile dolar ve bu süreç 40 yaş itibarıyle tamamlanır.





**TİMÜSÜ
EŞEK SUDAN
GELİNCEYE
KADAR DÖVÜN!**



- Timüs bezi ne kadar çok titreşirse kişi o kadar sağlıklı ve bağışıklık sistemi sağlam olur.
- Anadolu'da ağıt yakan kadınların göğüslerine vurduklarına hepiniz şahit olmuşsunuzdur. Bu refleks kaynaklı basit bir el hareketi değildir. Bu beynin otomatik gerçekleştirdiği bir davranıştır.
- Kişi göğsüne vururken Timüs bezini titreşтирir. Bu sayede üzüntü kaynaklı bağışıklıkta meydana gelen direnç azalmasının önüne geçmeye çalışır.

T Lenfositler X İmmünosenesens

- Yaşlanmayla birlikte sayıda, farklılaşmada, sinyal yoğunluğunda düşüş olmaktadır.
- T hücresi reseptörü (TCR) çeşitliliği, 65 yaşından sonra önemli ölçüde azalır, bu da repertuarın önemli ölçüde azalmasına neden olur.
- Özellikle viral enfeksiyonlardan korunmada T hücre repertuarının çeşitliliği çok önemli.
- Sonuç olarak, T hücrelerinin yeni抗原lere karşı bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneği **yaşla birlikte azalır**.

T Lenfositler X İmmünosenesens

- 100 yaş üzerindeki 44 kişide yapılan bir çalışmada.
- Bireylerin %84'ünde -De novo T hücre sentezini gösteren bir biomarker olan- **TRECs** tespit edilmemiş.
- Bu bireylerde naïve T hücre sayısı düşük bulunmuş.

Nasi M, Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life. Aging Cell 2006; 5:167.

T Lenfositler X İmmüโนsenسens

- Naïve T hücrelerin sayısında yaşla birlikte azalma olurken,
- Diferansiyel olmuş, özelleşmiş T lenfositlerin sayısında azalma olmadığı gösterilmiştir.

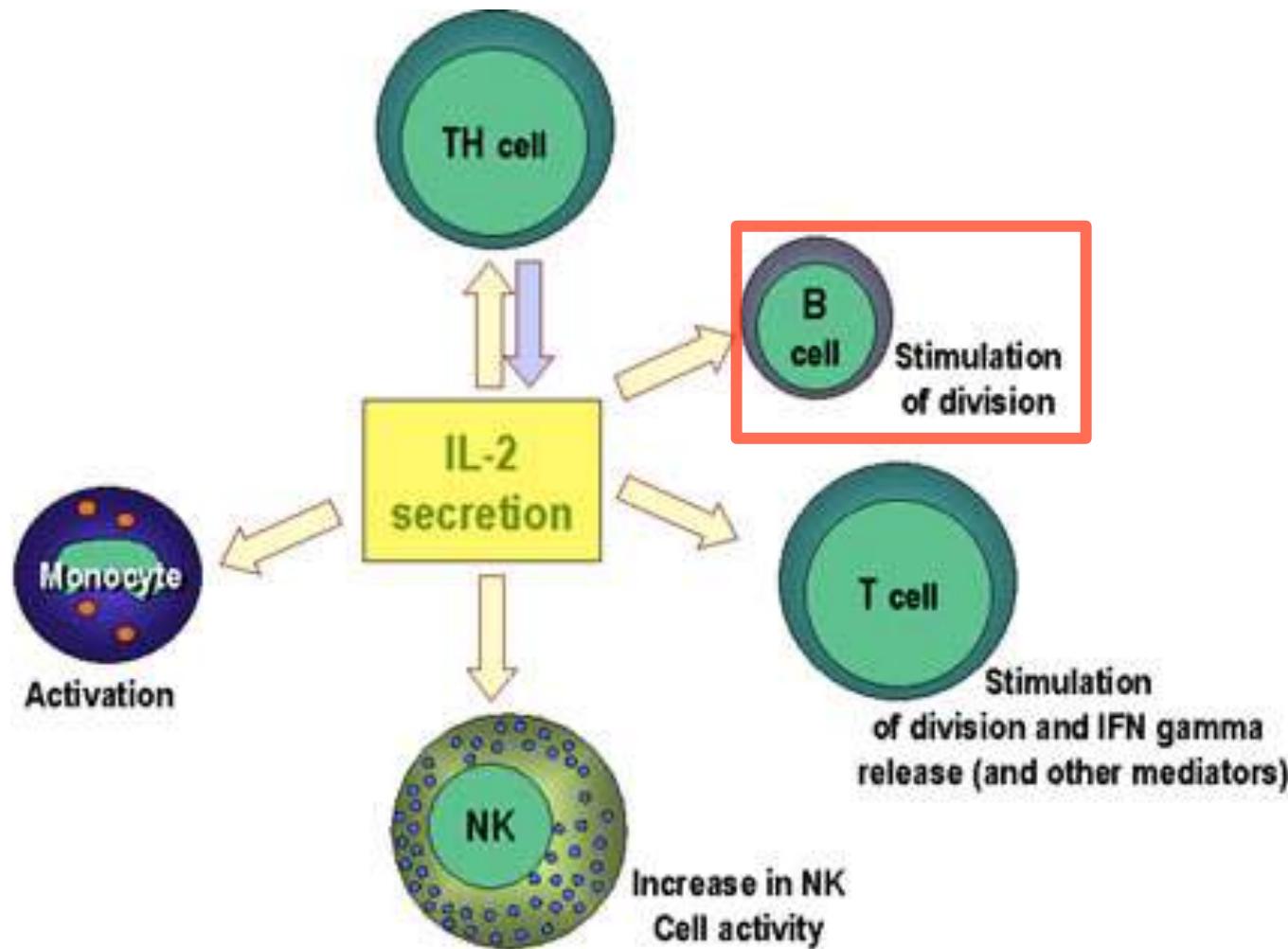
- Yeni hücre yapımında azalma,
- Mevcut lenfosit havuzunun çoğu, uzun yaşayan persistan hücrelerden oluşmaktadır.

