

Diyabette Akılcı İlaç Kullanımı

Prof. Dr. Mustafa Cesur
Ufuk Üniversitesi

ULUSAL DIABET KONGRESİ 2014

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Akılcı İlaç Kullanımı

- İlk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmıştır...
- Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre;
 - **Uygun ilacı**
 - **Uygun süre ve dozda**
 - **En düşük fiyata**
 - **Ve kolayca** sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır.

Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).

Akılcı İlaç Kullanımının Tanımı

Akılcı İlaç Kullanımı Aşağıdakileri Gerektirir;

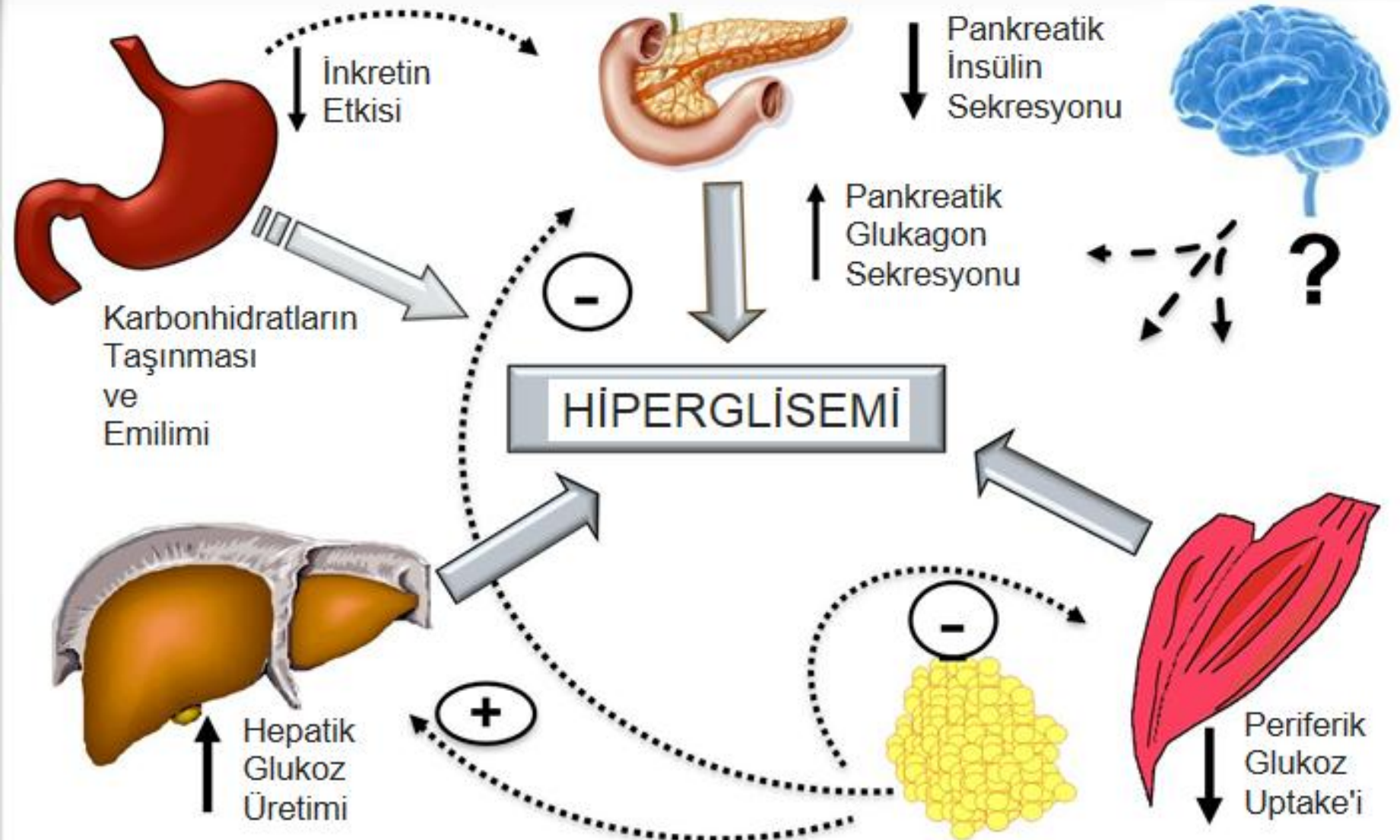
- Hastalar Klinik İhtiyaçlarına Uygun
- Kendi Bireysel İhtiyaçlarını Karşılacak Dozda
- Uygun Süre İçin
- Kendileri ve Toplum İçin En Düşük Maliyetli
Tedaviyi Alırlar

WHO conference of experts, Nairobi 1985

UYGUN OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI ŞEKİLLERİ

- Çoklu İlaç Kullanımı
- İlaçların Gereksiz ve Aşırı Kullanımı
- Klinik Rehberlere Uyumsuz Tedavi Seçimi
- Piyasaya Yeni Çıkan İlaçların Uygunsuz Tercihi

Tip 2 DM'de Ana Patofizyolojik Defektler

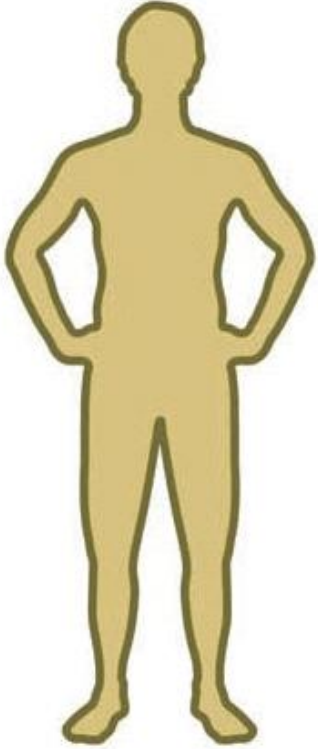


Tedavideki Önemli İlerlemelere Rağmen Glisemik Kontrol Optimal Değildir

Sorunlar ve Çözümleri

- Çok sayıda hasta! - Önleme stratejileri geliştirilebilir
- Uzun süreli optimal glisemik kontrol elde etme ve sürdürmede başarısızlık
- Hipoglisemi - yoğun tedavi için önemli bir kısıtlama
- Yetersiz tokluk şekeri kontrolü
- Öngörülemeyen glikoz dalgalanmaları
- Kilo alımı - yeni tedaviler kilo kaybı sağlayabilir
- Artmış kardiyovasküler hastalık ve olaylar
- Normoglisemiye sağlama çalışmaları artmış mortaliteye yol açtı
- Uzun vadeli, karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları yeterli değil - UKPDS ve ADOPT uzun vadede ilaçlar arasında farklar gösterdi

Overnutrisyon, inaktivite, çevresel faktörler



Metabolik
olarak sağlıklı,
fakat kilolu



Obez, insülin
dirençli /
hiperinsülinemik



Hiperinsülinemi ve
insülin direncine yatkınlık



Pankreatik
Adacık Hücreleri



Beta Hücre
Kompanzasyonu



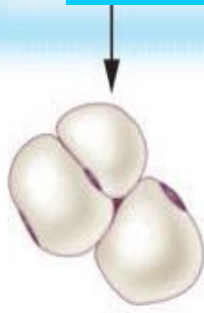
Beta Hücre
Disfonksiyonu-BGT



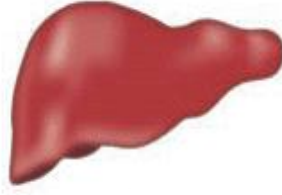
Beta hücre yetmezliğine
yatkınlık / zaman

Beta Hücre
Yetmezliği-Tip2DM

Overnutrisyon, inaktivite, insülin direnci, aşırı enerji alımı



Yağ



Karaciğer



Barsak



Beyin

FFA, triglycerides, glucose, amino acids, incretins, growth factors, neural pathways (ANS)

