İÇ HASTALIKLARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TANI, TEDAVİ VE İLAÇ YÖNETİMİ

Editör:
Dr. Öğr. Üyesi ASLI YILDIRIM



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

İç Hastalıklarında Güncel Yaklaşımlar: Tanı, Tedavi ve İlaç Yönetimi

Editör: DR. ÖĞR. ÜYESİ ASLI YILDIRIM

ISBN: 978-625-5057-73-0

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-28
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

DİYABET TEDAVİSİNDE İNSÜLİNLERİN ROLÜ 1
FURKAN SARIKUŞ, TUĞÇE TAŞAR YILDIRIM, NEVZAT GÖZEL

ERİŞKİNDE ÇÖLYAK HASTALIĞI: TANI, TEDAVİ VE İZLEMDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR 40
NEJLA KÜÇÜK

POLİFARMASİ 55
FATİH ESKİN

BÖLÜM 1

DİYABET TEDAVİSİNDE İNSÜLİNLERİN ROLÜ

FURKAN SARIKUŞ[1]
TUĞÇE TAŞAR YILDIRIM[2]
NEVZAT GÖZEL[3]

Giriş

Diyabetin tarihçesi çok eski dönemlere, ilk çağlara, Hint ve Mısır papirüsleri kadar eskilere dayanmaktadır. Bu papirüslerde çok su içen ve çok fazla tuvalete gidip çok idrar yapan kişilerden ve bu kişilerin idrar kalıntılarına sinek ve karıncaların çekildiğinin bu sebeple bu kişilerin idrarında tatlı bir madde bulunabileceğinden bahsedilmektedir. Hastalığa önce fazla idrardan dolayı diabetes ismi

[1] İntörn Doktor, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ, Orcid: 0009-0006-4166-7997
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Orcid: 0000-0003-0769-6357
[3] Prof. Doktor, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Orcid: 0000-0001-7326-6860

uygun görülmüş semptom ve komplikasyonlarına dikkat çekilmiştir ancak idrarın tatlı olduğu bilinmemektedir. 1674 yılında bir İngiliz hekim olan Thomas Willis idrarın tadına bakarak tatlı olduğu keşfini yapmış ve hastalığa Mellitus ismini de eklemiştir (Barnett & Krall, 2005; Frank, 2026; Medvei, 1993).

Marcel Labbé, Paris Tıp Fakültesi profesörlerinden olup insülin daha keşfedilmeden önce diyabet hastalığının protein kaybeden kaşeksik görünümlü bir kısmının da protein kaybının fazla görülmediği şeklinde bir sınıflandırma yaparak aslında tip 1 ve tip 2 diyabet sınıflandırmasının temellerini atmıştır.

Ayrıca Prof. Labbé, 1920 yılında kaşeksik olan diyabet tipinde asidozun daha sık görüldüğünü, hastaların daha zayıf olduğunu fakat protein kaybı olmayan tipte asidozun nadiren gerçekleştiğini belirtmiştir (Labbé, 1920).

Diabetes Mellitus

Diyabet hastalığı oldukça karışık kronik bir hastalıktır. Hastalık insülin eksikliği ve insülin etkisindeki dokularda karbonhidrat, yağ ve proteinleri doğru kullanamaması sonucu ortaya çıkmaktadır (İmamoğlu vd., 2015).

Diyabet temel olarak 4 ana başlıkta sınıflandırılabilir (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997):

- Tip 1 diyabet: Pankreastaki beta hücrelerinin haraplanması sonucu oluşan mutlak insülin eksikliği ile seyreden tip.

- Tip 2 diyabet: İnsülin direncine bağlı olarak gelişen ve progresif insülin salınım defekti ile seyreden tip.
- Diğer sebeplere bağlı başka spesifik diyabet tipleri: İnsülin etkisindeki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasalların indüklediği diyabet hastalıkları bunlara örnek gösterilebilir.
- Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebelikten önce olmayan gebelikte tanı koyulan diyabet tipidir.

Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet otoimmün mekanizmalarla langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin yıkılmasıyla ortaya çıkan ve dışarıdan insülin alımının zorunlu olduğu glukoz metabolizmasındaki düzensizlikler ve hiperglisemi ile seyreden bir diyabet türüdür (Atkinson & Maclaren, 1994). Birçok kişide tanımlanan tip 1 diyabet ile ilişkili genetik markerlar nedeniyle tip 1 diyabetin altta yatan genetik riskleri mevcuttur (Greenbaum vd., 2026; Insel vd., 2015).

Bu diyabet türü tüm diyabetlilerin %5-10'unda görülmektedir. Tip 1 diyabetin otoimmün belirteçleri ise adacık hücresi antikorları (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz 65 antikoru (anti-GAD), anti-tirozin fosfataz (insülinoma ilişkili protein 2 IA-2), anti-fogrin gibi otoantikorlardan oluşmaktadır. Bu otoantikorlar açlık hiperglisemisi saptanan hastaların %85-90'ında pozitif bulunmaktadır (World Health Organization [WHO], 1999).

Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet; kısmi insülin eksikliği, insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin direncinin tip 2 diyabette hipertansiyon, dislipidemi, immün sistem aktivasyonu ve diğer metabolik bozukluklar gibi anomalilerin oluşumunda önemli bir rolü vardır (Robertson & Udler, 2026).

Diyabetin bu tipi toplumda %90-95 oranında görülmektedir. Bu hastaların çoğunda başlangıçta veya hastalığın ilerleyen yıllarında insülin tedavisi gerekmeyebilir. Tip 2 diyabetli bireylerde beta hücrelerinin otoimmün tahribatı söz konusu değildir. Çoğu hasta obez veya aşırı kiloludur (American Diabetes Association [ADA], 2011).

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Tam olarak tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılamayan farklı alt yapılara bağlı olarak ortaya çıkan diyabet türleridir.

