

KRONİK HASTALIKLAR:

EKSPLOZOM, HASSAS TIP VE
KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BAKIM

Patofizyolojiden Önlemeye,
Yaşam Tarzı Müdahalelerinden
Yenilikçi Tedavilere
Güncel Yaklaşımlar

EDİTÖR:
DOÇ. DR. HASAN ERGENÇ



BİDGE Yayınları

**Kronik Hastalıklar: Ekspozom, Hassas Tıp ve Kişiselleştirilmiş
Bakım Patofizyolojiden Önlemeye, Yaşam Tarzı
Müdahalelerinden Yenilikçi Tedavilere Güncel Yaklaşımlar**

Editör: Hasan Ergenç

ISBN: 978-625-8821-24-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

Hastalıklar İçin Ortak Risk Faktörleri ve	1
<i>ZEYNEP DEVRAN MUHARREMOĞLU</i>	
Kanser Hastalarında Beslenme: Malnütrisyon, Kaşeksi, Sarkopeni ve Klinik Beslenme Yönetimi	10
<i>ASLI YILDIRIM</i>	
Kronik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Hassas Nutrisyon	23
<i>CENGİZ KARACAER</i>	
Kronik Hastalıkların Ürolojik Sistem Üzerine Etkileri: Luts, Erektile Disfonksiyon, Diyabetik Sistopati, Enfeksiyon ve Böbrek Taşı Riski	34
<i>MUSA KARABULUT</i>	
Obezite Kronik Bir Hastalık Olarak: Patofizyoloji, Beslenme, Egzersiz, Davranış Tedavisi ve Farmakoterapi	44
<i>ZEYNEP ERGENÇ</i>	
Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar ve Patofizyolojik Stratejiler	55
<i>SADET KARABULUT</i>	
Kronik Hastalıkların Önlenmesi: Yaşam Tarzı Tıbbı, Tarama, Risk Sınıflaması ve Erken Müdahale	69
<i>HASAN ERGENÇ</i>	

BÖLÜM 1

HASTALIKLAR İÇİN ORTAK RİSK FAKTÖRLERİ VE "EKSPOZOM" KAVRAMI

ZEYNEP DEVRAN MUHARREMOĞLU ¹

1. Giriş: "Risk Faktörü"nden "Ekspozom" Paradigmasına Geçiş

Geleneksel halk sağlığı anlayışında yer alan “tek risk faktörü - tek hastalık” modeli, günümüzde yerini daha kapsamlı bir bakış açısı olan ekspozom kavramına bırakmıştır. Risk faktörü, bir hastalığın gelişme olasılığını artıran bireysel ve çevresel bir etken olarak tanımlanır (National Cancer Institute, 2025). Bir diğer tanım olarak kişisel davranış veya yaşam tarzının bir yönü, çevresel maruziyet, doğuştan veya kalıtsal özellik olup, epidemiyolojik kanıtlara dayanarak önlenmesi önemli kabul edilen etkidir (National Library of Medicine, 2025).

Çeşitli faktörlere maruz kalmak, hastalık veya yaralanma olasılığını artırarak insanların sağlığını etkiler. Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları (SDG'ler) kapsamında; beslenme, davranışsal ve çevresel risk faktörlerinin yanı sıra ergen gebeliği ve şiddet gibi göstergelerle izlenen kız çocukları ve kadınların sağlığına özgü

¹ Uzman Doktor, Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye, Orcid: 0000-0001-8323-2277

riskleri en aza indirmeye yönelik küresel çabalar sürdürülmektedir (World Health Organization, 2024).

Dünyada tüm yaş ve cinsiyetlerde kronik hastalıklar için majör davranışsal risk faktörleri; sağlıklı beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımı olarak kabul edilmektedir. Beslenme risk faktörleri çocuklarda yetersiz beslenme ve kadınlarda anemiye neden olurken, çevresel risk faktörleri arasında güvenli su ve sanitasyon eksikliği ile hava kirliliği ön plana çıkmaktadır (World Health Organization, 2024).

“Ekspozom” yani “maruz kalma ortamı” kavramı ilk kez Christopher P. Wild tarafından 2005 yılında ortaya atılmış olup, genom kavramının aksine gebelikten itibaren yaşam boyunca karşılaşılan tüm çevresel maruziyetleri kapsamaktadır (Wild, 2005; Renz et al., 2024). Bir diğer tanıma göre ekspozom, bireyin doğumundan itibaren yaşamı boyunca maruz kaldığı tüm dış ve iç etkenlerin kümülatif toplamını ifade etmektedir (Renz et al., 2024). Bu kavram; sosyal faktörleri, kimyasal ve radyotoksik maddeleri, ultraviyole (UV) radyasyonu, sıcaklık, gürültü ve iklim gibi fiziksel etkileri dikkate alarak sağlığa bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır (Renz et al., 2024).

Görüldüğü gibi “risk faktörü” kavramı genellikle tek bir etkene veya duruma odaklanırken, “ekspozom” kavramı bir insanın yaşamı boyunca maruz kaldığı tüm dış ve iç etkenlerin kümülatif toplamını ifade etmektedir.

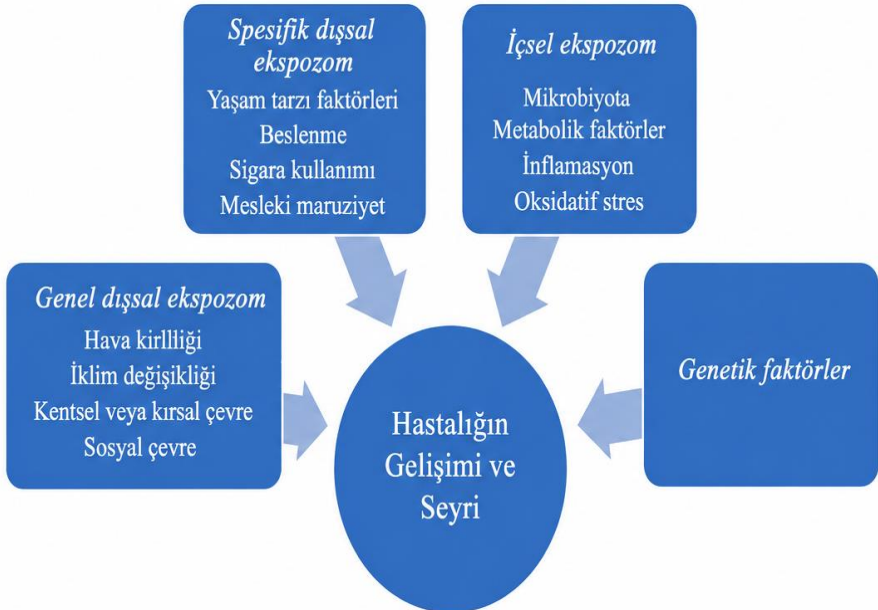
2. Ekspozomun Üç Temel Boyutu

Tanımlanan bu bütünsel ekspozom kavramını somutlaştırmak için Wild tarafından önerilen ve maruziyetleri farklı yaşam alanlarına ayıran üç temel boyutu incelemek yerinde olacaktır. Wild, 2012 yılında maruz kalma kategorilerini sınıflandırmak için üç alandan oluşan genel bir maruziyet çerçevesi önermiştir: (1) topluluk düzeyindeki maruziyetleri (hava kirliliği,

sosyal faktörler, kentsel-kırsal çevre) kapsayan genel dış çevre, (2) bireye özgü maruziyetleri (diyet, fiziksel aktivite, tütün kullanımı ve meslek) içeren özel dış çevre ve (3) metabolizma, mikrobiyota, inflamasyon, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gibi biyolojik süreçleri kapsayan iç çevre (Wild, 2012; Negrei et al., 2023).

Başka bir bakış açısına göre ekspozom; (1) hava, su, toprak, gıda, iklim ve yaşam alanlarını kapsayan genel dış çevre, (2) ilaçlar, kozmetikler, mesleki kirleticiler ve işlenmiş ürünler gibi insan kaynaklı unsurları içeren özel dış çevre ve (3) genetik özellikler, sağlık durumu, sağlık davranışları, psikososyal ve ekonomik koşullar ile bireysel mikrobiyotayı kapsayan iç çevreden oluşmaktadır (Renz et al., 2024). Ekspozomun bu bileşenleri genetik faktörlerle etkileşime girerek hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (Negrei et al., 2023).

Şekil 1. Ekspozom bileşenleri ve hastalık gelişimi (Negrei et al., 2023)



3. Patofizyolojik Mekanizmalar: Davranıştan Hücreye Köprü

Ekspozom, çevresel maruziyetlerin insan genetiği ve fizyolojisiyle sinerjik olarak nasıl çalışabileceğine ve biyolojiyi düzenleyerek sağlığı nasıl etkileyebileceğine dair yeni bir bakış açısı sunmaktadır (Renz et al., 2024). Ekspozomun bu üç boyutu, hastalıkların biyolojik temelini oluşturan patofizyolojik süreçleri tetikleyen birer mekanizma gibi çalışır (Negrei et al., 2023).

Genler, çoğu insan hastalığının patogenezinde ilk domino taşıdır; ancak çoğu durumda hastalığı tetiklemek için yeterli değildir. Genler birçok çevresel faktörle etkileşime girer ve epigenom tarafından sıkı bir kontrol altında tutulur; epigenom ise ekspozoma akut olarak yanıt verir (Renz et al., 2024). Örneğin, dış çevre faktörlerinden olan tütün dumanı ve hava kirliliği, içerdikleri binlerce kimyasal ve partikül madde ile bağışıklık sistemini bozarak oksidatif stresi ve sistemik hasarı başlatır. Benzer şekilde, özel dış çevrenin bir parçası olan işlenmiş gıdalar ve sedanter yaşam, enerji dengesini bozarak obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik sorunlara yol açar (Renz et al., 2024).

Tütün ve Hava Kirliliği (Solunumsal ve Sistemik Hasar)

Tütün dumanında 4000'den fazla kimyasal bulunmakta olup bunların yaklaşık 50'si kanserojen özellik göstermektedir. Tütün kullanımı başta akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (Öztürk ve ark., 2020).

Hava kirliliği, atmosferin doğal yapısının kimyasal, fiziksel veya biyolojik ajanlarla bozulması olarak tanımlanmaktadır. Partikül madde (PM), karbon monoksit (CO), ozon (O₃), nitrojen dioksit (NO₂) ve kükürt dioksit (SO₂) insan sağlığı açısından en önemli kirleticiler arasında yer almaktadır (Çetin ve ark., 2023). Partikül maddeye kısa veya uzun süreli maruziyet kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarına neden olabilmekte, NO₂ ise astım ve

diğer solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olan ozon oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Çetin ve ark., 2023).

Hava kirliliğinin düşük düzeylerde bile beyin gelişimini olumsuz etkileyebildiği, doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarını değiştirebildiği ve proinflatuar mekanizmaları aktive ettiği bildirilmektedir. Ayrıca hava kirliliğine bağlı oksidatif stres, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzensizleşmesine katkıda bulunmaktadır (Çetin ve ark., 2023).

İşlenmiş Gıdalar ve Sedanter Yaşam (Metabolik ve Endokrin Bozulma)

Modern yaşamın önemli bileşenlerinden olan işlenmiş gıdalar ve sedanter yaşam tarzı, iç çevrenin dengesini önemli ölçüde etkilemektedir. Gıdaların işlenmesi raf ömrünü uzatırken, yüksek sıcaklık uygulamaları bazı besin öğelerinin kaybına ve mutajenik veya karsinojenik bileşiklerin oluşmasına yol açabilmektedir (Karakuş ve ark., 2022).

İşlenmiş gıdalar; yüksek enerji yoğunluğuna sahip, çok aşamalı işleme maruz bırakılmış ve çeşitli katkı maddeleri içeren ürünlerdir. Bu ürünlerin aşırı tüketimi diyabet, obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Karakuş ve ark., 2022).

Sedanter yaşam, enerji harcamasını artırmayan oturma, uzanma, yatma ve ekran başında geçirilen süre gibi davranışları kapsamaktadır. Fiziksel inaktivite günümüzde bulaşıcı olmayan hastalıklar ve erken ölümler açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (World Health Organization, 2024).

Uzun süreli hareketsizlik kilo artışı, metabolik bozukluklar, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Ayrıca sedanter davranışlar stres, kaygı bozuklukları ve diğer psikolojik sorunların

gelişimine de katkıda bulunabilmektedir (World Health Organization, 2024).

Bağırsak Mikrobiyotası: Ekspozomun Ortak İstasyonu

Çevresel maruziyetler ile sağlık arasındaki karmaşık etkileşimlerin önemli bir kısmı bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla şekillenmektedir. Bu nedenle ekspozom ve mikrobiyom arasındaki ilişkinin anlaşılması, genetik olmayan faktörlerin hastalık gelişimine katkısının ortaya konulması açısından büyük önem taşımaktadır (Renz et al., 2024).

İnsan mikrobiyomu; bakteriler, arkeler, mantarlar, virüsler ve diğer mikroorganizmalardan oluşan dinamik bir ekosistemdir. Bağırsak mikrobiyotasında baskın olarak Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Fusobacteria filumları bulunmaktadır (Renz et al., 2024).

Maruziyet ortamı ile mikrobiyom arasındaki karşılıklı etkileşimler, bulaşıcı hastalıklar, kronik hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok sağlık sonucunun şekillenmesinde rol oynamaktadır. Ekspozom faktörleri mikrobiyomu kısa sürede değiştirebilmekte ve oluşan mikrobiyal metabolitler çeşitli organ sistemleri üzerinde önemli biyolojik etkiler gösterebilmektedir (Renz et al., 2024).

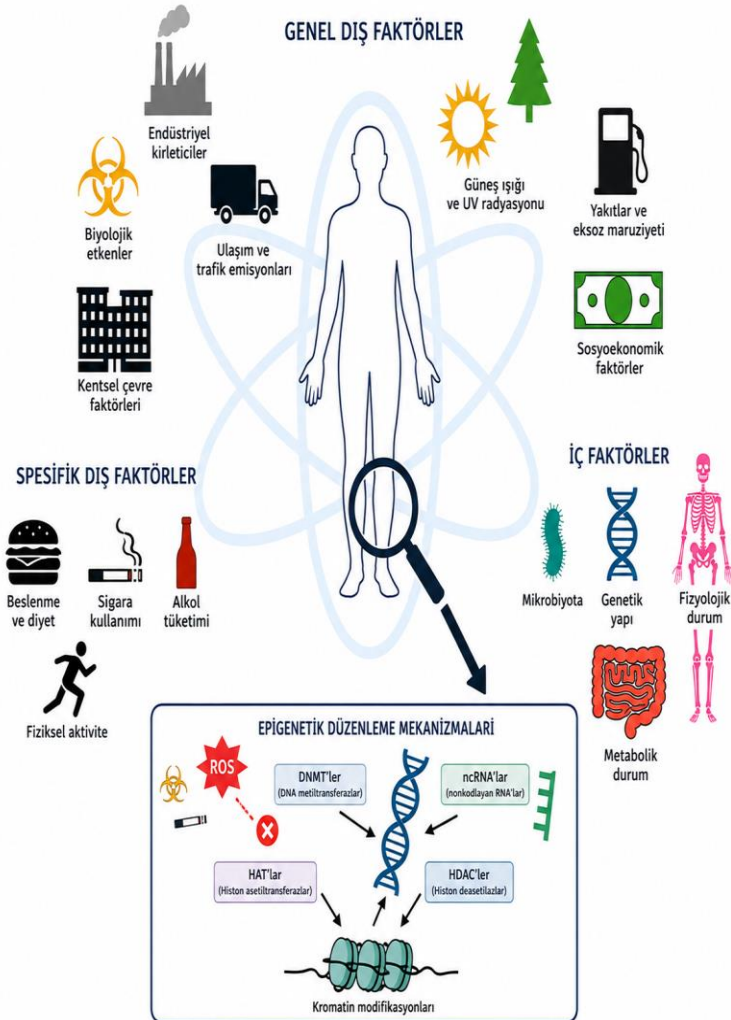
4. Gen-Ekspozom Etkileşimi ve Epigenetik

Ekspozom, genetik yapıyı doğrudan değiştirmese de epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Epigenetik modifikasyonlar, çevresel maruziyetlere yanıt veren moleküler anahtarlar gibi davranmakta ve kirleticiler, diyet, stres ve enfeksiyonlar tarafından etkilenebilmektedir (Nwanaji-Enwerem et al., 2024).

DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar epigenetik düzenlemenin temel mekanizmalarıdır.

Kimyasal kirleticiler, ağır metaller, pestisitler ve enfeksiyon etkenleri gibi çok sayıda çevresel faktör epigenomla etkileşime girerek hastalık riskinin şekillenmesine katkıda bulunmaktadır (Nwanaji-Enwerem et al., 2024).

Şekil 2. Epigenetik ve ekspozom etkileşimi: (Danieli et al., 2024)



Dış (genel ve spesifik) ve iç faktörler epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ekspresyonunu etkiler ve sağlık ile hastalık riskini modüle edebilir.