TG/FA cycling,
FFAR

Anaplerosis,
oxidative
metabolism

GLP1R,
other incretin
receptors

IR, IGFR, GHR,
other GF receptors

Chol/adr/npt
receptors

FA signaling,
LC-CoA, Ca^{2+} ,
DAG, PL

Biosynthetic
processes,
MCF, Ca^{2+}

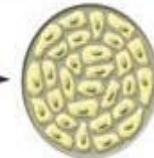
EGFR/PKB,
IRS-2/CREB

IRS2/PI3K,
JAK/STAT

Chol/adr/npt
signaling



β Hücre
Kompanzasyonu



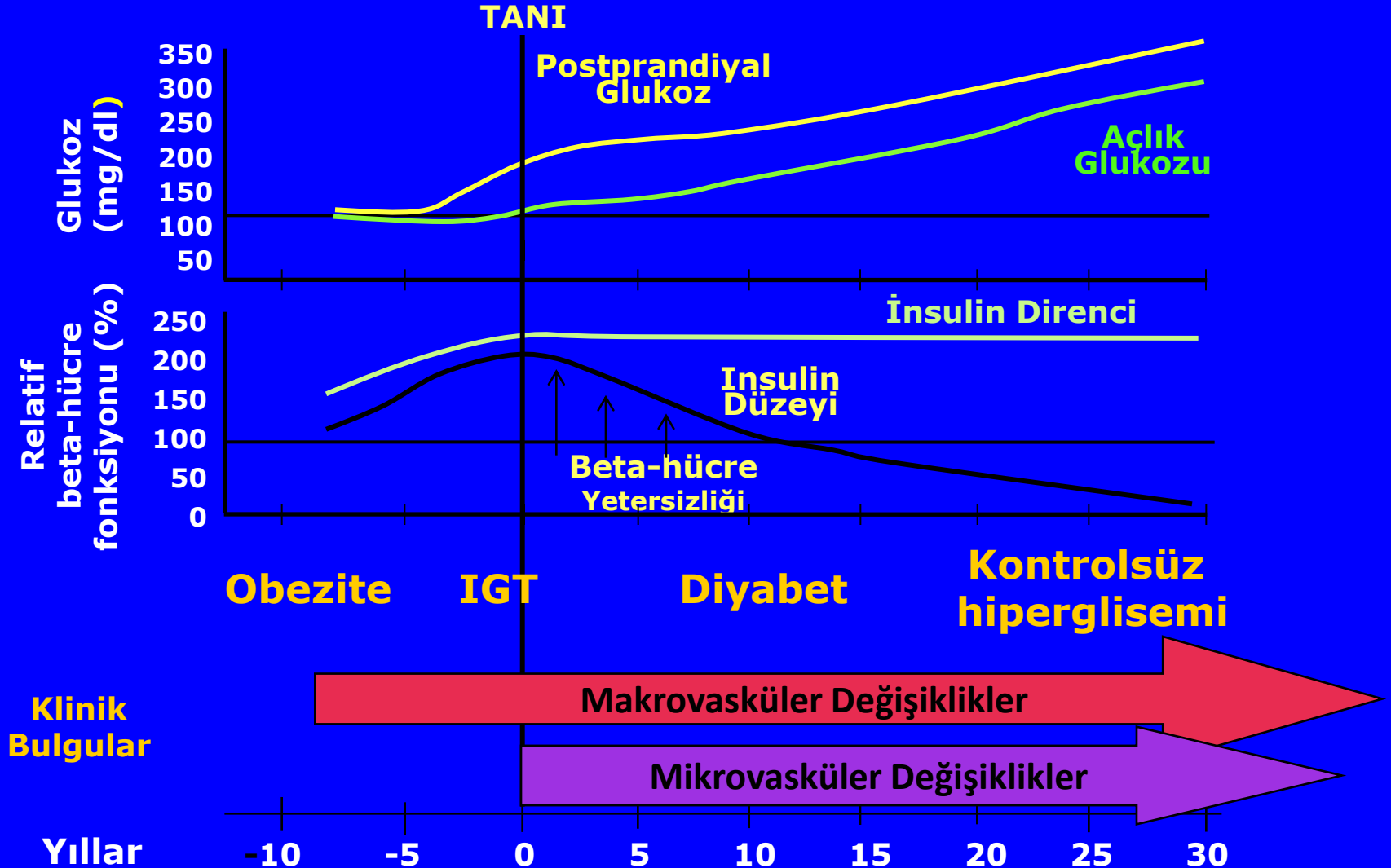
Artmış β Hücre
Fonksiyonu,
Kitlesi

Enerji ve
Nörohormonal sinyaller

β hücre reseptörleri ve
Metabolik arayollar

β hücre büyümesi ve
sekresyonu artırıcı
faktörler

Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri



Yeni Tanı Konulmuş T2DM

- %20-30 Diyabetik Retinopati
- %10-15 Mikroalbüminüri (%40 Hiperfiltrasyon)
- %30-50 Hipertansiyon
- %50-80 Dislipidemi
- %80-100 Vasküler Disfonksiyon

TEDAVİNİN AMACI

KAN GLUKOZ DÜZEYİNİ
İDEAL DÜZEYE GETİRMEK

- Preprandial
- Postprandial

TEDAVİNİN AMACI

DİYABET GELİŞİMİNİ
ÖNLEMEK

TEDAVİNİN AMACI

- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Obezite
- Pıhtılaşma Bozukluğu
- Mikroalbüminüri
- Ateroskleroz

ÖNLENMESİ – VARSA- TEDAVİ EDİLMESİ

Diyabetin Yönetiminde Hedefler

Daha Fazla Hasta Becerisi ↓ En İyi Metabolik Kontrol ↓ Geç Doku Hasarından Sakinma	Daha Fazla Kendine Bakım ↓ En Az Hipoglisemi Atağı ↓ Akut Problemlerden Sakinma	Daha Az Belirgin Kaşı Koyma “İnkâr” ↓ Kendine Güvenli Yaşam Tarzı
---	---	---

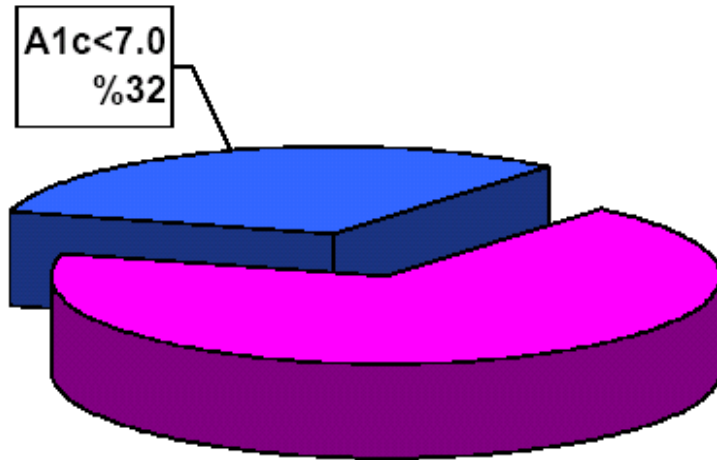
DAHA FAZLA YAŞAM KALİTESİ

UYGUN OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI ŞEKİLLERİ

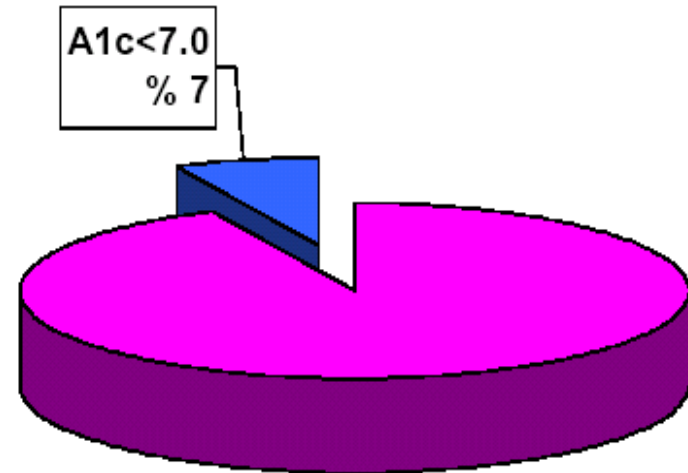
- ***Çoklu İlaç Kullanımı***
- İlaçların Gereksiz ve Aşırı Kullanımı
- Klinik Rehberlere Uyumsuz Tedavi Seçimi
- Piyasaya Yeni Çıkan İlaçların Uygunsuz Tercihi

Diyabette Çoklu İlaç Kullanımı ????

Diyabetli Hastaların Tedavisinde Ne Kadar Hedefteyiz?