Beta hücresinin genetik defektleri (Maturity-onset diabetes of the young [MODY] Mitokondriyal DNA mutasyonları vb.), insülin etkisindeki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, enfeksiyonlar, ilaçlar veya kimyasallarla indüklenen diyabet ve diyabetle ilişkili nadir genetik sendromlar buna örnektir (İmamoğlu vd., 2015).

Gestasyonel Diyabet

Daha önceden diyabet tanısı olmayıp ilk olarak gebelik esnasında ortaya çıkan diyabet türüne gestasyonel diyabet (GDM) denir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde (Popülasyonlara göre

%1-14 arasında değişmektedir.) GDM görülmektedir (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; Maassen vd., 2004).

GDM tanısı alan gebeler, gebelik sonrasında tip 2 diyabet tanısı açısından yüksek riske sahiptirler ki bu durum her iki durumun da insülin direnci ve buna bağlı insülinin kısmi eksikliği ile alakalı olduğundan beklenen bir durumdur (Durnwald, 2026).

GDM'nin tanısı için risk faktörleri bulunan gebeler mutlaka tarama programına katılmalıdır. Bu tarama ise 24-28. Gebelik haftaları arasında yapılmalıdır (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; Maassen vd., 2004). Tarama için kullanabileceğimiz yöntemler (McKeon vd., 2012):

1. Tek basamaklı 75g glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılan
2. İki basamaklı 50g OGTT ile ardından 3. saatte 100g OGTT ile yapılan tarama yöntemi.

Tek basamaklı yöntem; hastaya 8 saat açlığı takiben 75g glukoz ile OGTT yapılır. Hastanın test öncesi açlık, test sonrası 1. ve 2. saatlerde plazma glukoz düzeyleri ölçülmelidir. Eğer açlık plazma glukozu (APG) >92 mg/dL, 1. saat plazma glukozu >180 mg/dL, 2. saat plazma glukozu >153 mg/dL değerlerinden herhangi biri yüksek ise GDM tanısı koyulur.

İki basamaklı yöntemde ise 50g glukoz yüklemesi (açlık olmaksızın) sonrası 1. saatte ölçülen plazma glukoz seviyesi ≥140 mg/dL ise 2. basamağa geçilir eğer küçükse GDM yok kabul edilir. 2.basamakta 8 saat açlığı takiben 100g ile OGTT sonrası

APG≥95mg/dL, 1.saat plazma glukozu ≥180 mg/dL, 2.saat plazma glukozu ≥155 mg/dL, 3.saat plazma glukozu ≥140 mg/dL değerlerinden en az ikisi yüksek bulunursa GDM tanısı koyulabilir (McKeon vd., 2012).

Diyabetin Tanısı

Diyabet tanısı, diyabetin klasik semptomlarıyla (susama, poliüri, kilo kaybı ve bulanık görme) gelen hastada ölçülen rastgele bir kan şekeri ölçümünün 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ve üzerinde ölçülmesi sonucunda kesin olarak koyulabilir. Tip 1 diyabetli hastalar ise çoğu zaman kliniğe semptomatik bir şekilde ve plazma glukoz seviyesi 200 mg/dL'nin çok üzerinde bir şekilde gelir (Inzucchi & Lupsa, 2026). Asemptomatik bir hastada ise ölçülen açlık plazma glukozunun (APG) ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L), 75gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) ikinci saatinde plazma glukoz değerinin ≥200 mg/dL, HbA1C değerinin ≥%6.5 (48 mmol/mol) değerlerinden herhangi biri olması tanı koymak için yeterli değildir (ADA, 2026; Sacks vd., 2023). Bir sonraki gün aynı test tekrarlanmalıdır. Ayrıca iki farklı tanı testi (örneğin APG ve HbA1C) birbiriyle uyumluysa tanı kesinleşmekteyken (Selvin vd., 2018) iki tanı testi arasında fark varsa tanı için ileri araştırma gerekmektedir (ADA, 2026).

Endojen İnsülinin Salgılanması ve Sinyalizasyonu

İnsülinin etkisi hedef hücrenin membranındaki heterotetramerik yapıdaki reseptörüne bağlanmasıyla başlar. İnsülin reseptörleri 2 ayrı insülinin bağlandığı (alfa subünitler) ve 2 tane sinyal dönüştürücü alandan (beta subünitler) oluşmuş membran

glikoproteinleridir. İnsülinin reseptörüne bağlanması sonucunda alfa subünitlerinde, beta subünitlerinin hücre içi kısmına adenozin trifosfatın (ATP) bağlanmasını sağlayan konfarmasyonel bir değişiklik oluşur. ATP'nin bağlanması beta subünitindeki tirozin kinazın aktivasyonuna öncülük ederek reseptörün otofosforilasyonunu sağlamaktadır. Fosforile olmuş reseptör, sırayla insülin reseptör substratı 1 ve 2 ile başlayarak diğer protein substratları fosforilize eder. İnsülin sinyali, diğer hücre içi maddeleri içeren fosforilasyon ağıyla daha da yayılmaktadır (Kido vd., 2001; Pessin & Saltiel, 2000; Previs vd., 2000; Samuel vd., 2010).

Endojen İnsülinin Metabolik Etkileri

İnsülin, pankreastaki beta hücrelerinden sentez edilen ve bu bölgeden salgılanan 51 amino asitlik bir peptittir. İnsülin direkt veya indirekt olarak vücuttaki neredeyse tüm dokularla ilişkilidir. Özellikle enerji depolamayla sorumlu 3 doku (karaciğer, kas doku, adipoz doku) insülinin metabolik etkisi ile doğrudan alakalıdır. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkilerini düşünürsek; glukoz vücutta besinlerden emilim, glukoneogenez, glikojenoliz yollarıyla elde edilir. İnsülin ise; glikojenoliz ve glukoneogenezi inhibe ederek, glukozun yağ ve kas dokuya geçişini arttırarak, kas ve yağ dokuda glikolizi arttırarak ve glikojen sentezini arttırarak etki etmektedir.