T Lenfositler X İmmüโนsenesens

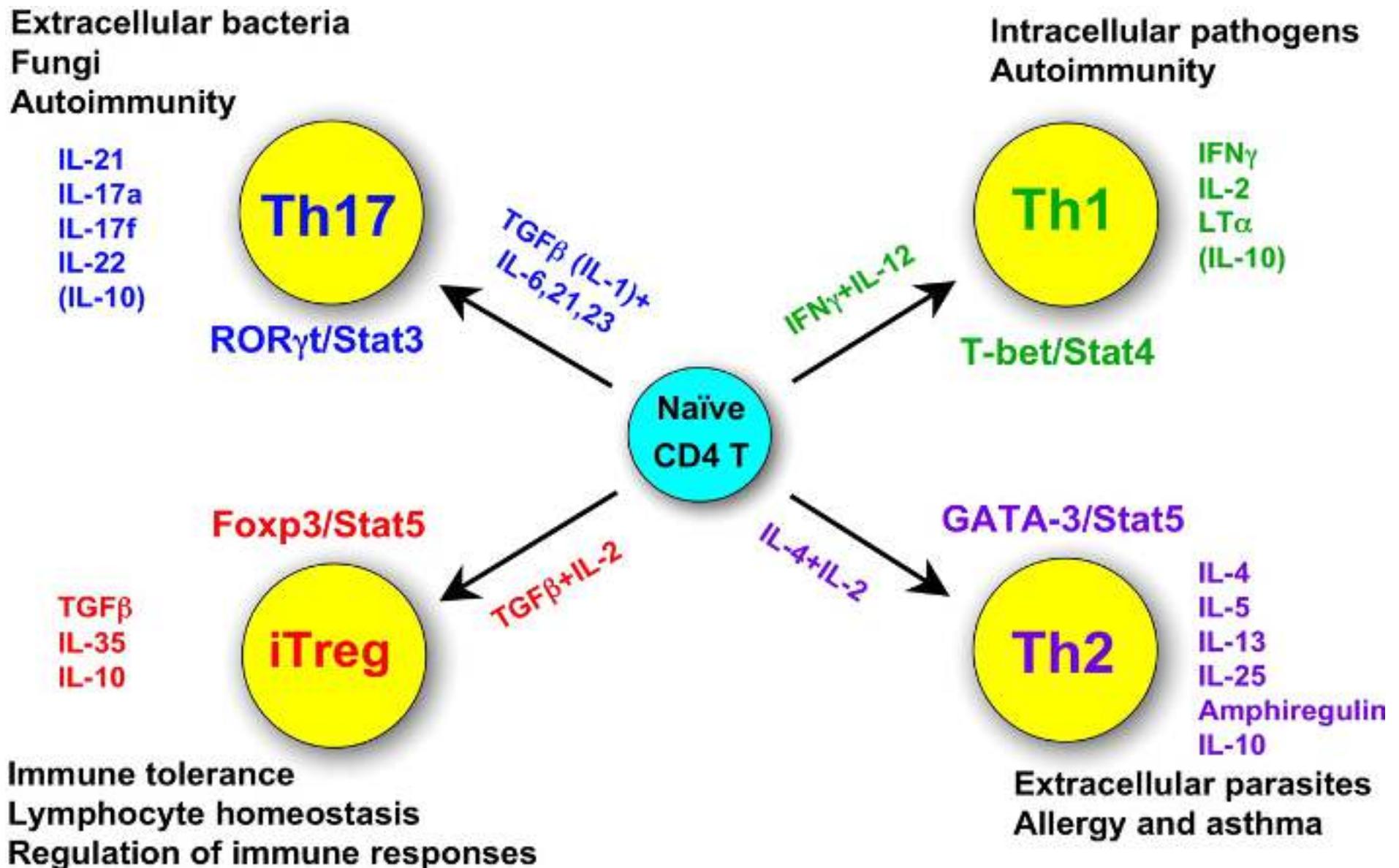
→ Yaşlanmayla birlikte;