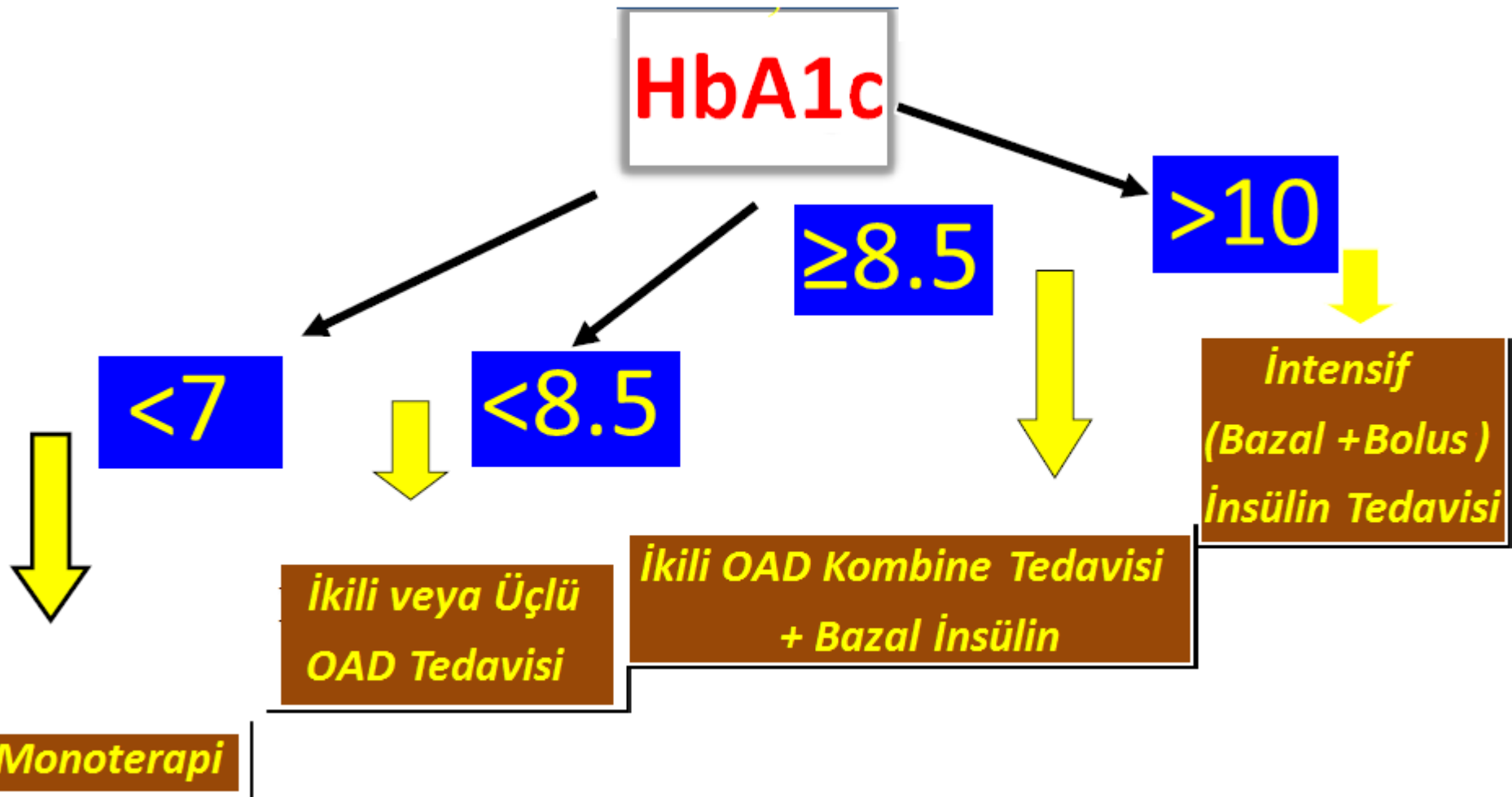


**Tip 1 DM
Hastaları**

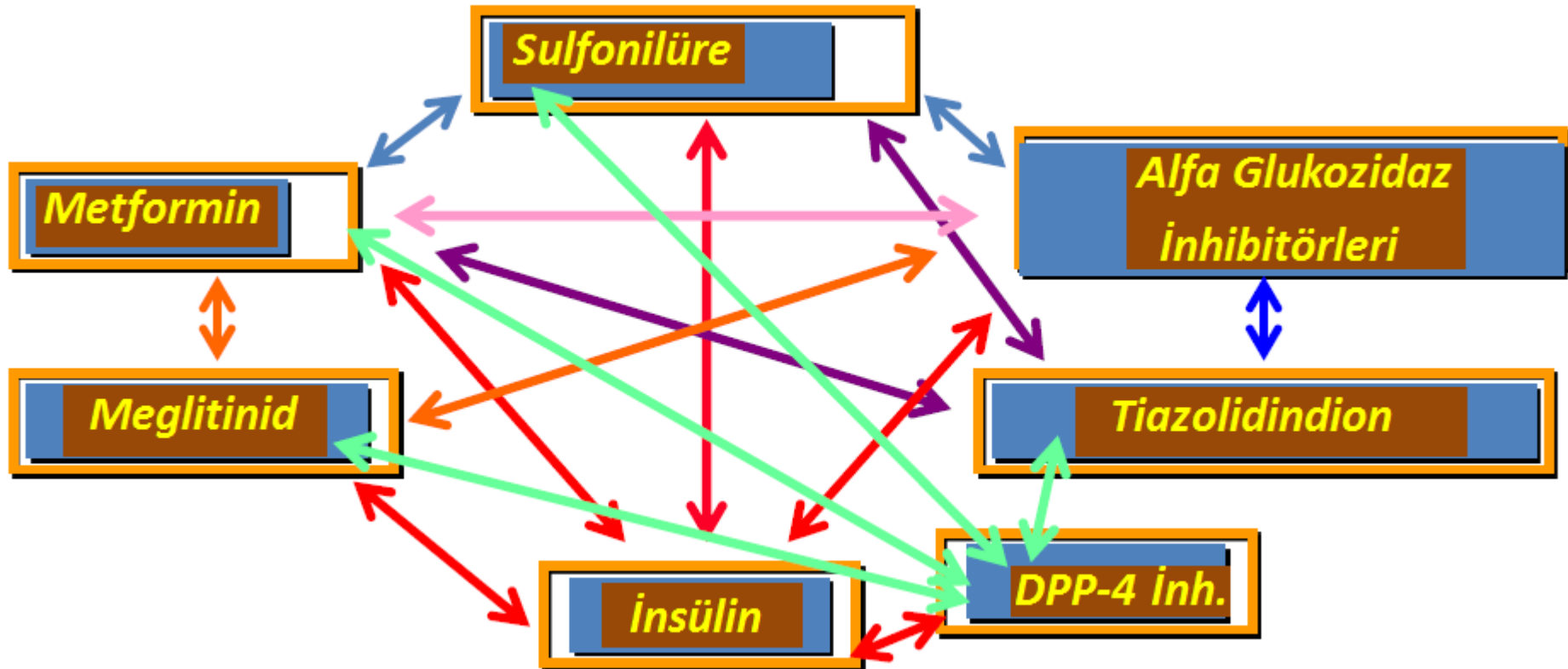


**Tip 2 DM
Hastaları**

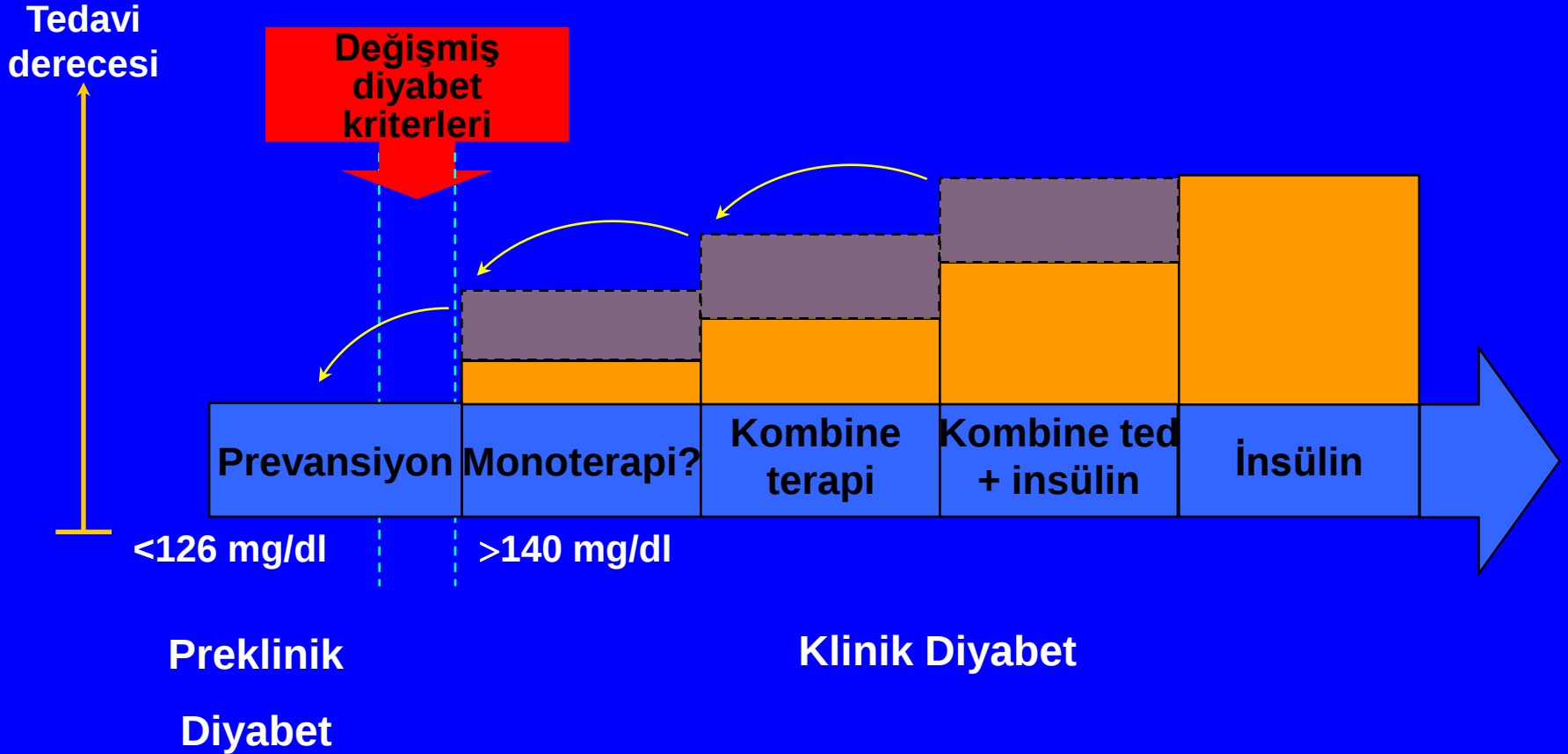
Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması (*TEMD, 2011*)