5. Sonuç: Hassas Halk Sağlığı

Gen, ekspozom ve mikrobiyota arasındaki bu çok katmanlı ilişkiyi anlamak, halk sağlığında "hassas halk sağlığı" (precision public health, PPH) döneminin gelişmesine katkı sağlamıştır. İlk olarak 2013 yılında Avustralya'da hassas tıp yaklaşımının bir tamamlayıcısı olarak önerilen hassas halk sağlığı; “doğru müdahalenin doğru zamanda doğru popülasyona uygulanması” ve “hastalıkların, patojenlerin, maruziyetlerin, davranışların ve toplumlardaki duyarlılıkların ölçülmesi için yeni yöntem ve teknolojilerin kullanılarak sağlığın iyileştirilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır (Khoury et al., 2019).

Hassas halk sağlığı, genetik yapı, yaşam tarzı ve çevresel maruziyetler arasındaki karmaşık etkileşimleri dikkate alarak toplum düzeyinde hastalıkların önlenmesi, erken tanınması ve yönetiminin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Bu yaklaşım sayesinde sağlık müdahalelerinin doğru zamanda, doğru bireylere ve doğru topluluklara ulaştırılması hedeflenmektedir (Khoury et al., 2019; Dowell et al., 2024).

Sonuç olarak, kronik hastalıklarla mücadelede yalnızca bireylerin genetik özelliklerine odaklanmak yeterli değildir. Hassas halk sağlığı yaklaşımı; bireylerin ve toplumların ekspozom profillerinin ortaya konulmasını, coğrafi bilgi sistemleri ile çevresel maruziyetlerin izlenmesini, giyilebilir teknolojilerden elde edilen verilerin kullanılmasını ve biyobelirteçlerin takip edilmesini içeren bütüncül stratejilerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Böylece genetik yatkınlık ile yaşam boyu maruziyetlerin birlikte değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş ve etkili koruyucu sağlık uygulamalarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Dowell et al., 2024).

Kaynaklar

Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, Bartolucci M, Sordoni M, Shoenfeld Y, Gangemi S. Exposome: Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2024;23(6):103700. doi:10.1016/j.autrev.2024.103700.

Dowell AC, Renz H, van Nunen S, et al. Precision public health in the era of the exposome. *Nature Medicine*. 2024;30:1887-1896. doi:10.1038/s41591-024-03098-0.

Khoury MJ, Iademarco MF, Riley WT. Precision public health for the era of precision medicine. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030279.

National Cancer Institute. Risk Factor. NCI Dictionary of Cancer Terms. 2025.

National Library of Medicine. Risk Factors [MeSH Term]. 2025.

Negrei C, Vlasceanu AM, Baconi DL, et al. Exposome and human health: a review. *Farmacia*. 2023;71(4):655-669.

Renz H, Holt PG, Inouye M, et al. The exposome and microbiome in human health and disease. *Microorganisms*. 2024;12(7):1386.

Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847-1850.

Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24-32.

World Health Organization. *World Health Statistics 2024: Monitoring Health for the SDGs*. Geneva: WHO; 2024.

BÖLÜM 2

KANSER HASTALARINDA BESLENME: MALNÜTRİSYON, KAŞEKİ, SARKOPENİ VE KLİNİK BESLENME YÖNETİMİ

ASLI YILDIRIM¹

1.Giriş

Kanser, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavi yöntemlerinde son yıllarda kaydedilen önemli gelişmelere rağmen, kanser hastalarında görülen beslenme bozuklukları halen önemli bir klinik sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeni gibi beslenme ile ilişkili sendromlar; hastaların tedaviye toleransını azaltmakta, tedaviye bağlı toksisiteleri artırmakta, enfeksiyon riskini yükseltmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca bu durumlar, kanser tedavisinin etkinliğini azaltarak hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağkalımın kısılmasına katkıda bulunmaktadır.

Kanser ilişkili beslenme bozuklukları yalnızca yetersiz enerji ve protein alımının sonucu değildir. Tümör kaynaklı metabolik değişiklikler, sistemik inflamasyon, hormonal düzensizlikler ve tedaviye bağlı yan etkiler bu sürecin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle kaşeksi ve sarkopeni, ilerleyici kas kaybı ve fonksiyonel bozulma ile karakterize olup kanser hastalarında kötü prognozun önemli belirteçleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle günümüzde onkolojik bakımın temel bileşenlerinden biri, hastaların

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı. Orcid: 0000-0002-2511-478X e-posta: asli.yildirim@yalova.edu.tr

nutrisionel durumlarının erken dönemde değerlendirilmesi ve uygun destek tedavilerinin zamanında uygulanmasıdır.

Bu bölümde kanser hastalarında maln trision, kaşeksi ve sarkopeni kavramları güncel tanı kriterleri doğrultusunda ele alınacak; bu durumların klinik önemi, evrelemesi, değerlendirme yöntemleri ve güncel beslenme tedavisi yaklaşımları gözden geçirilecektir. Ayrıca son yıllarda gündeme gelen farmakolojik tedavi seçenekleri ve multidisipliner beslenme yönetiminin hasta sonuçları üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

2. Kanser hastalarında maln trision tanımı ve klinik  nemi

Maln trision, organizmanın büyüme, doku yenilenmesi ve normal fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli enerji, protein ve diğer besin ögelerinin yetersiz alınması veya kullanılması sonucunda vücut kompozisyonu ve hücresel fonksiyonların bozulması ile karakterize klinik bir durumdur (1). Kanser hastalarında maln trision, tedaviye toleransın azalması, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı toksisitelerin artması, enfeksiyon riskinde yükselme, hastanede kalış süresinin uzaması ve sonuç olarak yaşam kalitesi ile genel sağkalımın olumsuz etkilenmesi ile ilişkilidir (2).

Güncel tanı kriterlerine göre maln trision tanısı için en az bir fenotipik ve bir etiyolojik kriterin birlikte bulunması gerekmektedir.

Fenotipik kriterler:

Son altı ay içerisinde $\geq\%5$ veya altı aydan uzun sürede $\geq\%10$ istemsiz kilo kaybı,

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 70 yaş altındaki bireylerde <20 kg/m², 70 yaş ve üzerindeki bireylerde <22 kg/m² olması,

Azalmış kas kütlesi varlığı.

Etiyolojik kriterler:

Son bir hafta içerisinde enerji gereksiniminin %50'sinden azının karşılanması veya son iki haftada enerji alımında belirgin azalma,

Kronik gastrointestinal sistem hastalıklarına bağlı malabsorpsiyon,

Akut hastalık, travma veya kronik hastalıklara bağlı inflamasyon varlığı (3).

Kanser hastalarında malnütrisyon tanısı anında yaklaşık %40 oranında görülebilmekte, hastalık ilerledikçe ve tedavi süreci devam ettikçe bu oran %80'lere kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle kanser hastalarının yalnızca tanı anında değil, tedavinin tüm aşamalarında düzenli olarak beslenme durumları açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle kilo kaybına eşlik eden kas kütlesi kaybı, ileri evre kanser hastalarında geri dönüşü olmayan fonksiyonel bozukluklara ve performans kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle malnütrisyonun erken dönemde tanınması ve uygun beslenme desteğinin sağlanması, yaşam kalitesinin korunması ve sağkalımın iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (4).

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), malnütrisyonu yetersiz beslenmenin klinik sonucu olarak değerlendirmekte ve bu durumu “nutrisyon bozukluğu” başlığı altında ele almaktadır. Bununla birlikte kanser hastalarında görülen kilo ve kas kaybı her zaman basit yetersiz besin alımına bağlı değildir. Özellikle kaşeksi, kronik hastalığa eşlik eden sistemik inflamasyon sonucu gelişen ve yalnızca iştah kaybı ile açıklanamayan kompleks bir metabolik sendromdur. Kaşeksinin patogeneğinde inflamasyon, insülin direnci, artmış protein katabolizması ve enerji metabolizmasındaki değişiklikler rol

oynamaktadır. Bu nedenle kaşeksi, yalnızca ileri evre veya terminal dönem hastalarda görülen bir durum olarak değerlendirilmemelidir (1).

Kaşeksi, altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen, yağ dokusu kaybı olsun ya da olmasın, iskelet kası kaybı ile karakterize kompleks metabolik bir sendromdur. En önemli tanısal özellik istemsiz kilo kaybıdır. Ancak kilo kaybının değerlendirilemediği durumlarda VKİ'nin ≤ 20 kg/m² olması önemli bir tanısal ölçüt olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlerden birine ek olarak; azalmış kas kütlesi, halsizlik, iştahsızlık, düşük yağsız vücut kitle indeksi ve inflamasyonu yansıtan biyobelirteçlerden (anemi, hipoalbuminemi veya inflamatuvar belirteç yüksekliği) en az üçünün bulunması kaşeksi tanısını desteklemektedir (5).

Kanser hastalarında sık karşılaşılan bir diğer önemli durum ise sarkopenidir. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2), sarkopeniyi yaşam boyunca biriken olumsuz kas değişiklikleri sonucunda ortaya çıkan ve düşme, kırık, fiziksel bağımlılık, hastaneye yatış ve mortalite riskini artıran bir kas hastalığı (kas yetmezliği) olarak tanımlamaktadır (6). Kaşektik hastaların büyük çoğunluğunda sarkopeni bulunmakla birlikte, her sarkopeni olgusunda kaşeksi görülmeyebilir. Bu nedenle sarkopeni ve kaşeksi birbirleriyle ilişkili ancak farklı klinik sendromlar olarak değerlendirilmelidir. Kanser hastalarında kilo kaybı yalnızca vücut ağırlığındaki azalma olarak değerlendirilmemelidir; kas kütlesi, kas fonksiyonu ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle beslenme bozukluklarının değerlendirilmesinde uygun iskelet kası ölçümleri ve kapsamlı beslenme taramaları klinik uygulamanın ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

3. Kaşeksi ciddiyetinin sınıflandırılması

Kanser ilişkili beslenme bozukluğu genellikle iştah kaybı (anoreksi) ile başlayan ve zaman içerisinde prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi evrelerine ilerleyebilen dinamik bir süreçtir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte kilo kaybı, kas kütlesinde azalma, fonksiyonel kapasitede bozulma ve yaşam süresinde kısalma gözlenmektedir. Bu nedenle kaşeksinin evrelendirilmesi, hem prognozun öngörülmesi hem de uygun beslenme ve destek tedavilerinin planlanması açısından önem taşımaktadır.

Martin ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflama sisteminde, vücut kitle indeksi (VKİ) ile istemsiz kilo kaybının birlikte değerlendirilmesi sonucunda beş farklı risk grubu tanımlanmıştır. Bu grupların beklenen yaşam süreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Evre 0: Kilo kaybı olmayan veya minimal kilo kaybı bulunan ($\leq 2,4$) ve $\text{VKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar bu grupta yer almaktadır. En iyi prognoza sahip grup olup ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 29 aydır.

Evre 1: $\text{VKİ} 20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ arasında olup kilo kaybı $\leq 2,4$ olan veya $\text{VKİ} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ olup kilo kaybı $2,5\text{--}6$ arasında bulunan hastalar bu grupta değerlendirilir. Ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 14,6 aydır.

Evre 2: $\text{VKİ} 20\text{--}28 \text{ kg/m}^2$ arasında olup kilo kaybı < 6 olan veya $\text{VKİ} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ olup kilo kaybı $6\text{--}11$ arasında bulunan hastalar bu evrede yer alır. Ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 10,8 aydır.

Evre 3: $\text{VKİ} 20\text{--}28 \text{ kg/m}^2$ arasında olup kilo kaybı $6\text{--}11$ olan, $\text{VKİ} 22\text{--}28 \text{ kg/m}^2$ arasında olup kilo kaybı $11\text{--}15$ olan veya $\text{VKİ} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ olup kilo kaybı > 15 olan hastalar bu grupta

sınıflandırılır. Bu hastalarda ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 7,6 aydır.

Evre 4: VKİ ≤ 20 kg/m² olup kilo kaybı %6–11 arasında olan, VKİ ≤ 22 kg/m² olup kilo kaybı %11–15 arasında bulunan veya VKİ ≤ 28 kg/m² olup kilo kaybı >15 olan hastalar en ileri evrede değerlendirilmektedir. Bu grupta ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 4,3 aydır (7).

Bu sınıflama sistemi özellikle klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, günlük klinik uygulamada kaşeksinin değerlendirilmesinde daha pratik ve hasta yönetimini kolaylaştıran evreleme yaklaşımları da kullanılmaktadır. Kanser ilişkili beslenme bozukluğunun anoreksi, prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi basamakları boyunca ilerleyişini gösteren şema Şekil 1’de sunulmuştur.

Şekil 1. Kanser kaşeksisinin evreleri. Kanser ilişkili beslenme bozukluğunun prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi basamakları boyunca ilerleyişini gösteren şematik görünüm. Hastalık ilerledikçe kilo kaybı, kas kaybı ve sistemik inflamasyon artarken performans durumu ve beklenen yaşam süresi azalmaktadır. Uyarlanmıştır: Fearon ve ark. (2011) (7).



4. Nutrisyonel değerlendirme ve klinik takipte kullanılabilecek parametreler

Onkoloji pratiğinde malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeninin erken tanınması, uygun beslenme desteğinin planlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kanser hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek güncel yöntemler aŗaęıda  zetlenmiŗtir:

Boy, v c t ağırlığı, v c t kitle indeksi (VK ) ve son altı ay içerisindeki istemsiz kilo kaybının değerlendirilmesi,

Biyoelektriksel  mpedans Vektör Analizi (BIVA),

Dual-Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DXA),

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemede (MRG)    nc  lomber vertebra (L3) düzeyinden elde edilen tek kesit görüntülerin kullanılması. Özellikle L3 düzeyindeki kas ve yağ doku ölçümleri, toplam v c t kompozisyonunu yansıtan en güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir,

Serum albumin, prealbumin, transferrin, toplam lenfosit sayısı ve kolesterol gibi beslenme belirteçlerinin değerlendirilmesi; buna karŗılık C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin izlenmesi,

Fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde metabolik holter ve benzeri objektif ölçüm yöntemlerinin kullanılması,

Besin alımı ve enerji gereksiniminin belirlenmesinde istirahat enerji harcaması (resting energy expenditure, REE)  l  mlerinden yararlanılması,

Kas gücünün değerlendirilmesinde el kavrama dinamometresi kullanılması,

Fiziksel performansın değerlendirilmesinde 400 metre yürüme testi gibi fonksiyonel testlerin uygulanması,

Fizik muayenede subkutan yağ dokusu kaybı, kas kitlesinde azalma (özellikle temporal bölge, deltoid ve kuadriseps kasları), periferik ödem veya asit varlığının araştırılması (8).

Bu yöntemler arasında en kolay uygulanabilen, düşük maliyetli ve klinik açıdan en değerli göstergelerden biri istemsiz kilo kaybının varlığıdır. Bu nedenle düzenli kilo takibi, kanser hastalarının nutrisyonel değerlendirmesinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

5. Kanser hastalarında malnütrisyonu neden olan durumların tanınması ve tedavi stratejileri

Kanser ilişkili kaşeksi ve sarkopeninin gelişiminde rol oynayan çok sayıda moleküler ve metabolik mekanizma tanımlanmıştır. Özellikle tümör dokusundan salınan faktörler ile tümöre karşı gelişen inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkan sitokinler, enerji metabolizması ve protein sentezi üzerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. Bu süreçler sonucunda kas protein yıkımı artmakta, yağ dokusu kaybı hızlanmakta ve ilerleyici fonksiyon kaybı gelişmektedir. Bu nedenle kaşeksi ve sarkopeninin erken dönemde tanınması kadar, bu durumlara katkıda bulunan altta yatan mekanizmaların belirlenmesi de tedavi başarısını artırabilecek önemli bir yaklaşımdır (9).

Kanser hastalarında beslenme bozukluğuna yol açan nedenlerin düzeltilmesi tedavinin ilk basamağını oluşturur. Özellikle kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozit, bulantı-kusma, diyare, disfaji ve tat değişiklikleri gibi besin alımını azaltan komplikasyonların etkin şekilde tedavi edilmesi önceliklidir. Oral alımın yetersiz kaldığı hastalarda enteral veya parenteral beslenme desteği gündeme gelebilir. Bununla birlikte, terminal dönemde ve yaşamın son günlerine yaklaşmış hastalarda yapay beslenmenin

sağkalımı artırdığına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Aksine bazı olgularda metabolik yükü artırarak komplikasyon riskini yükseltebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Kanser hastalarında günlük enerji gereksinimi genel olarak ayaktan izlenen bireylerde 30–35 kcal/kg/gün, hastanede yatan hastalarda ise yaklaşık 20–25 kcal/kg/gün olarak önerilmektedir (11). Bunun yanında, ileri derecede malnütrisyonu bulunan hastalarda günlük 1,5–2,0 g/kg protein veya aminoasit desteğinin kas protein sentezini destekleyebileceği ve fonksiyonel kaybı azaltabileceği bildirilmiştir. Özellikle lösinden zenginleştirilmiş yüksek protein içerikli oral beslenme ürünleri, kas kütlesinin korunmasına katkı sağlamaları nedeniyle güncel kılavuzlarda önerilmektedir (12,13) (Şekil 2). Kanser hastalarında nutrisyonel destek yalnızca kalori açığının kapatılmasını değil, aynı zamanda kas kütlesinin korunmasını, fiziksel performansın sürdürülmesini ve yaşam kalitesinin artırılmasını hedefleyen multidisipliner bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır.