- CD4 T hücrelerde ↓,
- CD8 T hücrelerde ↑
- Kostimülatör CD28 molekülünde ↓
- CD28 deki bu azalmaya bağlı T hücre proliferasyonu ve IL-2 sekresyonunda ↓

IL-2



Th farklılaşması

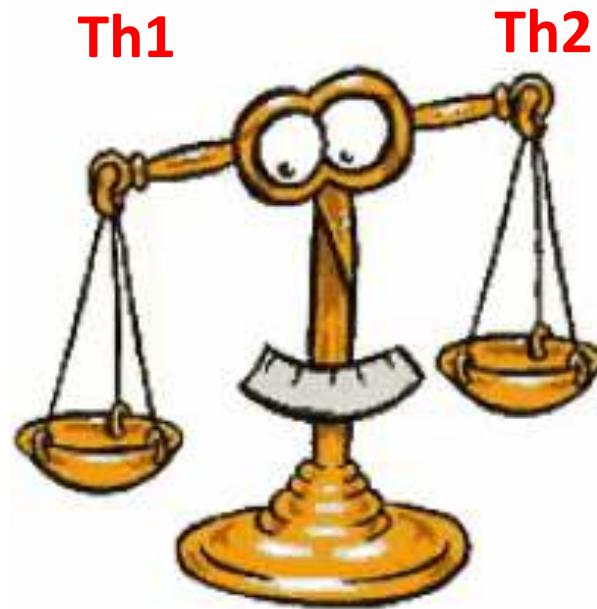


T regülatuar (Treg) Hücreler

- Treg, T hücrelerin bir alt tipi,
- İmmün sistem homeostazisini sürdürmen bir kontrol mekanizması,
- Otoimmün yanıtları sınırlıyor,
- İnfeksiyoz ajanlara ve tümörlere karşı inflamatuar yanıtı düzenliyor.
- 50 yaş üstünde Treg fonksiyonlarında  ,
- Otoimmünite ve malignitedeki artışa katkıda bulunuyor olabilir.

Th farklılaşması

- Yaşlılarda Th polarizasyonu yönü?



-Cakman I. Dysregulation between TH1 and TH2 T cell subpopulations in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1996; 87:197.

-Mansfield AS. Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes. *Clin Exp Immunol* 2012; 170:186.

-Sakata-Kaneko S, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, et al. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:267.

B Lenfositler X İmmünosenesens

- Kendi yüzey membran Ig'lerini üretir ve Plazma hücrelerine diferansiyel olur.
- Bu ab'lar hümoral immün yanıtın mediatörleri,
- Naïve B hücreleri primer olarak IgM,
- Antijenik uyarı devam ettikçe, IgG, IgA ve IgE salgıları.
- Yaşla birlikte, hem kemik iliği hem de periferdeki sayıları azalır.
- Toplam Ig miktarı azalmaz.
- Ancak spesifik antikor miktarında azalma olur.
- T hücrelerindekine benzer şekilde B hücre repertuarındaki çeşitlilikte azalma olmaktadır.