Kombinasyon Tedavisi



Tip 2 Diyabette Tedavi Yaklaşımı



GLOBAL TREND: Daha Erken ve Daha Normoglisemik Tedavi

Monoterapi-Kombine Terapi Kıyaslaması

- MET, SU, TZD, Rep, monoterapi ile HbA1c düzeylerini yaklaşık %1 oranında düşürüyor
- MET tek başına kullanımda HbA1c düzeylerini DPP-4 inhibitörlerine göre %0.4 daha fazla düşürüyor
- Ancak ortalama HbA1c düzeyi düşürme etkisine bakıldığı zaman ikili ilaç kombinasyonlarının, monoterapilere göre %1 daha fazla düşüş sağladığı görülüyor
- MET + SU ve MET + TZD kombinasyonlarının HbA1c düşürme etkisinin eşit olduğu gösterilmiş durumda
- Çeşitli diğer kombinasyon tedavileri de HbA1c düşürme açısından benzer etkiye sahip

**DIYABETTE ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI
AKILCI MIDIR?**

EVET

UYGUN OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI ŞEKİLLERİ

- Çoklu İlaç Kullanımı
- ***İlaçların Gereksiz ve Aşırı Kullanımı***
- Klinik Rehberlere Uyumsuz Tedavi Seçimi
- Piyasaya Yeni Çıkan İlaçların Uygunsuz Tercihi

**Diyabette İlaçların Gereksiz ve Aşırı Kullanımı
Mümkün müdür????**

Tedavi Rejimleri Monoterapi ve Farklı Sınıflardan İki veya Üç İlaç Kombinasyonlarını İçerir

- **Onbir Sınıf Diyabet İlacı Bulunmaktadır:**
 - Biguanidler
 - Tiyazolidindionlar
 - Sülfonilüreler
 - Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri
 - İnsülin
 - Meglitinidler
 - Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri
 - Amilin analogu
 - Alfa-glukosidaz inhibitörleri
 - Colesevalam (safra asidi sekestresi)
 - Bromokriptin

Mevcut İlaçlar Arasında Seçim

- Yararları
- Etki/sınıf modalitesi
- Yan etkileri
- Maliyet

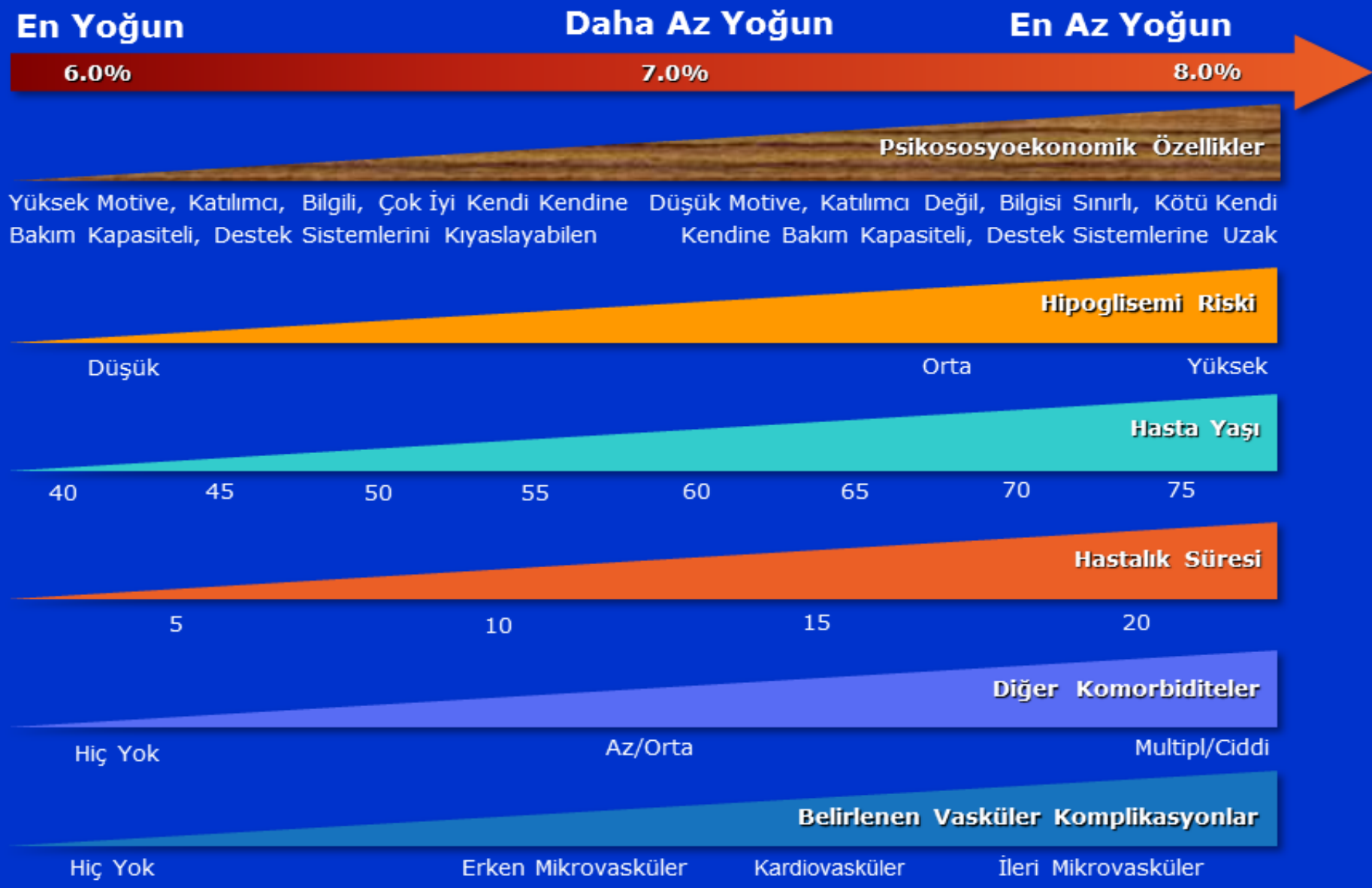
gözününe alınarak belirlenir

Akılcı İlaç Kullanımı Aşağıdakileri Gerektirir

- Hastalar Klinik İhtiyaçlarına Uygun
- ***Kendi Bireysel İhtiyaçlarını Karşılacak Dozda***
- ***Uygun Süre İçin***
- Kendileri ve Toplum İçin En Düşük Maliyetli
Tedaviyi Alırlar

WHO conference of experts, Nairobi 1985

Tip 2 Diyabette A1C Hedeflerini Bireyselleştirme



Hipoglisemiden Sakınma

- Özellikle 65 yaş üstündeki diyabetikler için çok önemlidir
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study; ileri yaşta hipogliseminin önemini belirtmek bakımından çok önemli olmuştur
- Hastalar HbA1c değeri hedefine göre ikiye ayrılmıştır;
- ✓ Ortalama HbA1c %6.0 olarak hedeflenen yoğun tedavi grubu
- ✓ Ortalama HbA1c %7.9 bulunan yoğun olmayan tedavi grubu
- Yoğun tedavi grubunda gerek kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler, gerekse herhangi bir nedene bağlı ölümler anlamlı olarak yüksektir
- Bunun nedeni Hipoglisemi olarak belirlenmiştir