İnsülin beslenme ve uzun süreli açlık veya egzersiz döngüleri sırasında vücudun ihtiyaç duyduğu enerji ihtiyacını alternatif kaynaklardan (glukoz ve serbest yağ asidi) elde edip kullanılmasını koordine etmekle de görevlidir. Öğün sonrası dönemlerde (glukoz kan dolaşımında bolca varken) insülin salınımı artar ve yağ hücreleri

trigliserid depolanmaya teşvik eder. Sonuç olarak artan trigliserit depolanmasının ve azalan lipolizin genel etkisi, karaciğere yönelik serbest yağ asidi akışının düşmesidir. Bu mekanizma dolaylı olsa da insülinin; hepatik glukoneogenezi ve hepatik glukoz üretimini baskılamadaki etkin bir düzenleyici rolü olarak değerlendirilmektedir (Mantzoros & Serdy, 2026).

Uzun süreli hipoinsülinemik durumların varlığında (çok uzun süreli açlık veya kontrolsüz diyabet gibi) yağ mobilizasyonunun belirgin şekilde hızlanması, karaciğere serbest yağ asidi sunumunun aşırı artmasına yol açar. Bu durumda karaciğer, uzun zincirli yağ asitlerinin tamamlanmamış beta-oksidasyonu sonucu yan ürün olarak açığa çıkan bol miktardaki Asetil-CoA kaynağını kullanarak keton cisimciklerinin sentezini gerçekleştirir. Bu ketoasitler (asetoasetat, beta-hidroksibütirat, aseton) kalpte ve iskelet kasları gibi ekstrahepatik dokularda enerji olarak kullanılabilir (Kitabchi vd., 2009). Yani insülin karaciğerdeki ketogenezi doğrudan baskılar. Bu durum obez deneklerde ve tip 2 diyabet hastalarında ketoz direncini ve plazma yüksek yağ asidi konsantrasyonlarını açıklamaktadır (Keller, Gerber, & Stauffacher, 1988; Keller, Lustenberger, & Stauffacher, 1988).

İnsülin, vücutta nitrojen tutulumunu ve net protein kazanımını artırır. İnsülin hepatositlere, iskelet kaslarına ve fibroblastlara amino asit taşınımını ve ribozomların sayısını ve translasyonel verimliliğini arttırır. Sonuç olarak protein sentezi artmış olur (Jefferson, 1980).

İnsülin Tedavisi ve Preparatları

İnsülin tedavisinde iki ana amaç hedeflenmektedir. İnsülin rezervi tükenmiş kişide eksikliğini gidermek, rezervi henüz tükenmemiş hastada insülin desteği sağlamaktır.

Tip 1 diyabet hastalarında veya rezervi azalan tip 2 diyabet hastalarında bu tedavi yerine koyma tedavisi şeklinde kullanılmaktadır. İnsülin eksikliğini gidermek için verilen bu tedavi yöntemi fizyolojik insülin sekresyonunu taklit ederek genelde bazal ve bolus insülin şeklinde kullanılmaktadır.

Çoğu hastada ise insülin rezervi tükenmiş değildir, hatta normal düzeyde insülin üretimi vardır. Ancak insüline karşı oluşan direnç ve ek diğer sorunlar nedeniyle insülin desteği gerekebilmektedir. Bu tarz hastalarda tedaviye bazal insülin dozu ile başlanmakta gerektiği zaman günde 2 dozlu tedaviye yönlenen hastalarda ilerleyen dönemlerde çoğu zaman insülin replasmanı ve tedavi dozunun arttırılmasına ihtiyaç duyulabilmektedir.

Kısaca özetlemek gerekirse insülin, tip 1 diyabette replasman için tip 2 diyabette ise insülin salınımının düzeltilmesi ve glukoz kontrolünün sağlanması açısından gerekmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [TEMD], 2026).

İnsülin Türleri

Hayvan İnsülinleri: 1920 yılında Kanada Toronto Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda Fredrick Grant Banting, Charles Best ile sığır pankreasının çıkış kanalını bağlayınca pankreasın ekzokrin dokusunun atrofiye giderek endokrin sekresyonunun elde edilebileceğini keşfetti. Bu elde edilen maddeyi, pankreası çıkarılarak diyabetli hale getirilen köpeğe enjekte ettikleri

zaman kan glukozunun düştüğünü gösterdiler. Aynı üniversiteden Prof. James Collip, bu maddeyi saflaştırarak insanda kullanılabilecek bir hale dönüştürdü. Sığır pankreasından elde edilen ilk insülin 1922 yılında 14 yaşındaki tip 1 diyabetli hasta Leonard Thompson'a uygulanarak ilk insülin tedavisi gerçekleşmiş oldu (Gough & Narendran, 2010).

İnsülin ilk yıllarda sığır ve domuz pankreasından elde edilmekteydi. Elde edilme yöntemi sebebiyle dondurulup çözündürülme işlemleri ardından çöktürülüp kristalleşen bu insüline 'kristalize insülin' ismi verildi (Binder vd., 1984; Gough & Narendran, 2010). (Daha sonra 'regüler insülin' ismine yerini bırakacak olan bu ilk isimlendirilen kristalize insülin adı aslında yanlış bir adlandırmadır. Çünkü bütün insülinler aslında kimyasal bir form olan heksamer yapıda kristalleşebilmektedir.) Bu insülinler etkili olmakla beraber saf olmadığı için glisemik kontrol tam sağlanamıyor ve çeşitli yan etkiler ortaya çıkıyordu (Gough & Narendran, 2010; Reuting, 1950).