Bellek B ve T lenfositler

- Uzun süreli koruyucu bellek oluşumu, edinsel bağışıklık sisteminin en özgün ve en önemli özelliklerinden biridir.
- Daha önce maruz kalınan enfeksiyonlardan korunma için gerekli.
- Timus fonksiyonları azaldıkça, enfeksiyonlara karşı savunma için deneyimli bellek hücrelerinin yeniden devreye girmesine ihtiyaç vardır.

Bellek B ve T lenfositler

- Yaşlanmayla birlikte, naive B ve T lenfosit yanıtına nazaran bellek B ve T hücrelerinin yanıtının korunmuş olduğu gösterilmiştir.
- Veriler, bellek B ve T lenfosit yanıtlarının “immünosenesens”ten etkilenmediğini göstermekte.

Stacy S, Krolick KA, Infante AJ, Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity. Mech Ageing Dev 2002; 123:975.

2009 H1N1 Pandemisi

- Yaşlı bireyler, orta yaşlılara göre H1N1 enfeksiyonundan daha iyi korundular.
- Yaşlı bireylerde 1957 yılından önce dolaşımda olan H1N1 virusuna karşı gelişmiş bellek lenfositlerin devreye girmesi ve salgıladıkları ab'ların yeni virusa karşı cross-reakтивite göstermesi.
- 2009 H1N1 virusuna karşı yaşlı bireylerde aviditenin orta yaşlılara göre yüksek

*Hancock K. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N Engl J Med 2009; 361:1945.

*Monsalvo AC. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. Nat Med 2011; 17:195.

Yaşlılarda Enfeksiyon Riskinde Artış



Kronik Hastalıklar

- Bütün yaşlarda, enfeksiyon hastalıkları açısından risk faktörü,
- DM, KBY, KOAH, malignite.
- Geriatrik hastaların %80'i en az bir kronik hastalığı;
% 50'si iki kronik hastalığa sahip.

Kronik Hastalıklar

- Bazı kronik hastalıklar, bazı spesifik mikroorganizmalarla ilişkili (DM → Stafilocoksik Deri Enfeksiyonları)
- Organ rezervlerinin bozulması, enfeksiyonlar sırasında organ yetmezliği gelişmesine yatkınlık,
- Çoğu kronik hastalık, immün sistem fonksiyonlarını bozabilmekte (DM, hematolojik maligniteler)

Tıbbi Tedavi

- Gençlere göre sık hastane yatışı → Nozokomiyal enfeksiyonlar
- **Polifarmasi** → Yan etkiler, ilaç etkileşimleri,
- Antiinflamatuar, steroid gibi immün yanıtı baskılayıcı ilaçların kullanımı,
- Prostetik materyallerin varlığı (kalp kapağı, diz, kalça protezleri vb.)

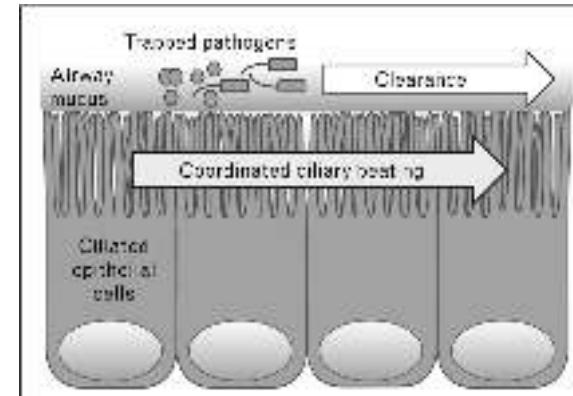


Kötü Beslenme

- Hastaneye yatırılan yaşlı hastaların %50'sinde beslenme eksikliği var.
- Demans, hastalıklar ve ilaç yan etkilerine bağlı **iştah kaybı**,
- Ciğneme ve yutma fonksiyonlarında bozulma,
- Salgı bezlerinin çalışmasında yaşa bağlı azalma ile besinlerin emiliminde azalma,

Anatomik ve Fizyolojik Bariyerler

- Deri ve mukoz membranlarda incelme ve kuruma → Ülserasyon
- Öksürük ve öğürme gibi reflekslerde zayıflama
- Mukosiliyer klerens azalma,



Anatomik ve Fizyolojik Bariyerler

- Üriner akımda azalma ve staz,





İlginiz İçin Teşekkür Ederim...