Hipoglisemiden Sakınma

- Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)
 - ✓ 41 yaş üstündeki diyabetiklerde yapılmıştır
 - ✓ İyi kan şekeri kontrolünün kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi hastalığın süresiyle birlikte ortadan kalkmaktadır
 - ✓ Ciddi hipoglisemik atak geçirenlerde kardiyovasküler olay riski artmaktadır

SONUÇLAR

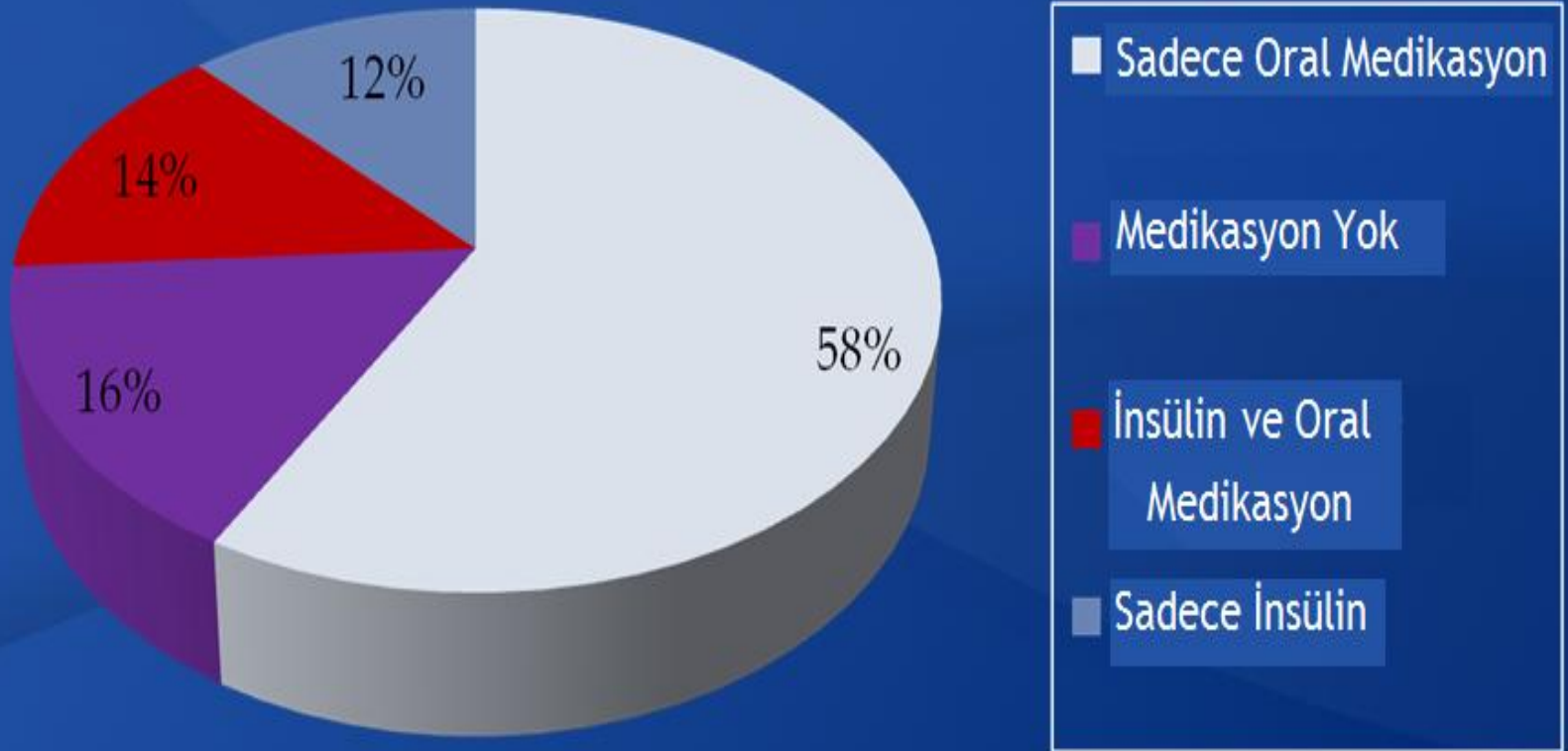
	ACCORD	ADVANCE	VADT
HbA1c (%)	6.4 vs. 7.5*	6.4 vs. 7.0*	6.9 vs. 8.4*
Tüm nedenlere bağlı ölüm (%)	5.0* vs. 4.0	8.9 vs. 9.6	NA
Kardiyovasküler ölüm (%)	2.6* vs. 1.8	4.5 vs. 5.2	2.1 vs. 1.7
Nonfatal MI, (%)	3.6 vs. 4.6*	2.7 vs. 2.8	6.1 vs. 6.3
Major/şiddetli hipoglisemi (%)	10.5* vs. 3.5	2.7* vs. 1.5	21.1* vs. 9.7
Kilo alma (kg)	3.5* vs. 0.4	0.0 vs. -1.0*	NA

*p<0.05

Oral Antidiyabetiklerin Maliyeti

Oral Antidiyabetikler	Kutu Fiyatı	Tane Fiyatı	Günlük Maliyet
Matofin 500 mg 100 XR Tb	9.32 TL	0.093 TL	0.280 TL
Glucophage 850 mg 100 Tb	14.72 TL	0.147 TL	0.442 TL
Glukofen 1000 mg 100 Tb	12.74 TL	0.127 TL	0.382 TL
Metfull 500 mg 100 Efervesan Tb	8.12 TL	0.081 TL	0.244 TL
Amaryl 3 mg 30 Tb	5.22 TL	0.174 TL	0.348 TL
Glucotrol XL 5 mg 20 Tb	8.72 TL	0.436 TL	0.436 TL
Diamicron MR 60 mg 30 Tb	9.69 TL	0.323 TL	0.646 TL
Novonorm 1 mg 90 Tb	17.49 TL	0.194 TL	0.583 TL
Starlix 120 mg 84 Tb	39.23 TL	0.467 TL	1.401 TL
Glucobay 50 mg 30 Tb	5.35 TL	0.107 TL	0.321 TL
Actos 30 mg 28 Tb	39.47 TL	1.071 TL	1.071 TL
Drovia-Met 15/850 mg 30 Tb	24.27 TL	0.809 TL	1.618 TL
Galvus 50 mg 56 Tb	102.22 TL	1.825 TL	5.476 TL
Galvus Met 50/1000 mg 60 Tb	93.74 TL	1.562 TL	3.125 TL
Januvia 100 mg 28 Tb	87.07 TL	3.110 TL	3.110 TL
Janumet 50/1000 mg 56 Tb	87.07 TL	1.555 TL	3.110 TL
Onglyza 5 mg 28 Tb	91.38 TL	3.264 TL	6.527 TL

Erişkin Diyabetiklerde İnsülin ve Oral Medikasyon Kullanım Oranı USA, 2007-2009



T2DM: Terapötik Belirleyiciler (Noninsulin) 2012

Ajan	↓A1c	Avantaj	Dezavantaj	Maliyet
SU	1-2%	↓Mikrovask risk	Hipo,kilo alımı, B-hücre kaybı	TL
Glinidler	1-1.5%	↓PPG	Hipo,kilo alımı, B-hücre kaybı, doz sıklık	TL, TL
Biguanidler	1-2%	Kilo kaybı, hipo yok, ↓KVH, ? ↓ malignensi	GI, laktik asidoz B12-deficiency	TL
TZD	1-1.5%	Hipo yok; B-hücre korunur, ↓TG ↑HDL ↓KB ? ↓KVH (pio)	Kilo alımı, ödem / KY Kemik kırığı? ↑KVH(rosi)	TL, TL
α-GI	0.5-1%	↓PPG, ? ↓KVH;	GI, doz sıklığı	TL
GLP-1 R agonistleri	1%	Kilo kaybı? B-hücre korunur, ? KV yararlar	GI; ? pankreatit, enjeksiyon	TL,TL,TL
Amylino- mimetikler	0.5%	Kilo kaybı, ↓PPG	GI, doz sıklığı, enjeksiyon	TL,TL,TL
DPP-4 inhibitorleri	0.6-0.8%	Hipo yok	Ürtiker / Anjioödem; ? pankreatit	TL,TL,TL
Safra asit sekestranları	0.5%	Hipo yok; ↓LDL-C	GI; ↑TGs	TL,TL,TL
D2 agonist	0.5%	Hipo yok	Bulantı; sersemlik	TL,TL,TL

**Diyabette İlaçların Gereksiz ve Aşırı Kullanımı
Pek Mümkün
GÖRÜLMEMEKTEDİR**

Klinik Rehberlere Uyum Önemli midir????



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
The Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey



World Health
Organization



Klinik Rehberlere Uyum Önemli midir????