Kanser kaşeksisinin patofizyolojisinde önemli rol oynayan mekanizmalardan biri ghrelin sinyal yoludur. Ghrelin reseptörlerinin aktivasyonu, hipofiz bezinden büyüme hormonu (GH) salınımını artırmakta ve buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini uyarak protein sentezinin desteklenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmayı hedefleyen anamorelin, oral yoldan kullanılan seçici bir ghrelin reseptör agonisti olup, ghrelin reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla GH ve IGF-1 düzeylerini artırarak iştahın ve anabolik süreçlerin desteklenmesini sağlamaktadır (14).

Şekil 2. *Kanser kaşeksisinin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken klinik bulgu ve semptomlar. Kaşeksi gelişimine katkıda bulunan hastalık ilişkili semptomlar, besin alımını azaltan sekonder nutrisyonel etki semptomları, kaşeksinin sonuçları ve diğer katkıda bulunan faktörlerin şematik gösterimi.*

Kaynak 8'den uyarlanmış ve modifiye edilmiştir.

Kaşeksi Değerlendirmesinde Bulgular ve Semptomlar (Sekonder Nutrisyonel Etki Semptomları Dahil)

 Altta Yatan Hastalıkla İlişkili Semptomlar	 Besin Alımını Etkileyebilecek Sekonder Nutrisyonel Etki Semptomları	 Kaşeksinin Sonucu Olabilecek Semptomlar	 Diğer Katkıda Bulunabilecek Faktörler
• İştahsızlık • Erken doyumluk • Halsizlik veya fonksiyon kaybı	• Anksiyete / depresyon • Kabızlık veya ishal • Çiğneme güçlüğü / yutma güçlüğü (disfaji) • Disgezi (tat değişikliği) • Dispne (nefes darlığı) • Halsizlik • Bulantı / kusma • Ağrı (özellikle epigastrik veya abdominal) • Stomatit • Ağız kuruluğu / yoğun tükürük sekresyonu • Kserostomi (ağız kuruluğu)	• Beden imajı ile ilgili memnuniyetsizlik • Beslenmeye ilişkili duygusal stres • Halsizlik / yorgunluk	• Adrenal yetmezlik • Hipogonadizm (erkeklerde) • Hipotiroidi • Kanser tedavisine bağlı gelişen sarkopeni (androjen yoksunluk tedavisi, sorafenib, bevacizumab)

Anamorelin, ilk olarak Japonya’da klinik kullanıma girmiş ve özellikle ileri evre kanser hastalarında kanser ilişkili kaşeksinin tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda, ileri düzey malnütrisyonu bulunan küçük hücreli dışı akciğer kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser hastalarında vücut ağırlığında, vücut kitle indeksinde ve iştah düzeyinde anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca anamorelin tedavisinin uygun nutrisyonel destek ve fiziksel egzersiz programları ile birlikte uygulandığında daha belirgin klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (15).

Kanser kaşeksisinin farmakolojik tedavisinde araştırılan bir diğer ajan ise seçici androjen reseptör modülatörü olan enobosarmdır. Enobosarmın özellikle kas kütesinin korunması ve

fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesine yönelik olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Her ne kadar bu ajanların uzun dönem etkinlikleri ve farklı kanser gruplarındaki kullanım alanları konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, anamorelin ve enobosarm günümüzde kanser kaşeksisinin farmakolojik tedavisinde en umut verici ajanlar arasında yer almaktadır (16).

6. Sonuç

Kanser hastalarında malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeni, tedavi yanıtını, yaşam kalitesini ve sağkalımı doğrudan etkileyen önemli klinik sorunlardır. Bu durumlar yalnızca yetersiz besin alımının sonucu olmayıp, tümör kaynaklı metabolik değişiklikler ve sistemik inflamasyonun da katkıda bulunduğu kompleks süreçlerdir. Bu nedenle kanser hastalarının tanı anından itibaren düzenli olarak nutrisyonel açıdan değerlendirilmesi ve risk altındaki bireylerin erken dönemde belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde vücut kompozisyonu analizleri, fonksiyonel değerlendirme yöntemleri ve biyokimyasal belirteçler sayesinde malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeninin daha erken tanınması mümkün hale gelmiştir. Bununla birlikte, etkili yönetim yalnızca kalori desteği sağlanmasıyla sınırlı olmayıp, semptom kontrolü, fiziksel aktivitenin desteklenmesi, uygun enteral veya parenteral beslenme uygulamaları ve gerektiğinde farmakolojik tedavilerin birlikte planlandığı multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Özellikle anamorelin ve enobosarm gibi yeni farmakolojik ajanlar kanser kaşeksisinin tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuş olmakla birlikte, bu tedavilerin uzun dönem etkinlikleri ve farklı kanser türlerindeki yerlerinin belirlenebilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, kanser ilişkili beslenme bozukluklarının erken tanınması ve bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerinin uygulanması, hastaların fonksiyonel

durumlarının korunmasına, yaşam kalitesinin artırılmasına ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

- 1) Cederholm, T.; Barazzoni, R.; Austin, P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin. Nutr. 2017, 36, 49–64.
- 2) Arends, J.; Baracos, V.; Bertz, H.; Bozzetti, F. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin. Nutr. 2017, 36, 1187–1196.
- 3) T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition e A consensus report from the global clinical nutrition community. Clinical Nutrition 38 (2019) 1-9.
- 4) Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. J. Clin. Med. 2019, 8, 1211.
- 5) Evans, W.J.; Morley, J.E.; Argilés, J. et al. Cachexia: A new definition. Clin. Nutr. 2008, 27, 793–799.
- 6) Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019, 48, 16–31.
- 7) Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol 2015; 33:90.
- 8) Paolo Bossi, Paolo Delrio, Annalisa Mascheroni and Michela Zanetti. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. A Narrative Review. Nutrients 2021, 13, 1980.
- 9) Paolo Cotogni, Silvia Stragliotto, Marta Ossola et al. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. Nutrients 2021, 13, 306.

- 10) Hiroki Nishikawa, Masahiro Goto, Shinya Fukunishi et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 8491.
- 11) Muscaritoli, M.; Arends, J.; Bachmann, P. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin. Nutr. 2021, 40, 2898–2913.
- 12) Bozzetti, F.; Bozzetti, V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. Clin. Nutr. 2013, 32, 142–146.
- 13) Deutz, N.; Safar, A.; Schutzler, S. et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. Clin. Nutr. 2011, 30, 759–768.
- 14) Kenichi Nishie, Seiichi Sato, Masayuki Hanaoka. Anamorelin for cancer cachexia. Drugs Today (Barc) 2022 Mar;58(3):97-104.
- 15) Hidetaka Wakabayashi, Hidenori Arai, Akio Inui. Anamorelin in Japanese patients with cancer cachexia: an update. Curr Opin Support Palliat Care. 2023 Sep 1;17(3):162-167.
- 16) Shailesh M. Advani, Pragati G. Advani, Helena M. et al. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. Advani et al. BMC Cancer (2018) 18:1174.

BÖLÜM 3

KRONİK HASTALIKLARDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ VE HASSAS NUTRİSYON

CENGİZ KARACAER¹

1. Giriş

Kronik hastalıklar, günümüz erişkin iç hastalıkları pratiğinin en büyük yükünü oluşturmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı (KBH), kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar, hem morbidite hem de sağlık sistemleri üzerindeki maliyet yükü açısından klinik pratiğin merkezinde yer almaktadır. Bu hastalıkların ortak paydası, beslenmenin hem etiolojide hem de hastalık seyrinde belirleyici bir rol oynamasıdır.

Geleneksel olarak beslenme tedavisi, popülasyon düzeyinde genelleştirilmiş öneriler şeklinde uygulanmıştır. Ancak aynı diyet örüntüsünün farklı hastalarda belirgin şekilde farklı metabolik yanıtlar oluşturduğu artık iyi belgelenmiştir; örneğin postprandiyal glisemik ve insülinemik yanıtlardaki bireyler arası varyasyon, büyük ölçekli kohort çalışmalarında net biçimde gösterilmiştir (Antwi, 2023; Sawicki ve ark., 2023). Bu gözlem, “tek tip beslenme önerisinin” (one-size-fits-all) sınırlılığını ortaya koymuş ve hassas nutrisyon (precision nutrition) kavramının klinik beslenme tedavisine entegrasyonunu gerekli kılmıştır.

Hassas nutrisyon, bireyin genetik yapısı, epigenetik profili, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu, metabolik biyobelirteçleri ve yaşam tarzı özelliklerini bütüncül olarak değerlendirerek kişiye özgü

¹ Doç. Dr. Cengiz Karacaer, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Orcid:0000-0002-7164-4810 E-posta: karacaerc@sakarya.edu.tr

diyet önerileri sunan bir yaklaşımdır (Singh ve ark., 2024). Bu bölümde, tıbbi beslenme tedavisinin (TBT) iç hastalıkları pratiğindeki temel ilkeleri ele alınacak; ardından hassas nutrisyon yaklaşımının diyabet, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlardaki uygulamaları, güncel kanıt düzeyleriyle birlikte tartışılacaktır.

2. Tıbbi Beslenme Tedavisi: Kavram ve Temel İlkeler

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), bireyin tıbbi tanısına, beslenme durumuna ve tedavi hedeflerine yönelik olarak bir diyetisyen tarafından yürütülen; değerlendirme, tanı, girişim, izlem ve değerlendirme aşamalarından oluşan sistematik bir beslenme bakım sürecidir (Beslenme Bakım Süreci). American Diabetes Association (ADA), TBT'nin diyabet yönetim planının ayrılmaz bir parçası olduğunu ve gerekliliğinin sağlık durumu değişiklikleri ile yaşam evrelerinde sık aralıklarla yeniden değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Güncel kılavuzlar, “tek tip beslenme planı” yaklaşımının diyabetli erişkin popülasyonunun heterojenliği, kültürel farklılıkları, kişisel tercihleri, eşlik eden hastalıkları ve sosyoekonomik koşulları göz önüne alındığında gerçekçi olmadığını açıkça ifade etmektedir (Evert ve ark., 2019). Bu nedenle TBT, artık belirli bir makrobesin oranını dayatmak yerine, bireyin yeme örüntüsünü, besin tercihlerini, sağlık okuryazarlığını ve değişime istekliliğini merkeze alan bireyselleştirilmiş bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

İç hastalıkları pratiğinde TBT'nin klinik değeri yalnızca semptom kontrolüyle sınırlı değildir; aynı zamanda maliyet etkin bir girişim olarak da öne çıkmaktadır. Diyabet beslenme tedavisinin maliyet tasarrufu sağladığı ve kardiyometabolik sonuçları iyileştirdiği bildirilmektedir, bu nedenle sigorta kapsamına alınması önerilmektedir (Guideline Central, 2026).

3. Hassas Nutrisyon: Tanım, Bileşenler ve Bilimsel Temel

Hassas nutrisyon, genomik, epigenomik ve mikrobiyom verilerini klinik fenotiple birleştirerek bireye özgü beslenme önerileri oluşturmayı hedefleyen disiplinler arası bir alandır. Bu yaklaşım, nutrigenomik, metabolomik ve yeni nesil dizileme gibi omik teknolojilerin beslenme bilimiyle entegrasyonunu içermektedir (Singh ve ark., 2024).

3.1. Genetik ve Epigenetik Faktörler

Bireyin genetik varyasyonları, belirli besin ögelerine verdiği metabolik yanıtı doğrudan etkileyebilir. Örneğin obez veya diyabetik bireylerde diyetin yağ içeriğinin ayarlanması, kişiselleştirilmiş tıbbın önemli bir uygulama alanı olarak öne çıkmaktadır; aynı tip diyetin farklı hastalarda farklı metabolik yanıtlara yol açabildiği gösterilmiştir (Singh ve ark., 2024).

3.2. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, besin metabolizmasını çeşitli yollarla etkileyerek hastalıkların klinik seyrini şekillendirir. Mikrobiyota kompozisyonu, beslenme önerilerine verilen yanıtın değişkenliğinde önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (Singh ve ark., 2024). Kronik inflamatuvar hastalıklarda da gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota değişiklikleri, hastalığın immünolojik seyriyle yakından ilişkilendirilmektedir (Schmidt ve ark., 2020).

3.3. Postprandiyal Metabolik Yanıt Değişkenliği

PREDICT (Personalized Responses to Dietary Composition Trial) çalışmasında, aynı öğünleri tüketen bireyler arasında postprandiyal glukoz ve insülin yanıtlarında belirgin bireysel farklılıklar saptanmıştır; genetik varyantların glukoz, trigliserid ve C-peptid tahminlerine etkisi sınırlı bulunmuş, makine öğrenmesi algoritmalarının bu değişkenliği öngörmeye katkı sağladığı

gösterilmiştir (Antwi, 2023). Dijital ikiz (digital twin) destekli hassas nutrisyon tedavisinin retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, doksan günlük girişim sonrasında obez ve obez olmayan tip 2 diyabet alt gruplarında değişen oranlarda diyabet remisyonu (antidiyabetik tedavi kesildikten en az üç ay sonra HbA1c < %6,5) bildirilmiştir (Antwi, 2023).

4. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Tıbbi Beslenme Tedavisi

American Diabetes Association'ın Standards of Care in Diabetes–2024 kılavuzu, diyabet beslenme tedavisinde sabit bir makrobesin yüzdesi önerisinden uzaklaşarak bireyselleştirilmiş değerlendirmeyi merkeze almaktadır. Kılavuz, karbonhidrat, protein ve yağdan gelen enerji yüzdesi için spesifik bir oran önermemekte; bunun yerine makrobesin dağılımının bireyin yeme örüntüsü, besin tercihleri ve sağlık hedeflerine göre belirlenmesini önermektedir (Glycemic Index, 2024).

Akdeniz tipi, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), düşük yağlı, karbonhidrat kısıtlı, vejetaryen ve vegan beslenme örüntülerinin tip 2 diyabet yönetiminde fayda sağladığına dair kanıtlar bulunmaktadır; ortak nokta, az işlenmiş tam tahıllar, baklagiller, sebzeler, meyveler, kuruyemişler ve düşük yağlı süt ürünlerinin önceliklendirilmesi, ilave şeker ve işlenmiş gıdaların sınırlandırılmasıdır (Glycemic Index, 2024).

Protein alımı bireyselleştirilmelidir. Diyabetik böbrek hastalığı bulunmayan bireylerde günlük 1–1,5 g/kg vücut ağırlığı (toplam enerjinin %10–20'si) düzeyinde protein alımının glisemik kontrol veya kardiyovasküler risk üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturduğuna dair kanıt yetersizdir; bazı çalışmalarda böbrek hastalığı olmayan bireylerde bir yıla kadar süreyle toplam enerjinin %23–32'si oranında protein içeren planların ağırlık ve glisemik kontrolde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı (albüminüri ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı)

olan bireylerde ise protein alımının önerilen günlük alım düzeyinde, yani 0,8 g/kg ideal vücut ağırlığı/gün (toplam enerjinin %10–15'i) ile sınırlandırılması önerilmektedir (Endotext, 2024).

2024 kılavuz güncellemeleri, beslenme bölümünde sağlıklı yağları içeren gıda temelli yeme tarzlarını ve Akdeniz tipi beslenme örüntülerini daha güçlü vurgulamış; ayrıca dini ve zamana bağlı (time-restricted) oruç uygulamalarına ilişkin tanıtıcı bilgiler eklemiştir (NIDDK, 2025). Tüm diyabetli veya prediyabetli erişkinler, tercihen diyabet bakımında deneyimli bir diyetisyene yönlendirilerek bireyselleştirilmiş TBT almalıdır (Guideline Central, 2026).

5. Kronik Böbrek Hastalığında Hassas Nutrisyon

Kronik böbrek hastalığı (KBH), erişkin popülasyonda yüksek prevalansa sahip olup, 65 yaş üstü Amerikalı erişkinlerin yaklaşık yarısını etkilemekte ve toplam Medicare harcamalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Güncel KBH bakım kılavuzları, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, yaşam kalitesini artırmak ve böbrek yetmezliğini geciktirmek amacıyla diyetisyenler tarafından yürütülen bireyselleştirilmiş TBT'yi önermektedir (Advances in Kidney Disease and Health, 2023).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Klinik Pratik Kılavuzu, KBH'li bireylerin hayvansal kaynaklı gıdalara kıyasla bitkisel kaynaklı gıdaların daha fazla tüketildiği, çeşitli ve sağlıklı diyetler benimsemesini ve ultra işlenmiş gıda alımının azaltılmasını önermektedir. Bitkisel ağırlıklı diyetlerin proteinüriyi azaltabileceği, metabolik asidozu hafifletebileceği ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve obezite gibi kardiyometabolik risk faktörlerini azaltarak KBH ilerlemesini yavaşlatabileceği bildirilmektedir; bu etkinin fosfor kontrolünü anlamlı ölçüde bozmadan sağlandığı belirtilmektedir (MDPI, 2025).