Bu insülinler, 1970'li yıllarda ortaya çıkan jel filtrasyon ve iyon değişimi yapan kromatografilerin yardımıyla daha saf insülinlerin elde edilmesine ve kullanılmasına başlandı. Bu insülinlerde alerji, lipodistrofi ve insülin direnci gibi yan etkiler daha az görülmekle beraber sığır insülininde 3 amino asidin domuz insülininde 1 amino asidinin insan insülininden farklı olması sebebiyle bazı hastalarda immün yanıtlar oluşmaktaydı (Brange vd., 1990; Gough & Narendran, 2010).

İnsan İnsülinleri: 1980'li yıllarda rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) tekniği ile beraber bakteri (E. Coli) ve

maya DNA'sındaki genetik kodlamada değişiklik yapılarak insan proinsülin aminoasit zinciri sentezlenmesi başarıldı. Bu yöntemle elde edilen aminoasit zinciri kolon kromatografi yöntemiyle %99,5-%99,9 konsantrasyonunda saf insülinler kullanılmaya başlandı (Chien, 1996; Gough & Narendran, 2010; Heinemann & Richter, 1993).

Analog İnsülinler: Saf insülinler ile maalesef istenilen başarıya ulaşılamadı. Saf insülinler etki yönünden domuz insülinleri ile çok farklı değildi ve insan insülinlerinde hipoglisemi riski daha yüksekti. İnsan insülinleri etkileri glukoz konsantrasyonlarının yükselme hızına göre geç kalıyor, öğün sonrası 2 veya 3. saatte normale dönen kan glukoz konsantrasyonlarına rağmen etkisi 6-8 saat devam ederek hipoglisemi riskini arttırıyordu. Bu sebeplerle rekombinant DNA teknolojisi yardımıyla insülin aminoasit dizisinde değişiklikler yapmak suretiyle 'analog insülinler' üretildi. Hızlı etkili analog insülinler hızlıca periferik dolaşıma geçen (5-15 dakika), etki süresinin insan insülinine göre daha kısa (3-4 saat) ve hipoglisemi riskinin regüler insüline göre daha az olan özellikleri ile kullanıma sunuldu (Airey vd., 2000; Berger vd., 1989; Dimitriadis & Gerich, 1985; Gough & Narendran, 2010; Heinemann, 1999).

Karışım İnsülinler: Hızlı veya kısa etkili insülinlerin orta etkili insülinler ile belli oranda karışımı ile ortaya çıkarılan insülin türevleridir. Bu insülinler günde iki doz (sabah-akşam) öğün öncesi kullanılarak hem prandiyal hem de bazal glisemi kontrolünde etkili olması hedeflenmektedir (Raskin vd., 2005).

İnsülinin Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması

Prandiyal (Bolus) İnsülinler: Kısa etkili olan ‘regüler insan insülini’ ve hızlı etkili olan ‘lispro, aspart, glulisin insülin’ bu alanda yer alır. Prandiyal insülin kavramı, günde 3 öğün yemek yiyen bir kişinin öğün sonrası 45-60 dakika içinde sindirim sisteminden glukozun emilerek kan glukoz seviyesini yükseltmesine bağlı oluşan pik glukoz seviyesini insülin ile öğün öncesi seviyesine inmesi hedeflenerek salınan insülindir. Bu fizyolojik salınıma sahip olmayan bireylerde prandiyal insülin eksojen olarak kullanılarak glukoz konsantrasyonlarının öğün öncesi seviyeye düşürerek kontrol altında tutulmaya çalışılır. Hastanın günlük insülin ihtiyacının %40-60'ı bu prandiyal insülin ile sağlanmaktadır. Regüler insan insülininin etkisi 30-60 dakika içinde başlayıp 5-8 saat (pik etkisi 2-4. saat) sürmektedir. Hızlı etkili insülinlerin etki başlangıcı 15 dakika olup etki süresi 3-5 saat (pik etkisi 30-90. dakika) içinde bitmektedir. (İmamoğlu vd., 2015).

Bazal İnsülinler: Uzun etkili ‘glarjin ve detemir insülin’ ve ekstra uzun etkili ‘degludec insülin (bazal analog)’ olarak sınıflandırılabilir. Öğünler arasındaki dönemde bulunan insülin seviyesi bireyin bazal insülin düzeyini oluşturmaktadır. Yani bir birey 24 saatlik besin almadığı zaman dahi kandaki mevcut bulunan insülin ve glukoz konsantrasyon dengesine bazal insülin denir. Bireyin insülin ihtiyacının %40-60'ını da bu bazal insülin oluşturmaktadır. Glarjin ve detemir insülinlerin etkisi 1 saat içinde başlar ve 20-26 saat pik yapmadan sürer. Degludec ise 2 saat içinde etkisi başlar ve pik yapmadan 40 saat boyunca etkisi devam eder (İmamoğlu vd., 2015). Aynı zamanda son dönemde literatürde daha çok yer alan ‘insülin icodec’ ise etki süresinin 168 saatten uzun

sürmesi ve yarılanma ömrünün yaklaşık 1 hafta sürmesi ile farklı bir yapıda karşımıza çıkmaktadır (Wexler, 2026a).

Orta etkili insülin NPH insan insülini etkisi 1-3 saat içinde başlayıp 12-16 saat sürmektedir (pik etkisi 8.saat). Hazır karışım insülinler ise kısa etkili ve orta etkili insülinin karışımı olan insan insülini (Regüler+NPH) ve hızlı etkili insülinlerin kendi içinde farklı oranlarda karışımı ile oluşan insülinlerden oluşmaktadır. Etki süresi ortalama hepsinde 10-16 saat arası sürmektedir (İmamoğlu vd., 2015).

Bazal ve bolus insülinleri kısaca kıyaslayacak olursak bazal insülinler, karaciğerde glukoz üretimini baskılar ve uygun dozda kullanıldığı zaman açlık döneminde kan şekerini normoglisemik seviyelerde tutarken prandiyal (bolus) insülinler öğün sonrası emilim ile beraber ekstra gerekmektedir. Böylece postprandiyal glukoz ekskürsiyonu azalmaktadır. Tip 1 diyabette fizyolojik olarak insülinin yerine koyulması için bazal-bolus insülin ile tedavi tanı koyulduğu an mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi genelde bazal insüline ihtiyaç duyulması ile başlar (Oral ve insülin dışı enjeksiyon ilaçlarına ek olarak.). Ancak insülin salgısı azaldıkça bolus insülin eklenebilir (Hirsch, 2026a).