Glisemik Hedefler İçin Klinik Kılavuzların Karşılaştırılması

Parametre	TEMĐ	ADA	IDF	ACE/ AACE	KANADA
HbA1c %	<6.5	<7	<6.5	<6.5	<7
Açlık KG (mg/dl)	70-120	70-130	<100	<110	70-126
Tokluk 1.st KG (mg/dl)	-	<180	-	-	-
Tokluk 2.st KG (mg/dl)	<140	<180	<140	<140	90-180 90-145*

*Eğer HbA1c hedefte deęilse

ADA Glisemik Hedefler: Gebe Olmayan Diyabetikler

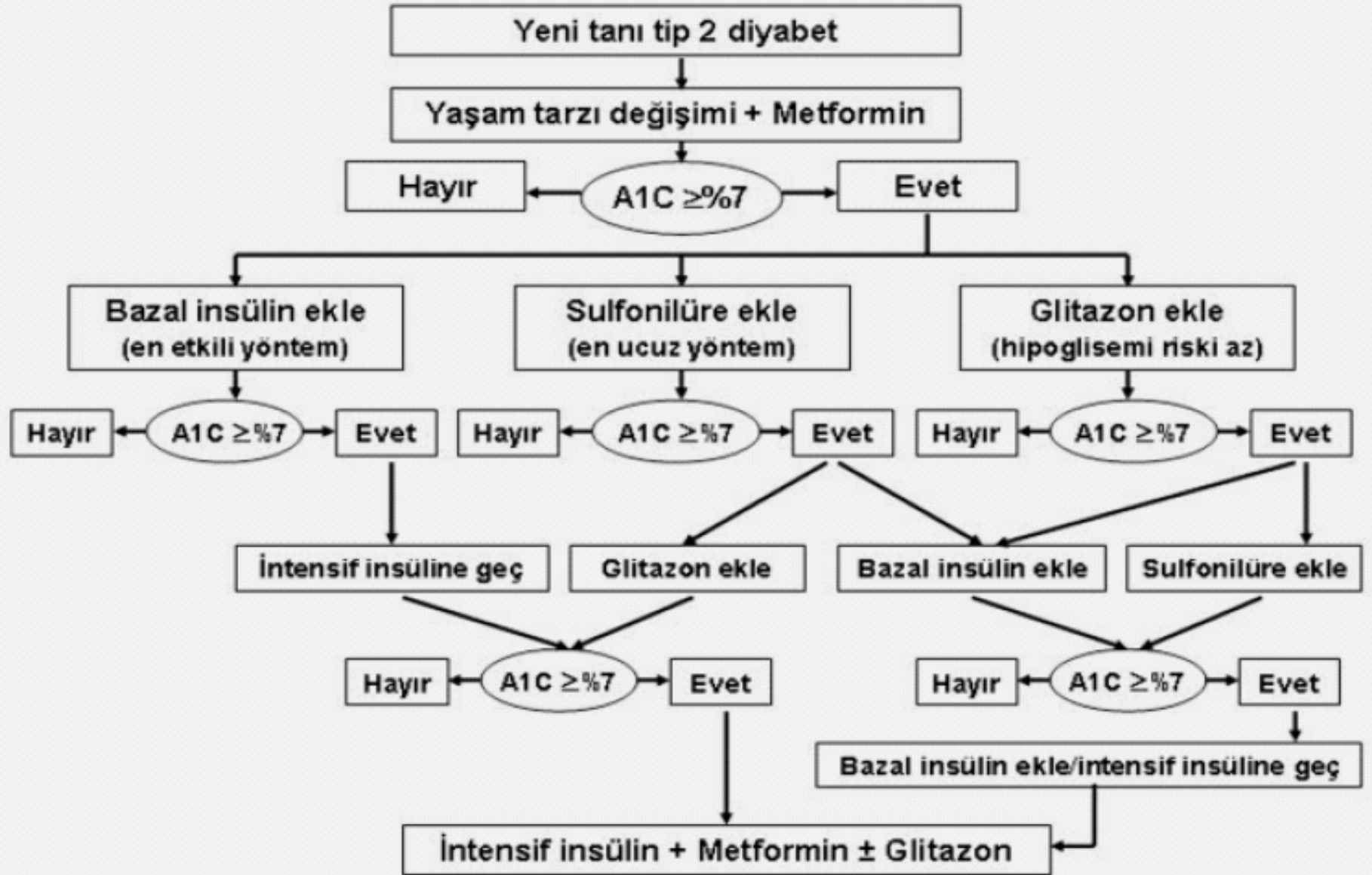
- HbA1c < 7.0%
- Preprandial kapiller plazma glukoz 70-130 mg/dl
- Pik postprandial kapiller plazma glukoz < 180 mg/dl *
- Anahtar Kavram glisemik hedefleri düzenlemektir
- HbA1c glisemik kontrol için primer hedeftir
- Hedefler aşağıdaki durumlara göre kişileştirilmelidir :
 - Diyabetin Süresi
 - Yaş/ Yaşam Beklentisi
 - Komorbid Durumlar
 - Bilinen KVH veya İleri Microvasküler Komplikasyonlar
 - Hipoglisemi Duyarsızlık
 - Hastaya Ait Bireysel Durumlar
- Az veya Çok Sıkı Glisemik Hedefler hastanın durumuna göre uygun olmalıdır
- Postprandial glukoz, eğer HbA1c hedeflerine, preprandial glukoz hedeflerine rağmen ulaşamamışsa hedeflenmelidir

* Postprandial ölçümler yemeğe başladıktan 1-2 saat sonra yapılmalıdır, genellikle diyabetlilerin pik düzeyidir