Hassas nutrisyon, KBH’de genotip, fenotip ve sosyokültürel tercihlere göre uyarlanmış bireyselleştirilmiş diyet önerileri sunarak, klasik “tek tip” protein-sodyum-potasyum-fosfor kısıtlama modelinin ötesine geçmeyi amaçlamaktadır. KBH hastalarında sık görülen protein-enerji malnütrisiyonu, sarkopeni ve bozulmuş renal nütrient eliminasyonu, diyet planlamasını karmaşıklaştıran ek faktörlerdir (MDPI, 2025). Erken dönem KBH evrelerinde (KDOQI evre 3–4) uygulanan düşük proteinli diyetin (LPD), bitkisel protein alımını sağlayarak nütrisyonel, metabolik ve vasküler parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2015).

Fosforun besin kaynağına göre biyoyararlanımı da klinik açıdan önemlidir: eklenmiş inorganik fosforun, doğal organik fosfora kıyasla daha etkin emildiği bilinmektedir; bu nedenle fosfor kısıtlamasında gıdanın işlenmişlik derecesi, sadece toplam fosfor içeriğinden daha belirleyici olabilir (MDPI, 2025).

6. Kardiyovasküler Hastalıklarda Beslenme Yaklaşımı

Diyabetli erişkinlerde hipertansiyon yönetimi, kardiyovasküler hastalık riskini de hedeflemelidir. Akdeniz veya DASH tipi diyet örüntüleri, doymuş yağ alımının azaltılması ve viskoz lif alımının artırılmasıyla birlikte önerilmektedir; bitkisel stanol veya sterol alımının artırılması da bu yaklaşıma eşlik etmektedir (Nursing Center, 2024 ADA Özet Kılavuzu).

Genomik, epigenomik ve mikrobiyom verilerinin bütünleştirilmesiyle oluşturulan çok yönlü hassas nutrisyon yaklaşımının, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Frontiers in Nutrition, 2024). Ayrıca aterosklerozun, dünya çapında önemli bir mortalite nedeni olan kronik bir arter hastalığı olduğu ve güncel tedavisinin hipoglisemik, antiplatelet ve lipid düşürücü ilaçlara

dayandığı; beslenme temelli girişimlerin bu farmakolojik yaklaşımları tamamlayıcı bir rol üstlenebileceği belirtilmektedir (Singh ve ark., 2024).

7. Kronik İnflamatuvar Hastalıklarda Beslenme Temelli Yaklaşım

Kronik inflamatuvar hastalıkların (KİH) insidansındaki artışın biyolojik nedenleri tartışmalı olmakla birlikte, artan epidemiyolojik kanıtlar bu artışın beslenme örüntülerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu hastalıkların büyük kısmı gastrointestinal sistemde bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte seyretmekte; bazı besin bileşenlerinin immünolojik yollarla doğrudan veya mikrobiyota modülasyonu yoluyla dolaylı olarak etkileşime girdiği gösterilmiştir (Schmidt ve ark., 2020).

Aynı KİH tanısına sahip hastalar, inflamasyonun nüksü, remisyonu ve tedaviye yanıtı bakımından belirgin farklılıklar gösterebilmektedir; bu durum, beslenme temelli biyobelirteçlerin ve bireyselleştirilmiş nütrisyonel girişimlerin kişiselleştirilmiş hastalık yönetiminde potansiyel rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Schmidt ve ark., 2020). Bununla birlikte, nütrisyonel biyobelirteçlerin ve beslenme girişimlerinin KİH tedavisindeki etkinliğine dair net kanıt sunan ampirik çalışmaların halen sınırlı sayıda olduğu, bunun da klinik pratikte beslenme verisi destekli karar almayı kısıtladığı bildirilmektedir (Schmidt ve ark., 2020).

8. Klinik Pratiğe Entegrasyon ve Geleceğe Yönelik Yaklaşım

Hassas nutrisyonun klinik pratiğe entegrasyonu, yalnızca araştırma düzeyinde kalan bir kavram olmaktan çıkıp giderek klinik beslenme ve hastalık önlemenin ayrılmaz bir bileşeni haline gelmektedir. Hassas nutrisyon uygulamalarında üç temel bileşenin dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır: bireyin yeterli nütrisyonel durumu için kriterler, biyobelirteç izlemi veya besin

ögesi tespiti için teknikler ve uygulanabilir terapötik/girişim yöntemleri. Klinik pratikte birçok kalıtsal ve kronik metabolik hastalığın hassas nutrisyonel girişimlerle önlenilebileceği veya yönetilebileceği öne sürülmektedir (PubMed, 2016).

Yine de alanın önemli metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Kronik hastalık önlenmesine yönelik popülasyon temelli beslenme rehberliğinin bilimsel temeli, hastalığın çok faktörlü risk profili ve popülasyon içi heterojenlik nedeniyle giderek karmaşılaşmaktadır; hassas nutrisyonun kanıt ve değerlendirme standartlarının, halk sağlığı önerilerini bilgilendirecek düzeye henüz tam olarak ulaşmadığı eleştirisi de literatürde yer almaktadır (Bailey ve Stover, 2023).

Yoğun bakım ortamında dahi, faz adapte kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin yatak başı (point-of-care) yöntemlerle inflamatuvar durumu izleyerek beslenme desteğinin buna göre ayarlanabileceği gösterilmiştir; metabolik ve mikronütrient durumunun ek analitik yöntemlerle değerlendirilmesi, klinisyenlere tedavide daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlar sunma potansiyeli taşımaktadır (Stoppe ve ark., 2025).

Sonuç olarak, iç hastalıkları pratiğinde hassas nutrisyon yaklaşımının yaygınlaşması; standardize biyobelirteç panellerinin klinik kullanıma girmesi, mikrobiyom temelli tanı araçlarının maliyet etkinliğinin kanıtlanması ve diyetisyen-hekim iş birliğine dayanan multidisipliner bakım modellerinin sağlık sistemlerine entegre edilmesiyle mümkün olacaktır. Bu süreçte, hastaya özgü genetik, metabolik ve mikrobiyal verilerin klinik karar destek sistemlerine entegrasyonu, gelecekteki iç hastalıkları pratiğinin temel bileşenlerinden biri olmaya adaydır.

Kaynakça

American Diabetes Association. (2024). The American Diabetes Association releases the Standards of Care in Diabetes—

2024 [Basın bülteni]. <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/american-diabetes-association-releases-standards-care-diabetes-2024>

American Diabetes Association. (2025). The American Diabetes Association releases Standards of Care in Diabetes—2025. <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/american-diabetes-association-releases-standards-care-diabetes-2025>

Antwi, J. (2023). Precision nutrition to improve risk factors of obesity and type 2 diabetes. *Current Nutrition Reports*, 12, 679–694. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00491-y>

Bailey, R. L., & Stover, P. J. (2023). Precision nutrition: The hype is exceeding the science and evidentiary standards needed to inform public health recommendations for prevention of chronic disease. *Annual Review of Nutrition*, 43, 385–407. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061021-025153>

Caldirolì, L., De Mauri, A., & Sabatino, A. (2024). Editorial: Personalized nutrition in chronic kidney disease. *Frontiers in Nutrition*, 11, Article 1422149. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1422149>

Endotext (Feingold, K. R. ve ark., Ed.). (2024). Dietary advice for individuals with diabetes. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/>

Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D., Garvey, W. T., Lau, K. H. K., MacLeod, J., Mitri, J., Pereira, R. F., Rawlings, K., Robinson, S., Saslow, L., Uelmen, S., Urbanski, P. B., & Yancy, W. S. (2019). Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care*, 42(5), 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>

Glycemic Index. (2024, Eylül). The latest nutrition recommendations for people with diabetes.

<https://glycemicindex.com/2024/09/the-latest-nutrition-recommendations-for-people-with-diabetes/>

Guideline Central. (2026). 2026 ADA Diabetes Standards of Medical Care clinical guideline summary. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/14119/>

Mauri, A. D., Caldiroli, L., & Sabatino, A. (2025). Personalized nutrition in chronic kidney disease. *Healthcare*, 13(3), Article 647. <https://doi.org/10.3390/healthcare13030647>

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK]. (2025). What's new in the 2024 ADA Standards of Care? Diabetes Discoveries and Practice Blog. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/diabetes-discoveries-practice/ada-2024-standards-of-care>

Nursing Center. (2024). ADA Standards of Medical Care in Diabetes (2024) [Kılavuz özeti]. https://www.nursingcenter.com/getattachment/Clinical-Resources/Guideline-Summaries/Diabetes/Guideline-Summary_Diabetes-mellitus_ADA-Standards_2024.pdf.aspx

Sawicki, C. M., Haslam, D. E., & Bhupathiraju, S. N. (2023). Utilizing the precision nutrition toolkit in the path towards precision medicine. *Proceedings of the Nutrition Society*, 82(3), 359–369. <https://doi.org/10.1017/S0029665123003038>

Schmidt, D. R., Patel, R., Kirsch, D. G., Lewis, C. A., Vander Heiden, M. G., & Locasale, J. W. (2020). Precision nutrition in chronic inflammation. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 587978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587978>

Singh, A. K., Hu, X.-H., Singh, A. K., Solanki, M. K., Vijayaraghavan, P., Srivastav, R., Joshi, N. K., Kumari, P., Singh, R. K., Wang, J., & Kumar, A. (2024). Precision nutrition-based strategy

for management of human diseases and healthy aging: Current progress and challenges forward. *Frontiers in Nutrition*, 11, Article 1427608. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1427608>

Stoppe, C., Hill, A., Christopher, K. B., & Kristof, A. S. (2025). Toward precision in nutrition therapy. *Critical Care Medicine*, 53(2), e429–e440. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006537>

Strippoli, R., Vetuschi, A., & ark. (2023). Medical nutrition therapy for chronic kidney disease: Low access and utilization. *Advances in Kidney Disease and Health*. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.12.001>

Vicenti, A., ve ark. (2015). Effect of personalized dietary intervention on nutritional, metabolic and vascular indices in patients with chronic kidney disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. <https://www.europeanreview.org/article/9501>

BÖLÜM 4

KRONİK HASTALIKLARIN ÜROLOJİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ: LUTS, EREKTİL DİSFONKSİYON, DİYABETİK SİSTOPATİ, ENFEKSİYON VE BÖBREK TAŞI RİSKİ

MUSA KARABULUT¹

1.Giriş

Kronik hastalıklar, günümüzde dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almakta olup özellikle yaşam süresinin uzaması ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle giderek daha yaygın hale gelmektedir. Diyabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik durumlar yalnızca kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlara neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda üriner sistem ve erkek üreme sistemi üzerinde de önemli etkiler oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu hastalıkların alt üriner sistem semptomları (LUTS), erektil disfonksiyon, diyabetik mesane disfonksiyonu, üriner sistem enfeksiyonları ve üriner taş hastalığı ile yakın ilişki içerisinde olduğunu göstermiştir (Wittig et al., 2019; Ma et al., 2024).

Ürolojik komplikasyonlar çoğu zaman kronik hastalıkların diğer sistemik komplikasyonlarına kıyasla daha az dikkat çekmekle birlikte, yaşam kalitesinde belirgin azalma, sağlık harcamalarında artış ve ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Özellikle diyabetes mellituslu bireylerde gelişen nöropatik ve vasküler değişiklikler

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD. Yalova /Türkiye. Orcid: 0000-0001-5160-9367, E-posta: musa.karabulut@yalova.edu.tr

mesane fonksiyonlarını etkileyerek işeme bozukluklarına yol açabilmekte, aynı zamanda cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir (Yuan et al., 2015; Agochukwu-Mmonu et al., 2020).

Metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyon ve insülin direnci hem alt üriner sistem semptomlarının hem de erektil disfonksiyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle günümüzde LUTS ve erektil disfonksiyon yalnızca lokal ürolojik hastalıklar olarak değil, sistemik metabolik bozuklukların klinik yansımaları olarak değerlendirilmektedir (De Nunzio, 2017; Song et al., 2021).

Diabetes mellitusun ürolojik komplikasyonları arasında diyabetik sistopati özel bir öneme sahiptir. Mesane dolum hissinde azalma, mesane kapasitesinde artış ve detrüsör kontraktilesinde bozulma ile karakterize olan bu durum, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve üst üriner sistem hasarına zemin hazırlayabilmektedir (Yuan et al., 2015; Wittig et al., 2019).

Ayrıca diyabet ve metabolik sendromun üriner sistem enfeksiyonları ile böbrek taşı hastalığı açısından bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı immün yanıt bozuklukları enfeksiyon riskini artırırken, insülin direnci ve idrar kompozisyonundaki değişiklikler taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Wajid et al., 2025; Papp et al., 2025; Ma et al., 2024).

Bu bölümde kronik hastalıkların alt üriner sistem fonksiyonları, erektil fonksiyon, mesane fizyolojisi, üriner sistem enfeksiyonları ve üriner taş hastalığı üzerindeki etkileri güncel literatür doğrultusunda incelenecektir.

2. Kronik Hastalıklar ve Alt Üriner Sistem Semptomları

Alt üriner sistem semptomları depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olmak üzere üç temel grupta değerlendirilmektedir. Geleneksel yaklaşımda LUTS çoğunlukla benign prostat hiperplazisi ile ilişkilendirilmiş olsa da günümüzde metabolik ve vasküler faktörlerin de önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (De Nunzio, 2017).

Diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite, LUTS gelişimi için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kronik hiperglisemi sonucunda gelişen otonom nöropati mesane duyusunu ve detrüsör fonksiyonlarını etkileyerek işeme sıklığında artış, urgency, noktüri ve işeme güclüğü gibi semptomlara yol açabilmektedir. Diyabetik bireylerde LUTS prevalansının genel popülasyona göre belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Yuan et al., 2015; Wittig et al., 2019).

Metabolik sendromun LUTS gelişimindeki etkisi büyük ölçüde kronik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon ile açıklanmaktadır. Adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler mesane ve prostat dokusunda yapısal değişikliklere neden olmakta, pelvik organlara giden kan akımının azalması ise kronik iskemiye yol açmaktadır. Bu mekanizmalar özellikle depolama semptomlarının gelişiminde etkili olmaktadır (De Nunzio, 2017).

Yaşam tarzı faktörleri de LUTS üzerinde önemli etkilere sahiptir. Obezite, fiziksel inaktivite ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının LUTS sıklığını artırdığı, buna karşın kilo kaybı ve düzenli egzersizin semptom şiddetini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle LUTS yönetiminde yaşam tarzı düzenlemeleri önemli bir yer tutmaktadır (Song et al., 2021).

3. Kronik Hastalıklar ve Erektıl Disfonksiyon

Erektıl disfonksiyon (ED), yeterli cinsel performans için gerekli ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanmakta olup erkeklerde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur. Son yıllarda ED'nin yalnızca bir cinsel işlev bozukluğu olmadığı, aynı zamanda sistemik vasküler hastalıkların erken bir göstergesi olduğu anlaşılmıştır. Özellikle diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıklar erektıl fonksiyon üzerinde belirgin olumsuz etkiler oluşturmaktadır (De Nunzio, 2017).

Diyabetes mellitus, erektıl disfonksiyon için en önemli bağımsız risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemiye bağlı olarak gelişen endotelial disfonksiyon, nitrik oksit sentezinde azalma, kavernöz düz kaslarda fibrotik değişiklikler ve otonom nöropati ereksiyon mekanizmasını bozabilmektedir. Ayrıca diyabet süresinin uzaması ve glisemik kontrolün kötüleşmesi ED görülme sıklığını artırmaktadır (Agochukwu-Mmonu et al., 2020).

Metabolik sendrom ve obezite de erektıl fonksiyon üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler endotelial hasarı artırmakta, vasküler gevşeme mekanizmalarını bozmakta ve testosteron düzeylerinde düşüşe neden olabilmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda erektıl fonksiyonun hem vasküler hem de hormonal bileşenleri etkilenmektedir (Song et al., 2021).

Alt üriner sistem semptomları ile erektıl disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma LUTS şiddeti arttıkça erektıl disfonksiyon sıklığının da arttığını ortaya koymuştur. Bu ilişkinin temelinde pelvik iskemi, kronik inflamasyon, nitrik oksit metabolizmasındaki

bozukluklar ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışın bulunduğu düşünülmektedir (De Nunzio, 2017; Song et al., 2021).

Kardiyovasküler hastalıklar ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki de iyi bilinmektedir. Penil arterlerin koroner arterlere göre daha küçük çaplı olması nedeniyle endotelial disfonksiyonun ilk klinik belirtileri sıklıkla erektil disfonksiyon şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle ED günümüzde kardiyovasküler hastalıkların erken klinik belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (De Nunzio, 2017).

4. Diyabetik Sistopati

Diyabetik sistopati, diyabetes mellitusun en sık görülen ancak çoğu zaman gözden kaçan ürolojik komplikasyonlarından biridir. Diyabetik mesane disfonksiyonu olarak da adlandırılan bu durum, mesane hissinde azalma, mesane kapasitesinde artış, detrüsör kontraktilesinde bozulma ve postvoid rezidü idrar hacminde artış ile karakterizedir (Yuan et al., 2015; Wittig et al., 2019).