İnsülin Tedavisinin Genel Prensipleri

Subkutan insülin, enjeksiyonla veya insülin pompasıyla infüzyon şeklinde verilebilir. Enjeksiyon insülinler; önceden doldurulmuş tek kullanımlık insülin kalemleri, tek kullanımlık kartuşları bulunan yeniden kullanılabilen insülin kalemleri veya

flakonlar ile temin edilebilir (Hirsch, 2026a). İnsülin kalemlerini kullanmak flakon ve insülin iğnesi ile insülin uygulamaktan daha uygundur. Küçük dozlarda regüler insülin (5 üniteden az) verildiğinde doz hesabında hata yapma oranı insülin kalemlerinde geleneksel şırınga ile flakondan uygulanan insüline oranla %50 daha azdır (Lteif & Schwenk, 1999). Ayrıca akıllı veya akıllı cihazlara bağlanabilen insülin iğneleri bulunmaktadır. Bu insülinler cep telefonları ile bağlantısıyla insülin dozlarını kaydedebilir ve insülin hesaplayıcı, hatırlatıcı, sıcaklık sensörleri ve paylaşabilme gibi birçok faydalı işlevi bulunmaktadır. Ancak bu kalemler daha pahalıdır (Hirsch, 2026a).

İnsülin pompaları ise çok çeşitlidir ve seçim büyük ölçüde hastanın bireysel tercihi, mali durumu, yaşam tarzı ve sürekli glukoz monitör cihazları ile pompanın uygunluğuna bağlıdır. Geleneksel bir insülin pompasının içindeki kartuş veya rezervuardan tüp yoluyla deri altına yerleştirilen bir iğne veya kanülle insülin infüze edilir. Bu pompanın yeri her iki üç günde bir hastanın kendisi veya bakım vereni tarafından değiştirilmelidir. Çoğu geleneksel pompa, sürekli glukoz monitörü cihazla bağlantılı bir şekilde kullanılabilmektedir. Yama pompası için insülin rezervuarı, piller ve kanül insülini deri altına uygulayabilen ve giyilebilen tek kullanımlık bir cihazda (pod) bulunur. Bu pod ile insülin salınımı, el tipi bir kontrol cihazı, uyumlu bir akıllı telefon veya kişisel diyabet yöneticisi ile kablosuz olarak kontrol edilir (Hirsch, 2026b).

İnsülin; abdominal bölge, bacak, kol ve kalçadan enjekte edilebilir. En iyi abdominal bölgeden emilirken en az kalça ve bacaktan emilir. Kol ise orta derecede emilim sağlar. Bu farklılıklar

klinik olarak işimize yarayabilir. Örneğin, öğün öncesi regüler insülinin hızlıca emilip etki göstermelidir bu sebeple karın bölgesine enjeksiyonu hızlıca emilim sağladığından tercih edilmektedir. Uzun etkili bazal insülin analogları glarjin ve degludec ise enjeksiyon bölgesi ile emilimi arasında anlamlı bir bağlantı görülmemektedir (Hirsch, 2026b; Nosek vd., 2014; Owens vd., 2000).

Tip 1 Diyabet Hastasında İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi, beta hücrelerinin haraplanması ile karakterize insülinin tamamen veya neredeyse tamamen olmadığı tip 1 diyabetin tedavisinde temel yöntemdir. Tedavinin ana hedefi glisemik düzeyi akut ve kronik komplikasyon gelişmeyecek düzeylere ulaştırmak ve bu düzeyde sürdürmektir. İnsülinin endojen ve fizyolojik sekresyonunda meydana gelen varyasyonlarına dakika dakika uymak ve buna göre insülini çoğaltmanın zorluğu nedeniyle bu hedefe ulaşmak zordur. (Levitsky & Marks, 2026). Ancak bu zorluklara rağmen tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisine düzenli uyulmaması veya insülin replasmanının düzgün yapılmaması hastalığın doğal gerekliliği nedeniyle önce ağır hiperglisemi (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) bulguları ile devamında kilo kaybının artması, hipertrigliseridemi, ketozis ve asidoz meydana gelerek ölümcül seyredebilir.

Bu hastalarda insülin tedavisi ile glisemik kontrol hedefimiz yetişkinlerde HbA1c'nin ≤%7,0 şeklinde açlık plazma glukoz düzeyinin 80-130 mg/dL düzeyinde ve öğün sonrası tokluk 2. saatte plazma glukoz düzeyinin <160 mg/dL şeklinde olmasıdır. Diyabet tanısını yeni alan, komplikasyonları olmayan, genç, gebelik planlayan veya halen gebe olan vakalarda ise hedef biraz

değişmektedir. Bu hasta grubunda HbA1c <%6-6,5 hedeflenirken hipoglisemi riski yüksek olan, ileri yaş, komplikasyonu fazla olan ve eşlik eden başka sağlık sorunları bulunan hasta grubunda HbA1c hedefi <%7,5-8,5 gibi daha esnek bırakılabilmektedir.

Tip 1 diyabet hastalarında HbA1c hedefi önemli olduğundan 3 ayda 1 kontrolü önerilmelidir çünkü günlük glisemik değişkenliğin artması komplikasyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple günlük glisemik değişkenliğin çok daha az olması istenmektedir. Son yıllarda bu amaca yönelik olarak günlük glisemik değişkenliği gösteren sürekli glukoz monitorizasyon sistemlerinin kullanılması ile ortaya yeni bir kavram çıkmıştır. Time in Range (TIR) bu kavram sayesinde hedeflenen glukoz düzeyinde (Genellikle 70-180 mg/dL) hastanın kan glukoz düzeyinin hedefte kaldığı süre ölçülmekte ve orana dönüştürülmektedir. Diyabet hastalarında genel olarak TIR >%70 (>16saat 48 dakika) olması hedeflenmektedir. (TEMD, 2026).