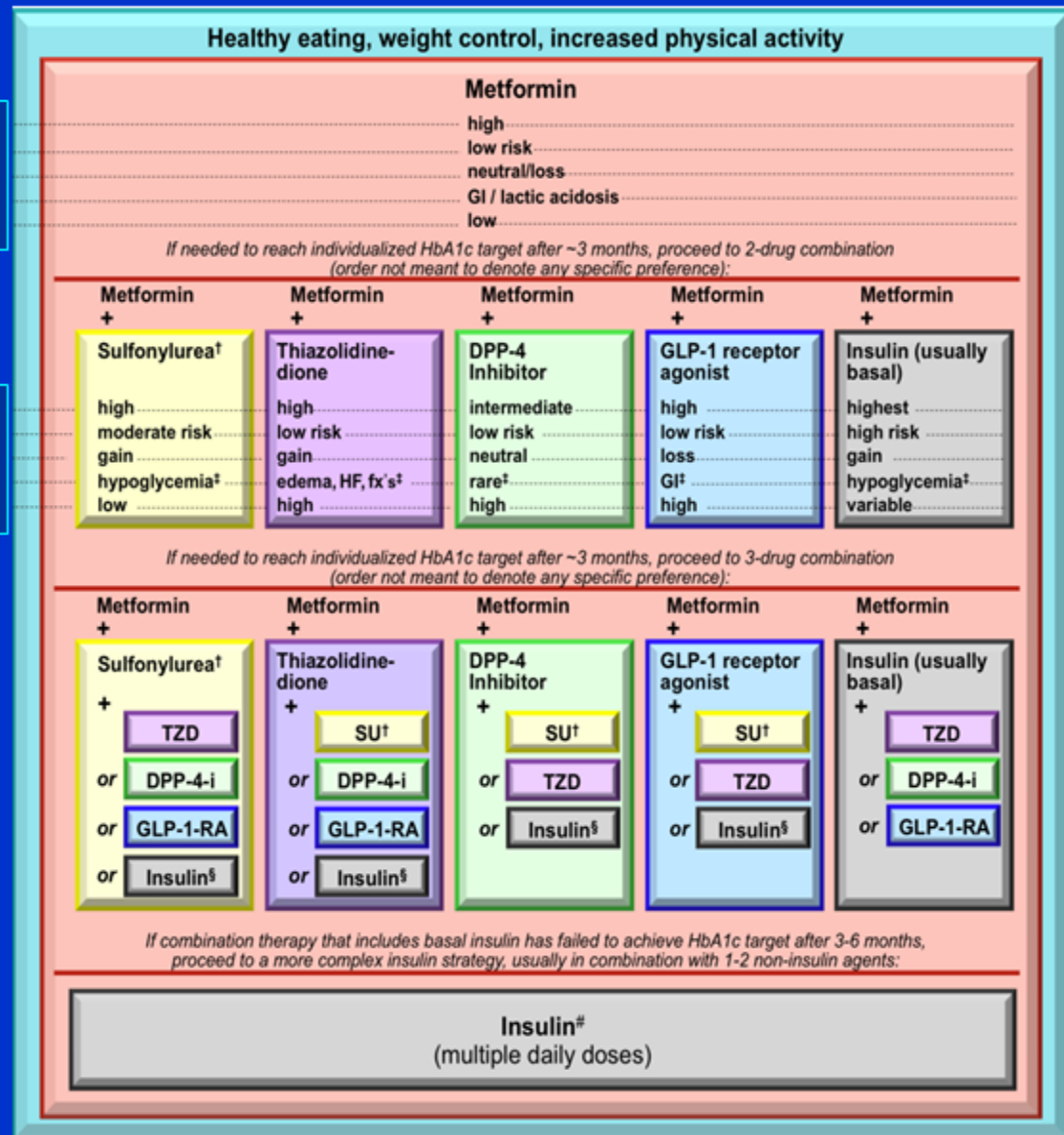
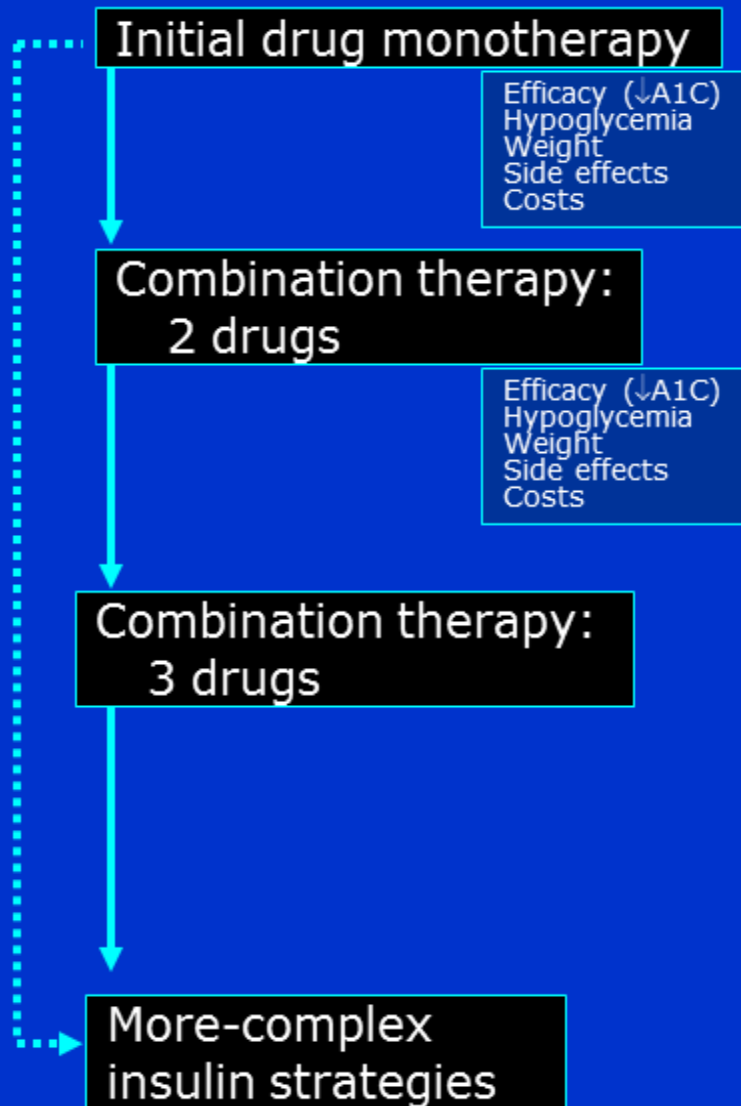
Yaş/ Yaşam Beklentisi

- 65 yaş üzeri kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalıkları olan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez
- Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VADT çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir
- Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:
 - YAŞAM BEKLENTİSİ >15 yıl ve majör komorbidite yok ise $HbA1c \leq 6.5$
 - YAŞAM BEKLENTİSİ 5-15 yıl ve orta komorbidite var ise $HbA1c \leq 7.5$
 - YAŞAM BEKLENTİSİ <5 yıl ve majör komorbidite var ise $HbA1c \leq 8.5$ olarak hedeflenebilir

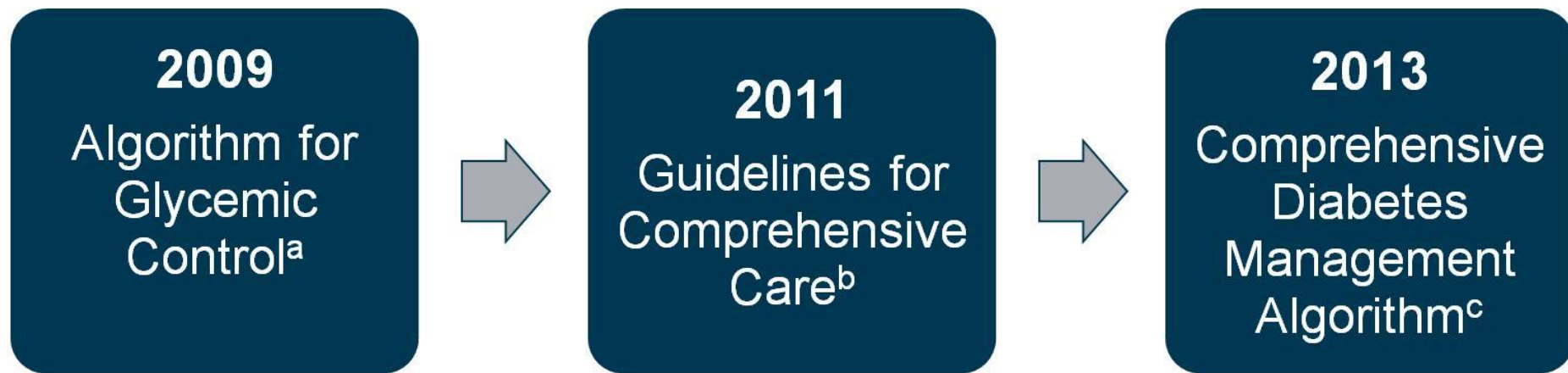
Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritmi



ADA/EASD Position Statement



AACE Guidelines and Algorithms 2009 - 2013



a. Rodbard HW, et al. *Endocrine Pract.* 2009;15:540-559^[1]; b. Handelsman Y, et al. *Endocrine Pract.* 2011;17(suppl 2):1-53^[2]; c. Garber AJ, et al. *Endocrine Pract.* 2013 2013;19(suppl 2):1-48.^[3]

2013 AACE Algorithm

T2D'in Komplikasyonlarını Önlemek

- Çekirdek müdahaleler
 - Yaşam tarzı değişiklikleri
 - Kilo kontrolü
 - Glisemik kontrol
 - Kan basıncı kontrolü
 - Lipid kontrolü
- Yaşam tarzı değişiklikleri her türlü girişim için esastır
- Etkili tedavi için multidisipliner takım çalışması gereklidir

Klinik Rehberlere Uyum Önemli midir????

- Rehberlerin Sadece Yol Gösterici Olduğunu Unutmayarak
- Diyabette tedavinin yönlendirilmesinde önemli olduğu yadsınamaz bir gerçektir

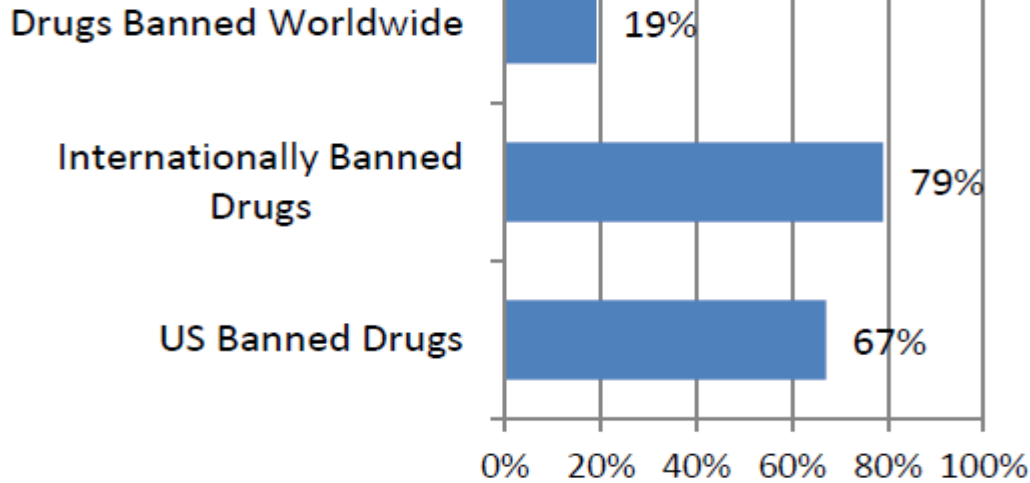
- ***Piyasaya yeni çıkan ilaçlar uygun olmayabilir mi??***

Piyasadan Çekilen Diyabet ve Obezite İlaçları

- Phenformin
- Buformin
- Fenfluramine
- Dexafluramine
- Siburtamine
- Troglitazone
- Inhaler insulin
- Rosiglitazone
- Rimonobant

Son 20 Yılda Dünyada 151 Yeni İlaç Piyasadan Çekildi

Percentage of Drugs Banned



Withdrawing Drugs in the U.S. Versus Other Countries

Benson Ninan, Pharm.D.¹ and Albert I Wertheimer, PhD, MBA²

INNOVATIONS in pharmacy

2012, Vol. 3, No. 3

Banned Internationally but available in U.S.