Diyabetik sistopatinin patogeneğinde kronik hiperglisemiye bağlı gelişen nörolojik, miyojenik ve vasküler değişiklikler yer almaktadır. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda gelişen otonom nöropati mesanenin afferent ve efferent sinir yollarında hasara neden olmakta, bunun sonucunda mesane doluluğunun algılanması ve işeme refleksinin koordinasyonu bozulmaktadır (Yuan et al., 2015).

Diyabetik mesane disfonksiyonu genellikle progresif seyir göstermektedir. Hastalığın erken dönemlerinde detrüsör aşırı aktivitesi ve sık işeme görülebilirken, ilerleyen dönemlerde detrüsör kontraktilesinde azalma gelişmektedir. İleri evrelerde işeme güçlüğü, yüksek rezidü idrar hacmi ve kronik üriner retansiyon ortaya çıkabilmektedir (Wittig et al., 2019).

Son yıllarda oksidatif stresin diyabetik sistopatide önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı olarak artan reaktif

oksijen türleri mesane düz kas hücrelerinde ve sinir dokusunda yapısal hasara yol açmaktadır. Özellikle NADPH oksidaz aktivasyonunun mesane fonksiyon bozukluklarının gelişiminde kritik rol oynadığı bildirilmektedir (Silveira et al., 2024).

Diyabetik sistopati yalnızca işeme fonksiyonlarını etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, üst üriner sistem hasarı ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma ile de ilişkilidir. Bu nedenle erken tanı ve uygun glisemik kontrol büyük önem taşımaktadır (Agochukwu-Mmonu et al., 2020; Wittig et al., 2019).

5. Diyabet ve Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), diyabetes mellituslu hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Diyabetli bireylerde hem asemptomatik bakteriüri hem de komplike üriner sistem enfeksiyonları daha yüksek sıklıkta görülmektedir (Wajid et al., 2025; Papp et al., 2025).

Hiperglisemi, immün sistem fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Nötrofillerde kemotaksis, fagositoz ve mikrobisidal aktivitenin bozulması diyabetli bireylerde enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca idrardaki glukoz konsantrasyonunun artması bakteriyel çoğalma için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Wajid et al., 2025).

Diyabetik sistopatiye bağlı gelişen mesane boşaltım bozuklukları da enfeksiyon riskini artırmaktadır. Mesanede kalan rezidü idrar bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırmakta ve enfeksiyonların tekrarlamasına zemin hazırlamaktadır (Yuan et al., 2015; Wittig et al., 2019).

Diyabetli hastalarda piyelonefrit, renal apse, amfizematöz sistit ve amfizematöz piyelonefrit gibi ağır enfeksiyon tabloları daha

sık görülmektedir. Bu enfeksiyonlar daha yüksek hastane yatış oranları ve mortalite ile ilişkilidir (Wajid et al., 2025).

Yakın zamanda yayımlanan sistematik derlemeler, diyabetes mellitusun rekürren üriner sistem enfeksiyonları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Kadın cinsiyet, ileri yaş, kötü glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi rekürrens açısından önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (Papp et al., 2025; Advani, 2025).

6. Kronik Hastalıklar ve Böbrek Taşı Riski

Ürolitiazis, dünya genelinde prevalansı giderek artan önemli bir ürolojik hastalıktır. Son yıllarda böbrek taşı hastalığının yalnızca lokal bir üriner sistem hastalığı olmadığı, aynı zamanda metabolik sendromun sistemik bir yansıması olabileceği öne sürülmektedir (DiBianco et al., 2015; Ma et al., 2024).

Diyabetes mellitus ile üriner taş hastalığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci sonucu idrar pH'sında düşme meydana gelmekte ve özellikle ürik asit taşlarının oluşumu kolaylaşmaktadır. Ayrıca diyabetli bireylerde idrar kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler taş oluşumu açısından uygun bir ortam oluşturmaktadır (Ma et al., 2024).

Metabolik sendromun her bir bileşeni böbrek taşı gelişim riskini artırabilmektedir. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci taş oluşum mekanizmaları üzerinde doğrudan etki göstermektedir. Özellikle abdominal obezite ile üriner taş hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (DiBianco et al., 2015).

Yakın zamanda yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizlerde metabolik sendromlu bireylerde böbrek taşı gelişme riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Kronik inflamasyon, oksidatif stres, insülin direnci ve üriner biyokimyasal değişikliklerin

bu ilişkide temel rol oynadığı düşünülmektedir (Dassanayake et al., 2025).

Günümüzde böbrek taşı hastalarının değerlendirilmesinde yalnızca taşın tedavisine değil, eşlik eden metabolik hastalıkların tanı ve tedavisine de önem verilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Diyabet, obezite ve metabolik sendromun etkin yönetimi taş rekürrensini azaltılmasında önemli katkılar sağlayabilmektedir (Ma et al., 2024).

References

De Nunzio C, Roehrborn CG, Andersson KE, McVary KT. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus*. 2017 Oct;3(4-5):352-363. doi: 10.1016/j.euf.2017.11.004. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29191671.

Song G, Wang M, Chen B, Long G, Li H, Li R, Liu Z, Wei C, Wang T, Wang S, Liu J, Zhang Y, Liu X. Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Dysfunction in Male: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 28;8:653510. doi: 10.3389/fmed.2021.653510. PMID: 34124091; PMCID: PMC8193225.

Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes*. 2015 Jul;7(4):442-7. doi: 10.1111/1753-0407.12272. Epub 2015 Mar 24. Erratum in: *J Diabetes*. 2016 Jan;8(1):170. doi: 10.1111/1753-0407.12334. PMID: 25619174.

Wittig L, Carlson KV, Andrews JM, Crump RT, Baverstock RJ. Diabetic Bladder Dysfunction: A Review. *Urology*. 2019 Jan;123:1-6. doi: 10.1016/j.urology.2018.10.010. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30352207.

Agochukwu-Mmonu N, Pop-Busui R, Wessells H, Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020 Dec;229:102736. doi:

10.1016/j.autneu.2020.102736. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33197694; PMCID: PMC10248950.

Silveira THR, Silva FH, Hill WG, Antunes E, de Oliveira MG. Targeting NADPH Oxidase as an Approach for Diabetic Bladder Dysfunction. *Antioxidants* (Basel). 2024 Sep 24;13(10):1155. doi: 10.3390/antiox13101155. PMID: 39456409; PMCID: PMC11504422.

Wajid H, Manzoor H, Manzoor M, Mirza S, Khan HS, Hassan S, Ali B. Recurrent Urinary Tract Infection in Diabetics: A Retrospective Analysis. *Cureus*. 2025 Jul 13;17(7):e87816. doi: 10.7759/cureus.87816. PMID: 40799872; PMCID: PMC12341013.

Papp SB, Zimmern PE. Recurrent Urinary tract infections and type 2 diabetes mellitus: a systematic review predominantly in women. *Front Urol*. 2023 Dec 12;3:1275334. doi: 10.3389/fruro.2023.1275334. PMID: 40778033; PMCID: PMC12327276.

Advani SD, Thaden JT, Perez R, Stair SL, Lee UJ, Siddiqui NY. State-of-the-Art Review: Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. *Clin Infect Dis*. 2025 Mar 17;80(3):e31-e42. doi: 10.1093/cid/ciae653. PMID: 40095960; PMCID: PMC11912977.

DiBianco JM, Jarrett TW, Mufarrij P. Metabolic Syndrome and Nephrolithiasis Risk: Should the Medical Management of Nephrolithiasis Include the Treatment of Metabolic Syndrome? *Rev Urol*. 2015;17(3):117-28. PMID: 26543426; PMCID: PMC4633655.

Ma Y, Cheng C, Jian Z, Wen J, Xiang L, Li H, Wang K, Jin X. Risk factors for nephrolithiasis formation: an umbrella review. *Int J Surg*. 2024 Sep 1;110(9):5733-5744. doi: 10.1097/JS9.0000000000001719. PMID: 38814276; PMCID: PMC11392093.

Dassanayake SN, Lafont T, Somani BK. Association and risk of metabolic syndrome and kidney stone disease: outcomes from a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Urol*. 2025 Jul 1;35(4):377-384. doi: 10.1097/MOU.0000000000001227. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39252614.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002. PMID: 39651986; PMCID: PMC11635041.

European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis. Arnhem: European Association of Urology; 2025. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>

European Association of Urology. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction. Arnhem: European Association of Urology; 2025. <https://uroweb.org/eau-guidelines/discontinued-topics/male-sexual-dysfunction>

BÖLÜM 5

OBEZİTE KRONİK BİR HASTALIK OLARAK: PATO FİZYOLOJİ, BESLENME, EGZERSİZ, DAVRANIŞ TEDAVİSİ VE FARMAKOTERAPİ

ZEYNEP ERGENÇ¹

1. Giriş

Obezite, yalnızca aşırı vücut ağırlığı ile karakterize bir durum olmayıp, genetik, çevresel, nöroendokrin, metabolik ve davranışsal faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik, ilerleyici ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Günümüzde dünya genelinde hızla artan prevalansı nedeniyle en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre obezite sıklığı son kırk yılda belirgin şekilde artmış, erişkin ve çocuk popülasyonlarda salgın boyutlarına ulaşmıştır. Obezite; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, bazı maligniteler, kronik böbrek hastalığı ve uyku apnesi gibi çok sayıda kronik hastalık için önemli bir risk faktörüdür (Busebee et al., 2023; Kong et al., 2025; Młynarska et al., 2025).

Geçmişte obezite çoğunlukla bireysel yaşam tarzı tercihlerinin bir sonucu olarak değerlendirilirken, günümüzde enerji homeostazının nörohormonal düzenlenmesindeki bozukluklar, genetik yatkınlık, bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri, epigenetik mekanizmalar ve çevresel etkilerle ilişkili kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, obezitenin tanı ve tedavisinde

¹ Doç. Dr., Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Orcid: 0000-0002-4547-6489 E-posta: zeynep.ergenc@yalova.edu.tr

multidisipliner ve uzun dönemli yönetim stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır (Khanna et al., 2022; Młynarska et al., 2025).

2. Obezitenin patofizyolojisi

3. Enerji homeostazının bozulması

Obezitenin temelinde enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki kronik dengesizlik yer almaktadır. Uzun süreli pozitif enerji dengesi sonucunda fazla enerji trigliserid şeklinde adipoz dokuda depolanmakta ve yağ dokusunda genişleme meydana gelmektedir. Ancak günümüzde obezitenin yalnızca fazla kalori alımından kaynaklanmadığı, enerji homeostazını düzenleyen çok sayıda biyolojik mekanizmanın bozulması sonucunda geliştiği bilinmektedir (Kong et al., 2025; Busebee et al., 2023).

Adipoz doku yalnızca enerji depolayan pasif bir organ değil, aynı zamanda metabolik ve endokrin fonksiyonları bulunan aktif bir organdır. Beyaz adipoz doku enerji depolamasından sorumlu iken kahverengi adipoz doku ve bej adipoz doku enerji harcaması ve termogenezde görev almaktadır. Özellikle beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesindeki azalma enerji tüketimini azaltarak obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (Kong et al., 2025).

4. Nörohormonal düzenleme ve iştah kontrolü

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde hipotalamus merkezi rol oynamaktadır. Hipotalamustaki arkuat çekirdek, enerji alımı ve enerji harcamasını düzenleyen oreksijenik ve anoreksijenik sinyalleri entegre etmektedir. Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related peptide (AgRP) iştahı artırırken; proopiomelanokortin (POMC) nöronları iştah baskılanmasını sağlamaktadır (Fredrick et al., 2025).

Yağ dokusundan salgılanan leptin normal koşullarda hipotalamusa tokluk sinyali göndererek besin alımını azaltmaktadır. Ancak obez bireylerde leptin düzeyleri yüksek olmasına rağmen

leptin direnci gelişmekte ve iştah baskılanamamaktadır. Benzer şekilde mide kaynaklı ghrelin açlık hissini artırırken, bağırsaktan salgılanan GLP-1, PYY ve kolesistokinin gibi hormonlar tokluk hissini oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu nörohormonal ağdaki bozukluklar obezite gelişiminde kritik rol oynamaktadır (Khanna et al., 2022; Fredrick et al., 2025; Tchang et al., 2026).

5. Kronik Düşük Dereceli İnflamasyon

Obezite günümüzde kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokunun genişlemesiyle birlikte makrofaj infiltrasyonu artmakta ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı belirginleşmektedir. Özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), rezistin ve visfatin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu inflamatuvar süreç insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (Khanna et al., 2022; Tchang et al., 2026).

Obezitede makrofaj fenotiplerinde de değişiklik meydana gelmektedir. Antiinflamatuvar özellik gösteren M2 makrofajlarının yerini proinflamatuvar M1 makrofajları almakta ve bu durum sistemik inflamasyonun sürdürülmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak obezite yalnızca yağ birikimi ile karakterize bir durum değil, aynı zamanda immün sistem aktivasyonu ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (Khanna et al., 2022).

6. İnsülin direnci ve metabolik bozukluklar

Adipoz dokudan salınan inflamatuvar mediyatörler ve serbest yağ asitleri insülin sinyalizasyonunu bozarak insülin direncine yol açmaktadır. İnsülin direnci obezitenin en önemli metabolik sonuçlarından biri olup tip 2 diyabet gelişiminin temel mekanizmalarından biridir. Bunun yanı sıra dislipidemi,

hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişiminde de merkezi rol oynamaktadır (Młynarska et al., 2025; Khanna et al., 2022).

7. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler

Obezite gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte tek başına genetik faktörler mevcut obezite salgınını açıklamak için yeterli değildir. Epigenetik değişiklikler, prenatal dönemde maruz kalınan çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri, uyku düzensizlikleri, sedanter yaşam tarzı ve yüksek enerjili işlenmiş gıdaların tüketimi obezite riskini artıran önemli etkenlerdir (Busebee et al., 2023; Kong et al., 2025; Młynarska et al., 2025).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının enerji metabolizması, inflamasyon ve iştah düzenlenmesi üzerindeki etkileri yoğun olarak araştırılmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin enerji ekstraksiyonunu artırabileceği ve kronik inflamasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Busebee et al., 2023; Kong et al., 2025).

8. Beslenme tedavisi

Obezite tedavisinin temelini yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmakta olup beslenme tedavisi bu yaklaşımın en önemli bileşenlerinden biridir. Beslenme tedavisinin temel amacı enerji alımını azaltarak negatif enerji dengesi oluşturmak, yağ kütlesini azaltmak ve uzun dönemli kilo kontrolünü sağlamaktır. Güncel kılavuzlar, bireyselleştirilmiş beslenme planlarının obezite yönetiminde standart yaklaşım olarak uygulanmasını önermektedir (Peri et al., 2024; Chao et al., 2026).

Kilo kaybı sağlamak amacıyla günlük enerji alımında yaklaşık 500–750 kcal azaltma önerilmektedir. Bu yaklaşım genellikle haftada 0,5–1 kg ağırlık kaybı ile sonuçlanmaktadır. Beslenme tedavisinin başarısında yalnızca kalori kısıtlaması değil,

aynı zamanda sürdürülebilir beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi de önem taşımaktadır (Peri et al., 2024).

Son yıllarda düşük karbonhidratlı diyetler, Akdeniz diyeti, düşük yağlı diyetler ve yüksek proteinli diyetler obezite yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, uzun dönem kilo kaybı açısından belirli bir diyet modelinin diğerlerine belirgin üstünlük göstermediğini, temel belirleyicinin enerji açığı oluşturulması ve diyetle uyum olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte Akdeniz diyeti kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle sıklıkla önerilmektedir (Peri et al., 2024).

Beslenme tedavisinin bir diğer önemli yönü, enerji homeostazını etkileyen nörohormonal mekanizmaların dikkate alınmasıdır. Kilo kaybı sonrasında leptin düzeylerinde azalma ve ghrelin düzeylerinde artış meydana gelmekte, bu durum yeniden kilo alımına yatkınlığı artırmaktadır. Bu nedenle beslenme tedavisinin uzun dönem takip ve davranışsal destek ile birlikte yürütülmesi gerekmektedir (Tchang et al., 2026).

Bağırsak mikrobiyotası ile beslenme arasındaki ilişki son yıllarda önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Liften zengin, sebze ve meyve ağırlıklı beslenme modellerinin mikrobiyal çeşitliliği artırarak metabolik sağlığı iyileştirebileceği bildirilmektedir. Mikrobiyotanın düzenlenmesi gelecekte obezite tedavisinin yeni hedeflerinden biri olabilir (Busebee et al., 2023; Kong et al., 2025).

9. Egzersiz tedavisi

Fiziksel aktivite obezite yönetiminin vazgeçilmez bileşenlerinden biridir. Egzersiz enerji harcamasını artırmanın yanı sıra kardiyovasküler sağlık, insülin duyarlılığı, kas kütlesinin korunması ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bununla birlikte egzersizin tek başına klinik olarak anlamlı kilo kaybı oluşturmadığı, ancak kilo kaybının sürdürülmesinde kritik

öneme sahip olduğu bilinmektedir (Peri et al., 2024; Chao et al., 2026).

Uluslararası kılavuzlar erişkin bireylerde haftada en az 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yüksek şiddette aerobik egzersiz önermektedir. Kilo kaybının korunması amacıyla ise haftalık fiziksel aktivite süresinin 225–420 dakikaya çıkarılması tavsiye edilmektedir (Peri et al., 2024).