İnsülin dozu genelde kilogram başına 0.3-0.5 IU şeklinde hesaplanır ve önce toplam günlük insülin ihtiyacı hesaplanır. Daha sonra hastanın analog insülin kullandığı durumda insülin ihtiyacının (%40-60) neredeyse yarısı bazal, (%40-60) neredeyse diğer yarısı da bolus insülin olarak ayrılır. Bazal doz genelde tek bir uygulama ile bazı durumlarda iki doza bölünerek kullanılabilir. Bolus (prandiyal) insülin ise ana öğünlerden 5-15 dakika önce genelde üçe bölünerek uygulanır. Eğer tedaviyi insan insülini ile alan bir hasta söz konusu ise hesaplanan günlük doz 4 eşit parçaya bölünür, 3 doz ana öğünler öncesi ve bir doz gece 22.30'da ara öğün öncesi olarak NPH insülin şeklinde uygulanır. Unutulmaması gereken detay her iki insülin türü için de bu hesaplanan başlangıç dozlarının kan glukoz düzeyini

istenen aralığa çekmeyebilir bu durumda yapılması gereken günlük glukoz değerlerinin takibi ile düzeltici insülin dozuna gidilmektedir. Bu uygulanan ilk doz, hipoglisemi riskini en düşük düzeyde tutan değerlere göre hesaplanıp başlanmaktadır.

Düzeltici insülin dozu analog uzun etkili insülinler için sabah, öğle, akşam öğün öncesi açken ölçülen glukoz değerinin bireysel bir kontrendikasyon yokken üst üste 3 veya 4 gün 140 mg/dL üzerinde gelmesi ile beraber insülin dozunu arttırma ihtiyacını gösterir (Hedef açlık glukoz değeri ortalama 100 mg/dL civarındadır [70-120 mg/dL].). Bu durumda insülin dozu 2 IU; kan glukoz düzeyinin 250 mg/dL üzerinde seyretmesi durumunda ise insülin dozu 4 IU arttırılmalıdır. Bu işlem plazma açlık glukoz düzeyi istenen aralığa gelene kadar devam edilmelidir. Eğer açlık glukoz düzeyi 3 veya 4 gün 70mg/dL altında gelirse bu durumda da insülin dozu 2 IU azaltılmalıdır ve glukoz düzeyi hedeflenen düzeye çıkana kadar devam edilmelidir. Analog hızlı etkili insülinlerde ise öğün sonrası 2-4. Saatlerdeki glukoz düzeyinin kaydedilmesi ve bu değere göre insülin dozunun düzeltilmesi gerekir. Hedef değer bu hastalarda <160mg/dL şeklindedir. Hızlı etkili insülinlerde uygulanacak düzeltici doz hastanın insülin duyarlılığına bağlı olarak yapılmaktadır. 1800/hastanın günlük ihtiyaç duyduğu günlük insülin dozu işlemi yapılınca ortaya çıkan sayı hastanın öğün öncesi insülin dozuna ekleyeceğimiz her 1 IU insülinin ortalama glukoz düzeyinde meydana getireceği düşüş anlamına gelmektedir.

İnsan insülinlerinde düzeltici doz hesabı NPH insülin için benzer şekilde açlık glukoz düzeylerine bakılarak yapılır. Öğün öncesi uygulanan insülinler içinse tek farklılık 1800 olarak

uygulanan sayının 1500 olarak hesaba katılmasıdır. Hem hedef glisemik değerler hem de düzeltici dozlar benzer şekildedir.

Karbonhidrat sayımı ise kişinin o öğün aldığı karbonhidratça zengin besinlerin daha fazla insülin gerektirmesi sebebiyle yapılmalıdır. Analog insülinler için 500; regüler insülin için 450 sayısı günlük insülin dozuna bölünerek ortaya çıkan sonuç 1IU insülinin kaç gram karbonhidrat için yeterli olacağını göstermektedir. Bu nedenle o öğün kaç gram karbonhidrat alınacaksa ona göre insülin dozu hesaplanmalıdır (İmamoğlu vd., 2015).

Tip 1 diyabet hastalarında özel durumlarda insülin dozunun ayarlanması gerekmektedir:

Hastalık veya ketozis durumunda, tip 1 diyabetliler hastalandığında genelde insülin ihtiyacı değişmektedir. İnsülin direnci gelişebilmektedir ve hastanın diyabetik ketoasidoz veya ketozis gibi komplikasyonlardan korunması için kan glukoz düzeyinin hedef aralıkta tutulması amacıyla insülin dozunun daha yüksek dozlara çıkarılması gereklidir (Levitsky & Marks, 2026).

Çocuklarda aşağıdaki durumlar söz konusu ise komplikasyonlar için risk artmıştır:

Çocuğun <5 yaş olması, iki saatten uzun süredir kusuyor olması, çocuğun kafası karışık veya bitkin görünüyor olması, çocuk hiperventilasyon durumunda veya karın ağrısı yaşıyor ise, kan glukozu sürekli düşük (<70mg/dL) veya insülin dozunun devam ediyor olmasına rağmen sürekli yükseliyor olması, kan keton düzeyi yüksek olan veya devamlı hidrasyon ve insüline rağmen idrarda

keton yüksek olduğu durumlarda, hastanın evde bakımını zorlaştıran bir komorbiditesinin olduğu veya ailenin hastaya evde bakabilecek kaynağının olmadığı durumlarda hastanın mutlaka bir çocuk hastalıkları uzmanına getirilmesi önerilmektedir (Levitsky & Misra, 2026; Phelan vd., 2022).