17%

US Banned but available Internationally

9%

0% 5% 10% 15% 20%

FDA Drug-Development and Drug-Approval Process

- acetyl-l-carnitine
CS-011/CI-1037
encapsulated porcine islets
Diapep 277
englitazone
glucagon, recombinant
glucagon-like peptide I
iamin
IDDM-AnergiX
Islet NeoGenesis Associated
Protein
insulin, inhaled
insulin, oral insulin-like
- growth factor (IGF)
LGD1069 (Targretin)
MK-767
muraglitazar
pimagedine
rosiglitazone/glimepiride
combination
RXR-selective retinoids
voglibose
zenarestat
zopolrestat
ZP10
- (20 May1s 2006)
DiabetesMonitor

Approved Antidiabetes Medications in the United States.

Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration
			<i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006	0.5–0.9

* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

Acute Pulmonary Edema Due to Rosiglitazone Use in a Patient With Diabetes Mellitus

Nedim Çekmen, MD
Mustafa Cesur, MD
Rıza Çetinbaş, MD
Paşa Bedel, MD
Özcan Erdemli, MD

J Intensive Care Med 2006; 21; 47



- Kılavuzlar, çalışmalar ve deneyimlerin ışığında,
- Maliyet/etkinlik mutlaka gözönünde bulundurularak

Diyabette yeni ilaçlar kullanılabilir

Diyabette Akılcı İlaç Kullanımında Dikkat Edilecek Noktalar

Tedavi Hedefleri

- Glisemik kontrolü veya Hemoglobin A1c (HbA1c)
- Vücut ağırlığı
- LDL kolesterol
- HDL kolesterol
- Trigliserid
- Kan Basıncı

İstenmeyen olaylar ve yan etkiler

- Hipoglisemi (Hafif ve orta derecede)
- Gastrointestinal (Gİ) yan etkiler
- Konjestif kalp yetmezliği
- Karaciğer hasarı
- Kalça ve kalça harici kırıklar
- Uzun vadeli klinik sonuçlar

Tüm nedenlere bağlı ölüm

- Kardiyovasküler ölüm
- Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve inme
- Mikrovasküler sonuçları (retinopati, nefropati, nöropati)

T2D'in Kapsamlı Yönetiminde Zorluklar ve Çözümler

Zorluklar

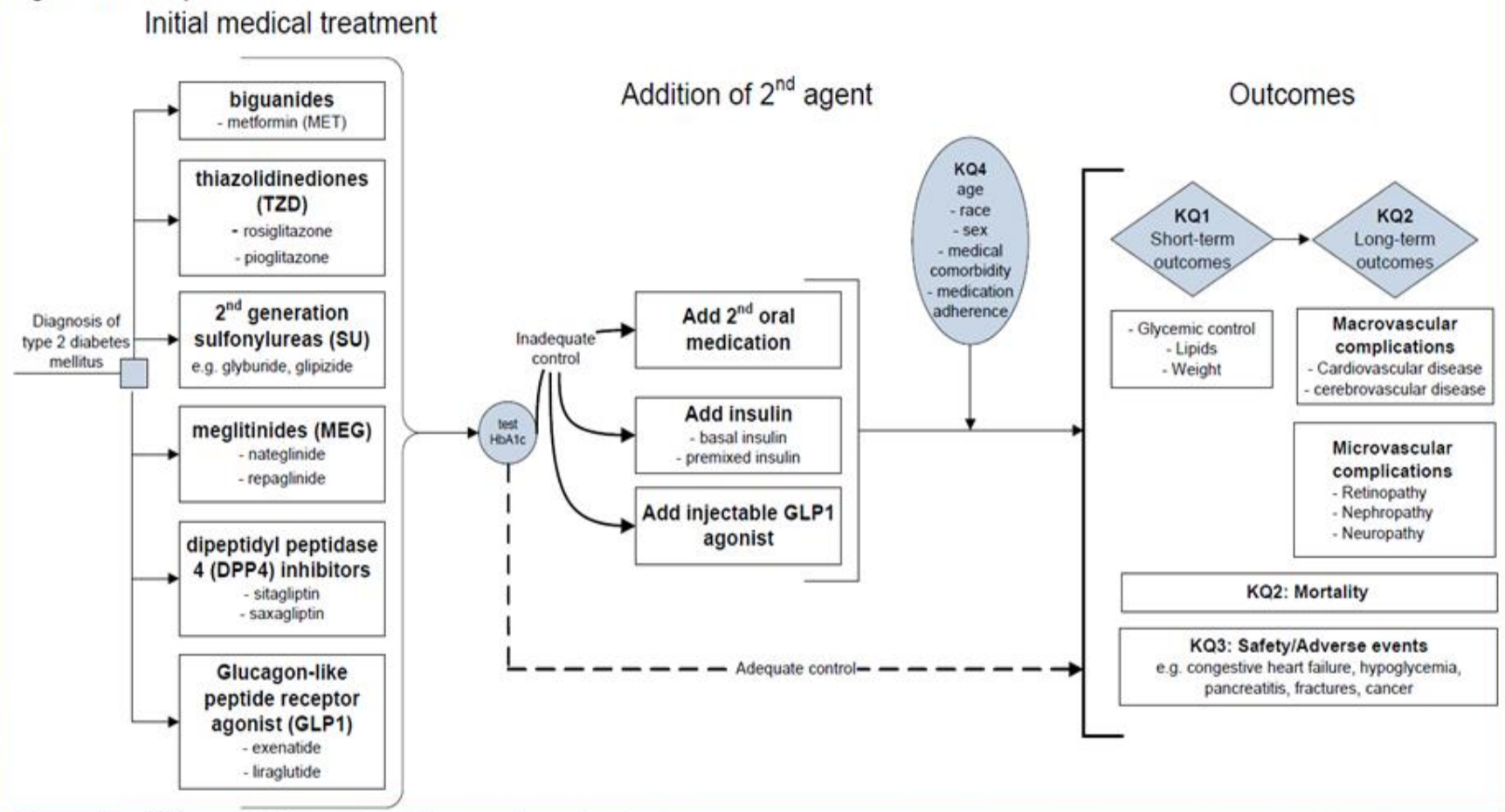
- Çeşitli kaynaklardan çözüme yönelik önerilerin artması
- Kişiye özel tedavi planlarının geliştirilmesi

Çözümler

- Basit tutmalı! Komplikasyonlara odaklanmak
- Glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid hedeflerinin seçimini bireyselleştirmek
- Hedeflere ulaşmak için tedavi seçimlerini bireyselleştirmek

Conceptual Model (Kavramsals Model)

Figure 1. Conceptual model



KQ = key question

Öneriler

- Komplikasyonları da engellemek için hiperglisemiye düzeltmek esastır.
- Hipoglisemiye yol açmadan yapmak önemlidir.
- Tedavi seçeneği çok. Rasyonel olmak gerekli.
- Metformin ilk seçenek, yaşam değişikliği ile birlikte tedaviye başlanmalı.
- İlaç eklerken daha dikkatli olunmalı.

Bu sonuçlara aşağıdaki hedefler gözardı edilmeden ulaşılmalıdır

- ❖ A1c ilk hedef olmalıdır.
- ❖ Hedefler aşağıdaki durumlara göre düzenlenmelidir:
 - ❖ Diyabetin süresi
 - ❖ Yaş/yaşam beklentisi
 - ❖ Komorbid durumlar
 - ❖ Bilinen kardiyovasküler hastalık veya ileri düzeyde mikrovasküler komplikasyon bulunması.
 - ❖ Hipoglisemi duyarsızlığı.
 - ❖ Olguların özel durumları

上医医未病之病

中医医将病之病

下医医已病之病

~ 黄帝内经 ~

SUPERIOR DOCTORS prevent the disease

MEDIOCRE DOCTORS treat the disease before evident

INFERIOR DOCTORS treat the full blown disease

- Huang Dee: Nai-Ching (M:Ö.2600 İlk Çin Tıp Kitabı)