Aerobik egzersizler yağ kütlesinin azaltılmasında etkili olurken direnç egzersizleri kas kütlesinin korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle obez bireylerde aerobik ve direnç egzersizlerinin kombine edilmesi önerilmektedir. Düzenli fiziksel aktivite ayrıca inflamatuvar belirteçlerde azalma sağlayarak obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunmaktadır (Khanna et al., 2022).

Egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak glukoz metabolizmasını iyileştirmekte ve tip 2 diyabet gelişme riskini azaltmaktadır. Ayrıca kan basıncı kontrolü, lipid profilinde düzelme ve kardiyovasküler riskte azalma gibi ek faydalar sağlamaktadır. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun yönetiminde düzenli fiziksel aktivitenin önemli bir tamamlayıcı tedavi olduğu gösterilmiştir (Kanbay et al., 2025).

10. Davranış tedavisi

Davranış tedavisi, obezite yönetiminde beslenme ve fiziksel aktivite müdahalelerinin başarısını artıran temel yaklaşımlardan biridir. Obezitenin yalnızca biyolojik değil aynı zamanda psikolojik ve davranışsal boyutları da bulunduğundan, uzun dönem kilo kontrolünde davranış değişikliği stratejileri kritik önem taşımaktadır (Chao et al., 2026).

Davranış tedavisinin temel bileşenleri öz izlem, uyarıcı kontrolü, hedef belirleme, problem çözme ve bilişsel yeniden

yapılandırmadır. Öz izlem kapsamında bireylerin günlük besin tüketimi, fiziksel aktivite düzeyi ve vücut ağırlıklarını kayıt altına almaları önerilmektedir. Bu yaklaşım bireyin davranışları ile kilo değişimi arasındaki ilişkiyi fark etmesini sağlamaktadır (Chao et al., 2026).

Uyaran kontrolü yöntemi, aşırı yeme davranışını tetikleyen çevresel faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasını amaçlamaktadır. Hedef belirleme ise gerçekçi ve ulaşılabilir kilo kaybı hedefleri oluşturulmasına yardımcı olmaktadır. Klinik çalışmalarda davranış tedavisinin diyet ve egzersiz programları ile birlikte uygulandığında daha yüksek kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (Chao et al., 2026).

Obezite yönetiminde tele-sağlık uygulamaları ve dijital davranış müdahaleleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Mobil uygulamalar, giyilebilir teknolojiler ve çevrimiçi danışmanlık hizmetleri bireylerin uzun dönem tedaviye uyumunu artırabilmektedir. Yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş müdahaleler gelecekte davranış tedavisinin önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Młynarska et al., 2025).

11. Farmakoterapi

Obezitenin kronik bir hastalık olarak kabul edilmesiyle birlikte farmakolojik tedaviler obezite yönetiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Güncel kılavuzlar, yaşam tarzı değişikliklerine rağmen yeterli kilo kaybı sağlayamayan ve $VKİ \geq 30$ kg/m^2 veya $VKİ \geq 27$ kg/m^2 olup obezite ilişkili komorbiditesi bulunan bireylerde farmakoterapiyi önermektedir (Tchang et al., 2026).

Farmakolojik tedavilerin temel amacı iştahı azaltmak, tokluk hissini artırmak veya enerji alımını azaltarak sürdürülebilir kilo kaybı sağlamaktır. Obezite farmakoterapisinin yaşam boyu yönetim anlayışı içinde değerlendirilmesi gerektiği ve tedavinin kesilmesi

sonrasında kilo geri kazanımının sık görüldüğü bildirilmektedir (Tchang et al., 2026).

Günümüzde kullanılan ilaçlar arasında orlistat, fentermin-topiramet, naltrekson-bupropion ve GLP-1 reseptör agonistleri yer almaktadır. Özellikle GLP-1 reseptör agonistleri son yıllarda obezite tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Liraglutid ve semaglutid iştahı azaltmakta, mide boşalmasını geciktirmekte ve anlamlı kilo kaybı oluşturmaktadır (Fredrick et al., 2025).

Son dönemde geliştirilen çift etkili GIP/GLP-1 reseptör agonisti tirzepatid, mevcut tedaviler arasında en yüksek kilo kaybı oranlarından birini sağlamıştır. Klinik çalışmalarda toplam vücut ağırlığında %20'nin üzerinde azalma bildirilmiştir. Ayrıca glukoz kontrolü, kardiyometabolik risk faktörleri ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirtilmektedir (Fredrick et al., 2025).

Farmakoterapi alanında geleceğin tedavileri arasında üçlü agonistler, oral GLP-1 agonistleri, amilin analogları ve çeşitli bağırsak hormonu hedefli ajanlar yer almaktadır. Bu yeni tedavilerin daha yüksek etkinlik ve daha iyi tolerabilite sağlaması beklenmektedir (Fredrick et al., 2025; Kanbay et al., 2025).

Farmakolojik tedaviler tek başına uygulanmamalı, mutlaka beslenme düzenlemesi, fiziksel aktivite ve davranış tedavisi ile birlikte yürütülmelidir. Bu multidisipliner yaklaşım uzun dönem kilo kontrolü ve obezite ilişkili komplikasyonların önlenmesi açısından en etkili strateji olarak kabul edilmektedir (Tchang et al., 2026; Chao et al., 2026).

12. Sonuç

Obezite, günümüzde yalnızca aşırı yağ birikimi ile karakterize bir durum değil, genetik, nöro hormonal, metabolik, çevresel ve davranışsal mekanizmaların etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kronik, ilerleyici ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul

edilmektedir. Adipoz dokunun endokrin bir organ olarak görev yapması, kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci, bağırsak-beyin eksenindeki değişiklikler ve enerji homeostazının bozulması obezitenin temel patofizyolojik süreçlerini oluşturmaktadır.

Obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, bazı maligniteler ve psikososyal sorunlar başta olmak üzere çok sayıda komorbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle obezitenin erken tanınması ve etkin şekilde yönetilmesi bireysel ve toplumsal sağlık açısından büyük önem taşımaktadır.

Güncel yaklaşım, obezite tedavisinin yalnızca kilo kaybına odaklanmaması gerektiğini, aynı zamanda metabolik sağlığın iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasını hedeflemesi gerektiğini göstermektedir. Beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, davranış değişikliği stratejileri ve farmakoterapi birbirini tamamlayan tedavi bileşenleri olup multidisipliner bir yaklaşım içerisinde uygulanmalıdır. Son yıllarda geliştirilen GLP-1 reseptör agonistleri ve çift etkili inkretin temelli ajanlar obezite tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamış olsa da uzun dönem başarı için yaşam tarzı değişiklikleri temel tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir.

Gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen tedaviler, genetik ve epigenetik temelli yaklaşımlar ile yapay zekâ destekli dijital sağlık uygulamalarının obezite yönetiminde daha fazla yer alması beklenmektedir. Obezitenin biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılması, daha etkili ve sürdürülebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. Mayo Clin Proc. 2023;98(12):1842-1857.

Chao AM, Tronieri JS, Alamuddin N, et al. Behavioral Approaches to Obesity Management. [Updated 2026 Mar 10]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278952/>

Fredrick TW, Camilleri M, Acosta A. Pharmacotherapy for Obesity: Recent Updates. Clin Pharmacol Adv Appl. 2025;17:305-327.

Kanbay M, Yayci E, Genc C, Copur S, Aktas O, Sarafidis P, et al. From Pathophysiology to Novel Approaches for Obesity-Associated Hypertension. Clin Kidney J. 2025;18(8):sfaf218.

Khanna D, Welch BS, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. [Updated 2022 Oct 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>

Kong Y, Yang H, Nie R, Zhang X, Zuo F, Zhang H, et al. Obesity: Pathophysiology and Therapeutic Interventions. Mol Biomed. 2025;6:25.

Młynarska E, Bojdo K, Bulicz A, Frankenstein H, Gąsior M, Kustosik N, et al. Obesity as a Multifactorial Chronic Disease: Molecular Mechanisms, Systemic Impact, and Emerging Digital Interventions. Curr Issues Mol Biol. 2025;47:787.

Peri K, Eisenberg M. Review on Obesity Management: Diet, Exercise and Pharmacotherapy. BMJ Public Health. 2024;2:e000246.

Tchang BG, Aras M, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Updated 2026 Jul 9. PMID: 25905267.

BÖLÜM 6

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE YENİ FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR VE PATO FİZYOLOJİK STRATEJİLER

SADET KARABULUT¹

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM); insülin salgılanmasındaki defektler, insülin direnci veya her iki mekanizmanın eş zamanlı bozulması sonucu gelişen; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında kronik düzensizliklerle karakterize sistemik metabolik bir hastalıktır. Günümüzde küresel bir halk sağlığı pandemisi haline gelen Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur. Geleneksel tedavi yaklaşımları uzun yıllar boyunca ağırlıklı olarak kan şekerini düşürmeye odaklanan "glukosentrik" bir model izlemiş olsa da T2DM'nin arkasındaki kompleks hücresel ve moleküler mekanizmaların deşifre edilmesi bu paradigmayı köklü bir değişime uğratmıştır(1).

Modern tıp pratiklerinde temel amaç, yalnızca glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyelerini sayısal olarak aşağı çekmek değildir. Güncel stratejiler; tanı anından itibaren "erken evre agresif ve proaktif müdahale" ile pankreas beta (β) hücre fonksiyonlarını korumayı, glukotoksisiteyi geri çevirerek hastalık remisyonunu (iyileşmesini) hedeflemeyi ve en önemlisi

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD-
orcid.0009-0007-4257-1708

makrovasküler/mikrovasküler organ koruması (kardiyovasküler ve renal koruma) sağlamayı esas almaktadır. Bu doğrultuda, özellikle glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, çoklu (dual/triple) inkretin agonistleri ve haftalık uzun etkili bazal insülin türevleri modern kılavuzların merkezine yerleşmiştir (2).

Patofizyolojik Temeller: "Uğursuz Sekizli" ve Moleküler Kusurlar

T2DM tedavisindeki modern farmakolojik yaklaşımlar, hastalığın temelindeki çok boyutlu kusurları spesifik olarak hedef almaktadır. Başlangıçta kas, karaciğer ve beta hücrelerinden oluşan "üçlü yapı" (triumvirate) olarak tanımlanan patogeneze, Prof. Dr. Ralph DeFronzo tarafından 2009 yılında ortaya atılan **"Uğursuz Sekizli" (Ominous Octet)** kavramı (Şekil 1), hastalığın sadece klasik üçlü (kas, karaciğer, beta hücresi) üzerinden değil, çoklu organ sistemlerinin koordineli disfonksiyonu sonucu geliştiğini ortaya koymuştur. Yeni nesil ajanlar, bu mekanizmaların birçoğunu koordineli bir şekilde düzeltecek sinerjik moleküler yapılar olarak tasarlanmıştır(3).



Şekil 1: T2DM'de mevcut olan patofizyolojik bozukluklara dayalı olarak antidiyabetik ilaçların etki mekanizmasını ve yerini gösteren uğursuz sekizli (**Ominous Octet**) kavramı

Bu yaklaşıma göre, bozulan sekiz farklı patolojik süreç şu şekildedir:

1. Pankreas Beta (β) Hücre Fonksiyon Kaybı ve Hücresel Stres (PSP/Reg1 α Ekspresyonu)

Uğursuz sekizlinin merkezinde, kronik metabolik yük altında zamanla ilerleyen progresif β -hücre yetmezliği yer alır. Klinik tanı anında hastaların fonksiyonel β -hücre rezervinin yaklaşık %80'ini kaybetmiş olduğu öngörülmektedir. Süreç içerisinde glukotoksisite ve lipotoksisite adacık amiloid birikimini ve apoptotik yolları tetikler. Hücresel düzeydeki bu β -hücre apoptozu, parakrin bir savunma mekanizmasını da beraberinde getirir: Hasar gören adacıklardaki komşu hücreler, doku rejenerasyonunu ve proliferasyonunu desteklemek amacıyla **Pankreatik Taş Proteini (PSP / Reg1 α)** ekspresyonunu artırır. Bu durum, T2DM'deki hücresel stresin ve adacık hasarının bir göstergesi olarak serum PSP seviyelerinin yükselmesi ile klinik olarak ilişkilidir(4).

2. İskelet Kasında İnsülin Direnci ve Azalmış Periferik Glukoz Alımı

İskelet kası, postprandiyal (tokluk) dönemde dolaşımdaki glukozun temizlenmesinden sorumlu birincil organdır. T2DM patofizyolojisinde, kas hücrelerindeki insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) sinyal yollarındaki defektler sebebiyle, glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT-4) plazma membranına translokasyonu engellenir. Kas dokusunun glukozu kandan çekememesi, persistan tokluk hiperglisemisinin majör belirleyicisidir.

3. Karaciğerde İnsülin Direnci ve Artmış Hepatik Glukoz Üretimi (HGP)

Fizyolojik şartlarda insülin, karaciğerde glukoneojenez ve glikojenoliz mekanizmalarını baskılayarak glukoz üretimini sınırlar. Ancak hepatik insülin direnci varlığında, açlık döneminde yüksek

insülin seviyeleri bulunsa dahi karaciğer kontrolsüz bir şekilde glukoz üretmeye ve dolaşıma vermeye devam eder. Artmış hepatik glukoz üretimi (HGP), özellikle hastaların sabahın erken saatlerinde hissettikleri sabah açlık hiperglisemisinden sorumludur.

4. Yağ Dokusunda Artmış Lipoliz ve Lipotoksisite Döngüsü

Diyabetik adipositler, insülinin antilipolitik (yağ yıkımını önleyici) etkisine karşı dirençlidir. Bunun neticesinde yağ dokusundan plazmaya aşırı miktarda serbest yağ asidi (FFA) salınır. Dolaşımdaki kronik yüksek FFA düzeyleri; karaciğer, iskelet kası ve pankreasta ektopik olarak birikerek insülin direncini ve β -hücre apoptozunu şiddetlendiren "lipotoksisite" tablosunu derinleştirir.

5. Bağırsaklarda İncretin Yetersizliği ve Direnci

Oral yoldan alınan glukozun, intravenöz glukozla kıyasla daha güçlü bir insülin salgısı uyarması 'inkretin etkisi' olarak adlandırılır. Bu süreç; L-hücrelerinden salgılanan GLP-1 ile K-hücrelerinden salgılanan ve tıpkı GLP-1 gibi sindirim sisteminden salınarak kan şekerinin dengelenmesinde hayati rol oynayan GIP (Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid) hormonları tarafından ortaklaşa yürütülür. T2DM tablosunda, bu inkretin hormonlarının postprandiyal sekresyonu belirgin şekilde azalmış veya hedef dokularda inkretin direnci gelişmiştir; bu durum tokluk glukoz dalgalanmalarını artırır.

6. Pankreas Alfa (α) Hücrelerinde Hiperglukagonemi

Glukagon, açlıkta kan şekerini yükselten karşıt-düzenleyici bir hormondur ve hiperglisemi durumunda baskılanması elzemdir. T2DM hastalarında α -hücrelerinin glukozla olan duyarlılığı bozulur; yemek sonrasında dahi parakrin insülin baskılamasının kaybolmasıyla uygunsuz bir biçimde yüksek glukagon salgılanmaya devam eder (hiperglukagonemi). Bu durum karaciğer glukoz üretimini haksız yere stimüle eder.

7. Böbreklerde Artmış Renal Glukoz Geri Emilimi (Maladaptif SGLT2 Yanıtı)

Fizyolojik şartlarda, glomerüler filtrasyona uğrayan glukozun %90'ı proksimal tübüllerdeki sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) taşıyıcıları ile geri emilir. T2DM'de böbrekler, fazla glukozu idrarla elimine etmek yerine, paradoksal bir adaptasyon hatası geliştirerek SGLT2 reseptör ekspresyonunu artırır. Glukoz geri emilim eşiğinin yükselmesi, hiperglisemi kısır döngüsünü besler(5-7).

8. Beyindeki Nörotransmitter Disfonksiyonu ve Santral İnsülin Direnci

Hipotalamus, enerji dengesi ve iştah regülasyonunun merkezi kontrol kulesidir. T2DM hastalarında merkezi sinir sisteminde (MSS) insülin direnci ve nörotransmitter sinyalizasyon kusurları gelişir. Beynin tokluk sinyallerine duyarsızlaşması; iştahın kontrol edilememesine (hiperfaji), gıda alımının artmasına, obeziteye ve metabolik homeostazın tamamen çökmesine neden olur(8).

Erken Dönem Agresif Kombinasyon Stratejileri ve Diyabet Remisyonu

Yeni tanı almış veya erken evre T2DM hastalarında geleneksel, yavaş ve basamaklı tedavi şemaları (önce tek başına metformin, başarısız olursa ikinci ilaç) yerine doğrudan güçlü kombinasyon tedavileriyle başlanması klinik çıktıları dramatik şekilde iyileştirmektedir. Geniş ölçekli ağ meta-analizleri, monoterapi protokollerine kıyasla tanı anında başlanan kombinasyon rejimlerinin hedef HbA1c seviyelerine ulaşmada klinik olarak anlamlı bir üstünlük sağladığını göstermektedir.