Persistan hiperglisemik veya orta-şiddetli dereceli ketozisli (kan beta-hidroksibütirat değeri>1.5 mmol/L) hastalar acilen diyabet klinisyenlerine başvurmalı veya muhtemel diyabetik ketoasidoz durumu için değerlendirme ve acil bakım istemelidirler. Bu hastaların çoğu ketoz durumu çözülene kadar diyabet klinisyenleriyle iyi bir iletişim halinde oldukları sürece ev ortamında yönetilebilirler. Ancak beta-hidroksibütiratın değeri 5 mmol/L değerinin üzerine çıkarsa bu hastalar mutlaka tıbbi acil yardım almalıdır çünkü bu değerler diyabetik ketoasidoz açısından önem arz etmektedir (Tremblay vd., 2021).

Egzersiz durumunda, hipoglisemileri önlemek amacıyla insülin dozunda ayarlamalar çoğu zaman gerekmektedir (Levitsky & Marks, 2026). Tip 1 diyabetli çocuklar veya adolesanlar çeşitli egzersizlere bazı kısıtlamalar ve önemli bir yönetim ile hipoglisemi ve hiperglisemiden kaçınarak cesaretlendirilmeli ve yönlendirilmelidirler. Egzersize başlamadan önce hastanın kan glukoz değeri veya sensör glukoz ölçümü kontrol edilmelidir. Optimal hedef aralığı egzersiz öncesinde 90-270 mg/dL arasında olmalıdır. Bu hedef aralığında olan hastalar genelde karbonhidrat alımı ve insülin ayarlamaları ile beraber egzersize güvenle devam edebilmektedirler.

Son 24 saat içinde şiddetli bir hipoglisemi atağı geçirmiş olan bireylerde egzersiz kontrendikedir. Şiddetli hipoglisemi atağı, dış yardım gerektiren bilişsel bir bozukluğun meydana gelmesi veya glukoz seviyesinin <54 mg/dL olduğu durumlar için bahsedilebilir. Şiddetli olmayan hipoglisemi atakları (>54 mg/dL ve <70 mg/dL kan glukoz değerleri için) ise egzersiz öncesinde öncelikle tedavi edilmelidir ve dikkatlice yakın glukoz takibi gerektirmektedir.

Hiperglisemik hastalar (kan glukoz değeri >270 mg/dL) ise egzersize başlamadan önce mutlaka keton seviyelerini (özellikle beta-hidroksibütirat) kontrol ettirmelidir. Eğer ketonlar yükselmişse (beta-hidroksibütirat >1.5 mmol/L) veya şiddetli hiperglisemi (kan glukozu >350 mg/dL) varsa egzersiz kesinlikle kontrendikedir. Daha düşük derecedeki ketozis durumunda bireyler kan glukoz düzeyini doğrulatıp insülin takviyelerini alarak ve yakın takip edilerek orta derecede egzersizlerine devam edebilirler (Moser vd., 2020a, 2020b; Riddell, 2026).

Menstrüasyon döneminde, gözlemsel çalışmalar göstermiş ki bazı hastalar için menstrüel döngünün bazı evreleri için kan şekeri düzeyi değişkenlik göstermektedir. Çalışmaların küçük bir kısmı geç luteal fazda insülin ihtiyacının arttığını göstermiştir. Adet döngüsü sırasında bireysel olarak kişilerin glisemik seviyelerinin değişkenliğinin farkına varmaları hipo ve hiperglisemi durumlarını önceden tahmin etmelerine ve önlemelerine yardımcı olur (Goldner vd., 2004; Levitsky & Marks, 2026; Tatulashvili vd., 2022).

Tip 2 Diyabet Hastasında İnsülin Tedavisi

Çoğu tip 2 diyabetli bireyde herhangi bir kontrendikasyon yoksa başlangıç tedavisi metformin ile yapılmaktadır ancak bazı hastalar insülin kullanımına ihtiyaç duyabilmektedir.

Diyabet türünün ayırt edilmesinin zorluğu söz konusuysa örneğin tip 1 diyabet tip 2'ye göre açıkça başlangıç tedavisinde insüline ihtiyaç duymaktadır. Bu iki tip diyabetin ayırt edici özelliği sadece hasta yaşına göre yapılamaz. Tip 1 diyabet pik insidansını puberte yaşlarında gösterse dahi %40 oranda 30 yaş sonrasında da tanı alabilmektedir. Hastanın yaşı ne olursa olsun aşağıdaki maddeler altta yatan bir tip 1 diyabet varlığını gösterebilir (Fang vd., 2023; Thomas vd., 2018):

- Son zamanlarda belirlenmiş ve başka sebeplerle açıklanamayan kilo kaybı
- Poliüri ve polidipsi eşliğinde meydana gelen ani hiperglisemi atakları
- Orta veya şiddetli ketonüri varlığı. Diyabetik ketoasidoz altta yatan tip 1 diyabet hastalığını ve ömür boyu insülin ihtiyacını gösteren ilk belirtilerdendir (Fang vd., 2023).
- Ailede veya kendinde otoimmün hastalık öyküsünün bulunması ve tip 2 diyabet öyküsünün olmaması
- Aşırı kilo veya obezitenin olmaması

Bu belirtilerle gelen kişilere diyabet tipi belirlenene kadar mutlaka insülin tedavisi başlanmalı ve devam edilmelidir (Fang vd., 2023; Thomas vd., 2018).

Aşırı hiperglisemi; Tip 2 diyabet hastalarında şiddetli metabolik bozukluklar varsa insülin endike olabilmektedir. Aşırı hiperglisemi (Açlık glukozu >250 mg/dL, rastgele glukoz ölçümü >300 mg/dL, HbA1c düzeyi >%9) ile ketonüri veya kilo kaybı insülin eksikliğini gösterir ve hasta insülin tedavisinin başlanmasına teşvik edilmelidir (Wexler, 2026b).