- **En Etkili Rejimler:** HbA1c düşürme ve glisemik kontrolü sağlama potansiyeli en yüksek kombinasyonların başında

Metformin + GLP-1 RA ile Metformin + SGLT2i rejimleri gelmektedir. Gerçek hayat verilerinde ve klinik gözlemlerde, Metformin + Empagliflozin (SGLT2i) kombinasyonunun, Metformin + Sitagliptin (DPP-4i) kombinasyonuna kıyasla serum kreatinin değerlerini düşürmede, eGFR'yi ve genel klinik parametreleri iyileştirmede anlamlı derecede daha efektif olduğu saptanmıştır.

- **Kilo Yönetimi ve Diyabet Remisyon:** GLP-1 RA ve SGLT2i içeren kombinasyon tedavileri, glisemik kontrolün ötesinde hastaların yağ dokusu kütesini ve vücut ağırlığını azaltarak lipotoksisiteyi kırar. Kısa süreli yoğun insülin tedavileri veya yeni nesil GLP-1/GIP çift (dual) agonistleri (örneğin Tirzepatid) ile üçlü (triple) agonistler (GLP-1/GIP/Glukagon), β -hücre üzerindeki glukotoksik yükü tamamen kaldırarak hücrenin "yeniden modellenmesini" (remodeling) sağlar. Bu parakrin ve hücrel iyileşme, hastaların uzun süreler boyunca ilaçsız olarak normal glisemi sınırlarında kalmasını (diyabet remisyonu) mümkün kılmaktadır(9).

İnkretin Bazlı Tedaviler: GLP-1 RA ve Çoklu Agonistler

İnkretin sistemi, T2DM tedavisinde en büyük devrimlerden birini yaratmıştır. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), glukozu bağlı insülin salınımını artırırken, tokluk hissi sağlar, glukagon salgısını baskılar ve mide boşalmasını yavaşlatır.

- **Kısa ve Uzun Etkili Ajanlar:** Eksenatid ve liraglutid gibi ajanlar hem glisemik kontrol hem de vücu ağırlığında anlamlı azalmalar sağlamaktadır.
- **Semaglutid ve Oral Uygulama:** Semaglutid, haftalık subkutan enjeksiyonun yanı sıra ağız yoluyla alınan ilk tabletiyle (oral semaglutid) hasta uyumunu ve tedavi etkinliğini artırmıştır. Semaglutid tedavisi, vücut ağırlığında

%15-17'ye varan azalma ve belirgin kardiyovasküler risk düşüşü ile ilişkilendirilmiştir(10)

- **Dual ve Triple Agonistler:** En yeni farmakolojik gelişme olan Tirzepatid, hem GLP-1 hem de GIP (glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit) reseptörlerini hedefleyen bir çift agonisttir ve kilo kaybında %22'yi aşan oranlara ulaşabilmektedir. Araştırma aşamasındaki üçlü agonistler (GLP-1/GIP/Glukagon) ise metabolik cerrahiye yakın sonuçlar vaat etmektedir(11).

Oral GLP-1 Reseptör Agonistlerinde Yeni Çağ: Orforglipron.

Enjeksiyon bazlı tedavilerin hastada yarattığı psikolojik bariyerleri ve uyum problemlerini aşmak adına farmakoloji dünyası oral inkretinlere odaklanmıştır. İlk oral peptid olan oral semaglutidin açlık ve su kısıtlaması gibi katı kurallarının aksine; peptid yapıda olmayan, küçük molekülü yeni bir oral GLP-1 reseptör agonist olan Orforglipron, herhangi bir yiyecek veya su kısıtlaması gerektirmeyen günlük kullanım kolaylığı ile öne çıkmaktadır(12).

- **Erken Evre ve Plasebo Verileri:** Sadece diyet ve egzersizle takip edilen erken evre T2DM hastalarında yürütülen 40 haftalık Faz 3 çalışmalarda; 3 mg, 12 mg ve 36 mg orforglipron dozlarının tamamı birincil sonlanım noktalarında plaseboya mutlak üstünlük göstermiştir. Orforglipron, HbA1c seviyelerinde %1,48'e varan net düşüşler sağlarken, vücut ağırlığında %7,6'ya ulaşan doz bağımlı azalmalar meydana getirmiştir.
- **Oral Semaglutid Karşılaştırması:** Metformin tedavisi altında yetersiz kontrol sağlanan hastaları içeren çok uluslu, çok merkezli, 52 haftalık Faz 3 çalışmasında; orforglipron (12 mg ve 36 mg), oral semaglutidin (7 mg ve 14 mg) dozları ile karşılaştırılmıştır. Tedavi rejimi tahmini sonuçlarına göre, başlangıçtaki %8,3'lük HbA1c değerinden orforglipron 36 mg ile -%1,91 düşüş elde edilirken, semaglutid 14 mg ile bu

oran -%1,47'de kalmıştır. Orforglipron her iki dozuyla da oral semaglutide karşı hem eşdeğerlik hem de istatistiksel olarak üstünlük kanıtlamıştır.

- **Güvenlik ve Tolerabilite Profili:** Orforglipronun yan etki profili, GLP-1 RA sınıfı ile genel olarak uyumludur; en sık bildirilen advers olaylar hafif ve orta şiddetteki gastrointestinal semptomlardır (bulantı, kusma, diyare). Ancak oral semaglutid ile kıyaslandığında, orforglipron gruplarında yan etkiler sebebiyle tedaviyi kalıcı bırakma oranları (%9-10'a karşı %4-5) ve kalp atım hızındaki (nabız) ortalama artış (3,7 - 4,7 bpm'e karşı 1,0 - 1,5 bpm) klinik olarak daha yüksek saptanmıştır.

Haftada Bir Uygulanan Enjekte Edilebilir Teknolojiler ve İnsülinler

Hasta uyumunu maksimuma çıkarma ve enjeksiyon sıklığını azaltma stratejilerinin bir diğer ayağını ise haftalık enjekte edilebilir bazal insülinler ve kombinasyonlar oluşturmaktadır.

- **IcoSema (COMBINE 3 Çalışması):** Haftada bir kez uygulanan bazal insülin icodec ile haftalık semaglutidin tek bir enjektörde birleştirildiği sabit doz kombinasyonu IcoSema, günde çoklu enjeksiyon gerektiren bazal-bolus tedavisi (BBT) ile randomize kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. 52. haftanın sonunda IcoSema, HbA1c düşüşünde BBT ile terapötik olarak eşdeğer bir etkinlik sergilemiştir (IcoSema: -1,47; BBT: -1,40 yüzdelik puan). Ancak ikincil doğrulayıcı sonlanım noktalarında IcoSema; -6,72 kg vücut ağırlığı avantajı, daha düşük haftalık toplam insülin dozu ihtiyacı ve klinik olarak anlamlı veya şiddetli hipoglisemi oranlarında %88'lik dramatik bir risk azalması ile bazal-bolus tedavisine karşı ezici bir klinik üstünlük kurmuştur.

- **Efsitora Alfa İnsülini (QWINT-3 Çalışması):** Tedavi rejimini basitleştirmek üzere geliştirilen haftada bir enjeksiyon protokolündeki bazal insülin efsitora alfa, 78 haftalık Faz 3 QWINT-3 çalışmasında günlük insülin deqludec ile karşılaştırılmıştır. 26. haftadaki birincil etkinlik analizinde efsitora alfa, HbA1c'yi -0,81 yüzdelik puan düşürerek günlük deqludec (-0,72 puan) karşısında üstün olmama/eşdeğerlik sınırları dahilinde başarısını kanıtlamıştır. Şiddetli hipoglisemi oranları ve genel güvenlik profili günlük bazal insülinlerle benzer bulunmuş olup, efsitora enjeksiyon yükünü azaltan güçlü bir haftalık alternatif olarak tescillenmiştir.

Kardiyorenal Koruma Mekanizmaları ve Maliyet Etkililik

Modern T2DM yönetiminde tedavi başarısı sadece glisemik parametrelerle ölçülmemekte, hastanın makrovasküler ve mikrovasküler sonuçları (özellikle kalp ve böbrek) hayati önem taşımaktadır.

SGLT2i + GLP-1RA Kombinasyonunun Kardiyovasküler Gücü:

T2DM yönetiminde, SGLT2i ile GLP-1RA kombine kullanımı, monoterapi protokollerine kıyasla üstün kardiyovasküler ve sağkalım avantajları sunmaktadır (Şekil 2). Toplamda 1.1 milyondan fazla katılımcıyı kapsayan 18 kohort çalışmasının sistematik inceleme ve meta-analiz verileri, bu sinerjik kombinasyonun klinik çıktıları şu çarpıcı oranlarla ortaya koymaktadır:

- Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olay (MACE) riskinde %44 oranında anlamlı bir azalma sağlanmaktadır.
- Kardiyovasküler mortalite (kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm) riski %74 oranında gerilemektedir.

- Tüm nedenlere bağlı mortalite (genel ölüm oranı) riskinde %50 azalma elde edilmektedir.
- Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski ise %33 oranında düşürülmektedir.



Şekil 2. Kardiyometabolik bakıma multidisipliner yaklaşım. Kısaltmalar: GLP-1-RA: glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri; SGLT2i: sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri; HHF: kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış; CV: kardiyovasküler; MACE: majör olumsuz kardiyovasküler olaylar; AMI: akut miyokard enfarktüsü; SBP: sistolik kan basıncı; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (13).

Renal Koruma ve FLOW/SOUL Çalışmaları:

Haftada bir 1 mg semaglutid tedavisinin standart bakıma eklenmesini inceleyen FLOW klinik çalışması, T2DM ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde kombine renal ve kardiyovasküler koruma sağladığını ortaya koymuştur. Danimarka sağlık sistemi perspektifinden yapılan uzun vadeli PRIME T2D modelleme analizlerinde, semaglutid tedavisinin böbrek yetmezliği insidansını azaltarak yaşam kalitesine göre ayarlanmış yaşam beklentisini (QALY) artırdığı ve hastanede tedavi maliyetlerini

düşürerek plaseboya kıyasla etkin bir tedavi haline geldiği kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, kardiyovasküler ve renal hastalık riski yüksek popülasyonda yürütülen SOUL çalışması, oral semaglutidin böbrekle ilgili uç olay insidansını plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmadığını (%8,4'e karşı %9,0) gösterse de yıllık ortalama eGFR düşüş hızını plaseboya karşı anlamlı derecede yavaşlattığını (-1,67'ye karşı -2,06 mL/min/1.73 m²) teyit ederek renal koruyucu etkisini kanıtlamıştır. Ayrıca meta-analiz düzeyinde SGLT2i + GLP-1RA kombinasyonu, böbrek bileşik sonlanım noktalarında %52'lik bir risk azalması ile ilişkilendirilmiştir(14-16).

Sonuç

Tip 2 Diyabet tedavisi, uzun yıllar boyunca hakim olan glukosantrik (glukoz merkezli) paradigmadan sıyrılarak; hastanın tedavi uyumunu, kardiyovasküler ve renal organ korumasını ve bütünsel metabolik iyileşmesini merkez alan çok boyutlu bir stratejiye evrilmiştir. Bu bağlamda, metformin tabanlı erken dönem güçlü kombinasyon tedavileri, 'Uğursuz Sekizli' (Ominous Octet) olarak bilinen çoklu patofizyolojik mekanizmaları eş zamanlı hedef alarak hastalığın ilerlemesini durdurmada ve β -hücre stresini (PSP/Reg1 α ile indüklenen apoptotik süreçler) azaltarak klinik remisyona sağlamada en kritik basamağı oluşturmaktadır (17).

Orforglipron gibi gıda kısıtlaması olmayan yeni nesil oral küçük moleküllü GLP-1 reseptör agonistleri, enjekte edilebilir molekülere karşı güçlü ve pratik oral alternatifler sunarken; IcoSema ve Efsitora gibi haftalık insülin/kombinasyon teknolojileri enjeksiyon yükünü ve hipoglisemi riskini azaltarak hasta yaşam kalitesini optimize etmektedir.

Sonuç olarak, yeni nesil farmakolojik ajanların sinerjik güçlerinden yararlanmak, sadece glisemik hedeflere ulaşmayı kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda kardiyorenal

komplikasyonları ve buna bağlı mortaliteyi azaltarak küresel diyabet yönetiminde yeni bir altın standart belirlemektedir.

Kaynaklar

1. Erbakan, M. (2025). Obezite yönetiminde multidisipliner yaklaşım ve güncel farmakolojik ve cerrahi seçenekler. *Journal of One Health Research*, Advance online publication, 1–11.
2. Weinberg Sibony, R., Segev, O., Dor, S., & Raz, I. (2023). Drug therapies for diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), Article 17147. <https://doi.org/10.3390/ijms242417147>
3. DeFronzo, R. A., Eldor, R., & Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(Suppl. 2), S127–S138. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2011>
4. Widjanarko, N. D., Soetedjo, N. N. M., Iryaningrum, M. R., Arifin, E. S., Alvianto, S., Lionardi, S. K., ... & Chandra, K. A. (2025). Tip II diyabetes mellitus'ta mikrovasküler komplikasyonların yeni bir biyobelirteci olarak pankreas taşı proteini: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Tzu Chi Tıp Dergisi*, 37(3), 328–338.
5. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J. B., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Kahn, S. E., & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
6. Müller, T. D., Blüher, M., Tschöp, M. H., & DiMarchi, R. D. (2022). Anti-obesity and increasing incretin-based therapies: New

concepts and emerging trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(1), 24–46. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00316-9>

7. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)

8. Rosenstock, J., Yabe, D., Cox, D., Li, J., Denning, M., Wu, W. S., Liu, R., Zhao, Y., & ACHIEVE-3 Investigators. (2026). Efficacy and safety of once-daily oral orforglipron compared with oral semaglutide in adults with type 2 diabetes (ACHIEVE-3): A multinational, multicentre, non-inferiority, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 407(10534), 1147–1160. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00202-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00202-3)

9. Widjanarko, N. D., Soetedjo, N. N. M., Iryaningrum, M. R., Arifin, E. S., Alvianto, S., Lionardi, S. K., ... & Chandra, K. A. (2025). Tip II diyabetes mellitus'ta mikrovasküler komplikasyonların yeni bir biyobelirteci olarak pankreas taşı proteini: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Tzu Chi Tıp Dergisi*, 37(3), 328–338. (Not: 4. kaynak ile mükerrerdir)

10. Choi, J. H., Koo, B. K., Yang, Y. S., Min, S. H., Park, J. S., Rhee, S. Y., ... & Moon, M. K. (2025). Initial pharmacological strategies in people with early type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49(6), 1252–1261.

11. Rosenstock, J., Hsia, S., Nevarez Ruiz, L., Eyde, S., Cox, D., Wu, W. S., ... & Chen, Y. (2025). Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 393(11), 1065–1076. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305001>

12. Khan, A. U., Sharif, M. J. H., Ashfaq, M., Khan, Q., Iqbal, M. M., Iqbal, A., ... & Alqahtani, N. (2025). Comparative assessment of treatment outcomes of empagliflozin add-on metformin and sitagliptin add-on metformin therapies in uncontrolled type 2 diabetes mellitus: Findings from an observational study in Pakistan. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 44(1), Article 304.
13. Lucà, F., & Abrignani, M. G. (2025). The multidisciplinary approach to GLP-1 RA and SGLT2 inhibitors in cardiometabolic care: a new era for patients with diabetes and heart disease. *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 4834.
14. Colombijn, J. M., de Leijer, J. F., Visseren, F. L., Verhaar, M. C., van Raalte, D. H., Sattar, N., ... & van Sloten, T. T. (2025). Effectiveness and safety of combining SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 1–14.
15. Alissou, M., Demangeat, T., Folope, V., Van Elslande, H., Lelandais, H., Blanchemaison, J., ... & Achamrah, N. (2026). Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 28(1), 112–121.
16. Küçük, M. (2025). *Uzun süreli eksenatid ve glarjin kullanan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hepatik steatosis parametrelerinin karşılaştırılması* [Yayımlanmamış uzmanlık tezi/makale].
17. Liu, Y., Gang, X., Liu, X., Jiang, W., Yang, Y., & Wang, G. (2025). Type 2 diabetes remission: Multidimensional pharmacological strategies and future perspectives. *Frontiers in Endocrinology*, 16, Article 1687601.

BÖLÜM 7

KRONİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ: YAŞAM TARZI TIBBİ, TARAMA, RİSK SINIFLAMASI VE ERKEN MÜDAHALE

HASAN ERGENÇ¹

1. Giriş

Kronik hastalıklar günümüzde dünya genelinde morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik solunum sistemi hastalıkları, kanserler ve obezite gibi kronik durumlar yalnızca bireylerin yaşam kalitesini azaltmakla kalmamakta, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde önemli ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır (Miller et al., 2026).

Son yıllarda kronik hastalık prevalansında gözlenen artış, sağlık hizmetlerinin geleneksel tedavi odaklı yaklaşımının sorgulanmasına neden olmuş ve hastalık ortaya çıkmadan önce risk faktörlerinin belirlenmesi ile önlenmesine dayanan yeni yaklaşımların önemini artırmıştır (Keyes et al., 2023). Günümüzde kronik hastalıkların önemli bir bölümünün sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite, tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, yetersiz uyku ve kronik stres gibi değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Rippe, 2023; Miller et al., 2026).

Yaşam tarzı tıbbi, kronik hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve bazı durumlarda geriletilmesi amacıyla kanıta dayalı yaşam tarzı müdahalelerini kullanan bir tıp disiplini. Bu yaklaşımın temelinde

¹ Doç. Dr., Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. ORCID: 0000-0003-0519-0264. E-posta: hasan.ergenc@yalova.edu.tr

optimal beslenme, düzenli fiziksel aktivite, yeterli ve kaliteli uyku, stres yönetimi, zararlı alışkanlıklardan kaçınma ve güçlü sosyal ilişkilerin desteklenmesi yer almaktadır (Keyes et al., 2023; Miller et al., 2026). Yaşam tarzı tıbbi yalnızca bireysel davranış değişikliğini hedeflememekte, aynı zamanda toplum düzeyinde sağlığın geliştirilmesini amaçlayan koruyucu bir yaklaşım sunmaktadır (Rippe, 2023).

Kronik hastalıkların önlenmesinde tarama programları da kritik öneme sahiptir. Tarama uygulamaları, hastalıkların klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce veya erken evrede saptanmasını sağlayarak tedavi başarısını artırmakta ve komplikasyonların gelişimini azaltmaktadır (Jackson et al., 2024). Hipertansiyon, diyabet, meme kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanseri gibi birçok kronik hastalık için önerilen tarama programları, erken tanı ve müdahale sayesinde mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Jackson et al., 2024; Moqueet et al., 2024).

Günümüzde sağlık sistemleri yalnızca tarama yapmakla yetinmemekte, aynı zamanda bireylerin gelecekteki hastalık risklerini öngörmeye yönelik risk sınıflama modellerini de kullanmaktadır. Risk sınıflaması; klinik veriler, elektronik sağlık kayıtları ve sosyodemografik özellikler kullanılarak bireylerin düşük, orta veya yüksek risk gruplarına ayrılmasını sağlayan sistematik bir yaklaşımdır (Golinelli et al., 2025). Bu yaklaşım sayesinde yüksek riskli bireylerin erken dönemde belirlenmesi, sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılması ve kişiselleştirilmiş koruyucu müdahalelerin uygulanması mümkün olmaktadır (Golinelli et al., 2025).

Özellikle son yıllarda genç erişkinlerde kronik hastalık risk faktörlerinin artış göstermesi, koruyucu sağlık hizmetlerinin daha erken yaşlarda başlaması gerektiğini ortaya koymuştur. Obezite, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve sigara

kullanımı gibi risk faktörleri artık genç yaş gruplarında da yaygın olarak görülmektedir (Moqueet et al., 2024). Bu nedenle 18–39 yaş grubunda yaşam tarzı danışmanlığı, risk değerlendirmesi ve uygun tarama uygulamalarının gerçekleştirilmesi, ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek kronik hastalık yükünü azaltmada önemli rol oynamaktadır (Moqueet et al., 2024).

Erken müdahale stratejileri, kronik hastalıkların önlenmesinde en etkili yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin zamanında uygulanması, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanser türlerinin gelişimini önemli ölçüde azaltabilmektedir (Kwa et al., 2025). Beslenme alışkanlıklarının iyileştirilmesi, düzenli egzersiz, yeterli uyku ve stres yönetimi gibi yaşam tarzı müdahalelerinin yalnızca hastalıkların önlenmesine değil, aynı zamanda sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesine de katkı sağladığı gösterilmiştir (Kwa et al., 2025).

Bu kitap bölümünde kronik hastalıkların önlenmesinde yaşam tarzı tıbbının temel ilkeleri, tarama programlarının önemi, risk sınıflama yaklaşımları ve erken müdahale stratejileri güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

2. Kronik hastalıkların küresel yükü ve önleme gereksinimi

Kronik hastalıklar günümüzde dünya genelinde ölüm ve sakatlığın en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanserler, kronik solunum sistemi hastalıkları ve obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır (Miller et al., 2026). Dünya genelinde yaşam süresinin uzaması, kentleşme, fiziksel aktivite düzeyinin azalması ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler kronik hastalıkların görülme sıklığını artıran başlıca faktörler arasında bulunmaktadır (Kwa et al., 2025).

Kronik hastalıkların sağlık sistemlerine olan ekonomik etkisi oldukça büyüktür. Sağlık harcamalarının önemli bir kısmı kronik hastalıkların tedavisi ve komplikasyonlarının yönetimi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte iş gücü kaybı, erken emeklilik ve yaşam kalitesindeki bozulmalar kronik hastalıkların toplumsal maliyetini daha da artırmaktadır (Miller et al., 2026).

Araştırmalar, kronik hastalıkların önemli bir bölümünün değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, kronik stres ve yetersiz uyku birçok kronik hastalığın gelişiminde ortak risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (Rippe, 2023). Bu nedenle hastalık oluştuktan sonra tedavi etmek yerine risk faktörlerini erken dönemde belirlemek ve önleyici müdahaleler uygulamak daha etkili ve sürdürülebilir bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Keyes et al., 2023).

3. Yaşam tarzı tıbbının temel bileşenleri

3.1 Beslenme

Beslenme, yaşam tarzı tıbbının temel bileşenlerinden biridir. Güncel kanıtlar, sebze, meyve, tam tahıl, baklagiller, kuruyemişler ve sağlıklı yağlardan zengin beslenme modellerinin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanser türlerinin gelişme riskini azalttığını göstermektedir (Miller et al., 2026). Özellikle Akdeniz diyeti ve bitki ağırlıklı beslenme modelleri kronik hastalıkların önlenmesinde güçlü bilimsel kanıtlara sahiptir (Miller et al., 2026).

Buna karşılık ultra işlenmiş gıdalar, yüksek şeker içeren ürünler ve doymuş yağdan zengin diyetler obezite, insülin direnci ve kardiyometabolik hastalık riskini artırmaktadır (Rippe, 2023). Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının erken yaşlarda kazandırılması yaşam boyu sağlık açısından büyük önem taşımaktadır (Kwa et al., 2025).

3.2. Fiziksel aktivite

Düzenli fiziksel aktivite kronik hastalıkların önlenmesinde en etkili yaşam tarzı müdahalelerinden biridir. Fiziksel aktivite kan basıncını düşürmekte, insülin duyarlılığını artırmakta, vücut ağırlığını kontrol etmeye yardımcı olmakta ve kardiyovasküler riski azaltmaktadır (Rippe, 2023).

Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite önerilmektedir. Ayrıca haftada en az iki gün kas güçlendirici egzersizlerin yapılması tavsiye edilmektedir (Miller et al., 2026). Düzenli fiziksel aktivitenin mortaliteyi azalttığı ve sağlıklı yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (Kwa et al., 2025).

3.3. Uyku ve stres yönetimi

Uyku kalitesi ve süresi kronik hastalık riskini etkileyen önemli faktörlerdir. Yetersiz uyku hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (Miller et al., 2026). Erişkin bireylerde gecelik 7–9 saat kaliteli uyku önerilmektedir (Miller et al., 2026).

Kronik stres ise nöroendokrin sistem üzerinde olumsuz etkiler oluşturarak inflamasyonu artırmakta ve kardiyometabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Mindfulness uygulamaları, meditasyon, yoga ve bilişsel davranışçı yaklaşımlar stres yönetiminde etkili yöntemler olarak değerlendirilmektedir (Keyes et al., 2023).

3.4. Zararlı alışkanlıklardan kaçınma

Tütün kullanımı ve aşırı alkol tüketimi dünya genelinde önlenabilir ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Sigara kullanımı başta akciğer kanseri olmak üzere birçok malignite, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalığı ile ilişkilidir (Rippe, 2023).

Sigaranın bırakılması her yaşta sağlık kazanımı sağlamakta ve mortaliteyi azaltmaktadır (Keyes et al., 2023).

3.5. Sosyal bağlantılar ve psikososyal sağlık

Güçlü sosyal ilişkiler ve sosyal destek mekanizmaları bireylerin hem fiziksel hem de ruhsal sağlıkları üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Sosyal izolasyonun kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve erken ölüm riskini artırdığı bildirilmektedir (Miller et al., 2026). Bu nedenle sosyal bağlılık yaşam tarzı tıbbının temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Miller et al., 2026).

3.6. Tarama programları ve koruyucu sağlık hizmetleri

Tarama programları, hastalıkların semptom vermeden önce tespit edilmesini sağlayarak erken tedavi ve komplikasyonların önlenmesine olanak tanımaktadır (Jackson et al., 2024). Hipertansiyon, diyabet, meme kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanseri için önerilen tarama programları toplum sağlığının geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Moqueet et al., 2024).

Elektronik sağlık kayıtları ve dijital sağlık sistemleri sayesinde tarama programlarının etkinliği artırılmakta ve toplum düzeyinde risk faktörlerinin izlenmesi mümkün olmaktadır (Jackson et al., 2024). Erken tanı sayesinde tedavi maliyetleri azalmakta, yaşam kalitesi artmakta ve mortalite oranları düşmektedir (Jackson et al., 2024).

Tarama programlarının başarısı yalnızca testlerin uygulanmasına değil, aynı zamanda bireylerin uygun sağlık hizmetlerine yönlendirilmesine ve takip süreçlerinin etkin şekilde yürütülmesine bağlıdır (Moqueet et al., 2024).

3.7. Risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş önleme

Risk sınıflaması, bireylerin gelecekte kronik hastalık geliştirme olasılıklarını belirlemek amacıyla kullanılan sistematik bir değerlendirme yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda yaş, cinsiyet, yaşam tarzı özellikleri, biyokimyasal parametreler, komorbiditeler ve sosyoekonomik faktörler birlikte değerlendirilmektedir (Golinelli et al., 2025).

Risk sınıflaması araçları sayesinde yüksek riskli bireyler erken dönemde belirlenebilmekte ve sağlık kaynakları daha etkin kullanılabilir. Ayrıca risk düzeyine göre kişiselleştirilmiş müdahale programları uygulanabilmektedir (Golinelli et al., 2025).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılan risk sınıflama modelleri özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumların önlenmesinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Golinelli et al., 2025).

3.8. Genç erişkinlerde önleme yaklaşımları

Kronik hastalıkların önlenmesine yönelik girişimlerin yalnızca ileri yaş gruplarına odaklanması yeterli değildir. Son yıllarda obezite, metabolik sendrom ve diyabet gibi hastalıkların daha genç yaşlarda ortaya çıkmaya başlaması, koruyucu yaklaşımların erken dönemde uygulanmasını gerekli kılmıştır (Moqueet et al., 2024).

18–39 yaş grubunda sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite danışmanlığı, sigara bırakma desteği, obezite değerlendirmesi, kan basıncı ölçümü ve uygun kanser taramalarının yapılması önerilmektedir (Moqueet et al., 2024). Özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde kronik hastalık riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Moqueet et al., 2024).

Bu yaş grubunda gerçekleştirilen koruyucu müdahaleler, ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek kronik hastalık yükünü azaltma potansiyeline sahiptir (Moqueet et al., 2024).

3.9. Erken müdahale ve sağlıklı yaşlanma

Erken müdahale, kronik hastalıkların gelişimini önlemeyi veya geciktirmeyi amaçlayan stratejilerin tümünü kapsamaktadır. Risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin zamanında uygulanması sayesinde birçok kronik hastalığın önlenebileceği gösterilmiştir (Kwa et al., 2025).

Sağlıklı yaşlanma yaklaşımı yalnızca yaşam süresini uzatmayı değil, aynı zamanda yaşam kalitesini korumayı hedeflemektedir. Beslenme, fiziksel aktivite, kaliteli uyku ve sosyal etkileşim gibi yaşam tarzı faktörleri sağlıklı yaşlanmanın temel belirleyicileri arasında yer almaktadır (Kwa et al., 2025).

Kanıtlar, yaşam boyu sürdürülen sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı kanser türlerinin görülme sıklığını azaltabildiğini göstermektedir (Rippe, 2023; Kwa et al., 2025). Bu nedenle kronik hastalıkların önlenmesinde erken müdahale stratejileri ve yaşam tarzı tıbbi uygulamalarının sağlık sistemlerinin temel bileşenlerinden biri haline gelmesi gerekmektedir (Miller et al., 2026).

4. Sonuç

Kronik hastalıklar günümüzde küresel sağlık sistemlerinin karşı karşıya olduğu en önemli sorunlardan biri olup mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanserler, kronik solunum sistemi hastalıkları ve obezite gibi kronik durumların önemli bir bölümü değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu nedenle kronik hastalıklarla mücadelede yalnızca tedavi edici

yaklaşımlar yeterli olmayıp, önleyici sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yaşam tarzı tıbbı; sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, yeterli uyku, stres yönetimi, tütün ve alkol kullanımından kaçınma ile sosyal bağlılığın desteklenmesini temel alan kanıta dayalı bir yaklaşım sunmaktadır. Güncel bilimsel kanıtlar, bu yaşam tarzı bileşenlerinin kronik hastalıkların gelişimini önleyebildiğini, hastalık progresyonunu yavaşlatabildiğini ve yaşam kalitesini artırabildiğini göstermektedir.

Tarama programları ve koruyucu sağlık hizmetleri, kronik hastalıkların erken tanınmasını sağlayarak komplikasyonların önlenmesine ve tedavi başarısının artırılmasına katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte risk sınıflama yaklaşımları sayesinde yüksek riskli bireylerin belirlenmesi ve sağlık kaynaklarının daha etkin kullanılması mümkün olmaktadır. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde risk değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş önleme stratejilerinin uygulanması, toplum düzeyinde önemli sağlık kazanımları sağlayabilir.

Genç erişkinlerde risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi ve yaşam tarzı müdahalelerinin zamanında uygulanması, ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek kronik hastalık yükünün azaltılmasında kritik rol oynamaktadır. Sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi için koruyucu sağlık hizmetlerinin yaşam boyu devam eden bir süreç olarak ele alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak kronik hastalıkların önlenmesinde yaşam tarzı tıbbı, tarama programları, risk sınıflaması ve erken müdahale stratejileri birbirini tamamlayan temel yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir. Gelecekte dijital sağlık teknolojileri, yapay zekâ destekli risk değerlendirme sistemleri ve kişiselleştirilmiş koruyucu tıp uygulamalarının yaygınlaşması ile kronik hastalıkların

önlenmesinde daha etkili ve sürdürülebilir sonuçlar elde edilmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

Rippe JM. The Academic Basis of Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med.* 2023 Dec 6;18(4):497-511. doi: 10.1177/15598276231212825. PMID: 39262885; PMCID: PMC11384844.

Keyes D, Patel NI, Correa KA. Overview of Lifestyle Medicine. [Updated 2023 Feb 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589672/>

Miller C. Integration of Lifestyle Medicine Into Primary Care: A Comprehensive Review. *Public Health Rep.* 2026 May-Jun;141(3):345-353. doi: 10.1177/00333549251403368. Epub 2026 Jan 17. PMID: 41546482; PMCID: PMC12812067.

Jackson SL, Lekachvili A, Block JP, Richards TB, Nagavedu K, Draper CC, Koyama AK, Womack LS, Carton TW, Mayer KH, Rasmussen SA, Trick WE, Chrischilles EA, Weiner MG, Podila PSB, Boehmer TK, Wiltz JL; PCORnet Network Partners. Preventive Service Usage and New Chronic Disease Diagnoses: Using PCORnet Data to Identify Emerging Trends, United States, 2018-2022. *Prev Chronic Dis.* 2024 Jul 3;21:E49. doi: 10.5888/pcd21.230415. PMID: 38959375; PMCID: PMC11230521.

Golinelli D, Pecoraro V, Tedesco D, Negro A, Berti E, Camerlingo MD, Alberghini L, Lippi Bruni M, Rolli M, Grilli R. Population risk stratification tools and interventions for chronic disease management in primary care: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2025 Apr 10;25(1):526. doi: 10.1186/s12913-025-12690-0. PMID: 40205373; PMCID: PMC11983763.

Jørgensen T, Rotar O, Juhl CB, Linneberg A. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular diseases? [Internet]. 2nd ed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. PMID: 39133798.

Moqueet N, Cornacchi SD, Antony J, Khalil I, Manca D, Fernandes C, Paszat L, Aubrey-Bassler K, Grunfeld E, Sopcak N, Pinto A, Konkin J, Nykiforuk C, Rabeneck L, Selby P, Wall B, O'Brien MA, Lofters A. BETTER LIFE- guidelines for chronic disease preventive care for people aged 18-39 years: a literature review. *BMC Prim Care*. 2024 Jun 22;25(1):224. doi: 10.1186/s12875-024-02471-9. PMID: 38909200; PMCID: PMC11193284.

Kwa F, Lozano-Lorca M. Editorial: Preventative medicine: nutritional and lifestyle interventions for healthy ageing and chronic diseases. *Front Nutr*. 2025 Dec 4;12:1723877. doi: 10.3389/fnut.2025.1723877. PMID: 41425631; PMCID: PMC12712801.

World Health Organization. Noncommunicable Diseases: Key Facts. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta (GA): CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/nccdphp/index.html>