Pankreatik yetersizlik; İnsülin; kistik fibrozis, kronik pankreatit veya pankreatektomi sonucu oluşan pankreatik yetmezliğe bağlı sekonder diyabette endikasyon göstermektedir (Freedman & Forsmark, 2026; Hameed & Robinson, 2026; Hart vd., 2016).

Oral ajanların kullanımına rağmen persistan hiperglisemi; Oral ajanlar beta hücre fonksiyonu düştükçe daha da etkisiz olmaktadırlar. Persistan hiperglisemisi olan hastalarda tedavi seçeneğimiz ikinci bir oral ajan veya enjektabl ajanlardan birini eklemek veya insülin monoterapisine geçmektir. Çoğu hastada insülin veya GLP-1 bazlı bir enjekte edilebilir ajan tercih edilmektedir. İnsülin her zaman katabolik diyabetli hastalarda (Poliüri, polidipsi, kilo kaybı) efektif bir kullanım sunmaktadır (Wexler, 2026c).

Bu durumlar haricinde gebelik ve laktasyon döneminde, infeksiyon, travma, cerrahi girişim vb. özel durumlarda, oral ajanlara yan etki veya alerji gelişmesi durumunda, akut metabolik dekompansasyon durumlarında oral ajanlar yerine insülin kullanımı endike olabilmektedir.

Hastaya bazı insülin başlama metodlarından biri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasından seçilecek olan yöntem

hastanın evdeki kan ölçüm sonuçlarına ve hastanın uygunluğuna, tedaviye olan istekliliğine göre seçilmelidir (Holman vd., 2007).

- Oral ilaç tedavisine NPH insülin eklenmesi: Hastanın sadece sabah açlık glisemik değerlerinin yüksek olduğu ve diğer değerlerin hedefte olduğu durumda tedaviye başka değişiklik yapılmaksızın sadece gece 22.30'da uygulanan NPH insülin eklenebilir. NPH insülin dozu genelde 4 IU olacak şekilde başlanır. Hastanın sabah açlık glukoz değerleri arka arkaya 3 veya 4 gün 100-140 mg/dL arasında gelinceye kadar NPH dozu 2-4 IU arttırılarak doğru doza ulaşılmış olunur (Holman vd., 2007).
- Oral insülin tedavisine uzun etkili (bazal) insülin eklenmesi: Hastanın gün boyu tüm tokluk 2. saat glisemik hedefleri doğru aralıkta ancak açlık glukoz değerleri veya tokluk glukoz değerleri hedef aralıktan yüksek ise hastanın diğer tedavileri değiştirilmeksizin tedavisine uzun etkili bazal bir insülin (glarjin veya detemir) eklenmelidir. Eğer hasta pioglitazon kullanıyorsa hastanın kalp yetersizliği bakımından incelenmesi önerilir. Pioglitazon ve insülinin beraber su tutucu etkilerinin olması kardiyak yetmezlik açısından risk varsa tehlike oluşturmaktadır bu sebeple pioglitazon ilacının kesilmesi önerilmektedir. Bazal etkili insülin daha önce de bahsettiğimiz şekilde doz hesaplaması yapılarak tedaviye başlanır ve düzeltici dozlar açısından hasta izlenir (Holman vd., 2007).

- Oral ajanlarla birlikte başlanan bazal insülin tedavisine ek olarak hızlı/kısa etkili insülin tedavisi eklenmesi: Günlük bazal insülin dozu 0.5-0.6 IU/kg'a ulaşmasına rağmen glisemik düzey kontrol edilemiyorsa veya 2. 3. saat tokluk glukoz değerlerinden bazıları hala hedef değerden yukarıdaysa tedaviye bir doz prandiyal (hızlı/kısa) etkili insülin (lispro, aspart, glulisin veya regüler insülin) eklenmesi önerilmektedir. Prandiyal insülin dozunun hangi öğün öncesine başlanacağı öğünler sonrası ölçülen 2. saat glukoz değeri en yüksek olan öğünün belirlenip ondan önce başlanması şeklinde planlanmalıdır. Bazı araştırmacılar ise hangisinin en yoğun beslenmenin yapıldığı öğünse onun öncesinde yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Günlük glisemi izleminde tüm öğünler sonrası 2. saat tokluk glukoz düzeyi yüksek ve tüm açlık glisemik düzeyler normal ise bazal-bolus insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Doz hesabı ve düzeltici insülin dozlaması daha önceki bölümlerde bahsedilmiştir (Holman vd., 2007).
- Oral ilaç tedavisine hazır karışım insülin (premiks insülin) tedavisinin eklenmesi: Karışım insülinler günde 2 kere uygulanarak hem prandiyal hem de açlık dönemlerindeki glisemi düzeylerini kontrol etmek amacıyla kullanılabilmektedirler. Sabah ve akşam öğünlerinden önce genelde iki kere kullanılması bir avantaj gibi gözükse de düzeltici doz hesabında karışımın içindeki her iki insülin dozunun beraber değişmesi günlük kullanım esnekliğini değiştirmektedir (Holman

vd., 2007). Tip 2 diyabet hastalarında karışım insülinin doz hesabı kiloya 0.3-0.5 IU ile günlük ihtiyacın hesaplanması ve bazı araştırmacılara göre çıkan sonucu iki eş parçaya bölüp yarısı sabah yarısı akşam yapılması veya bazı araştırmacılara göre de günlük dozun 2/3'ünü sabah ve 1/3'ünü akşam yapılacak şekilde ayarlanması şeklindedir. Doz hesabı yapıldıktan sonra düzeltici dozların hesabı ise glisemi izlemine göre yapılmalıdır (Evans vd., 2011).

İnsülin ve diğer glukoz düşürücü tedavilerin birlikte kullanılması glisemik hedefe ulaşırken daha az insülin tedavisi gerektirmesi ve kilo alımının daha az olması gibi başarıları beraberinde getirebilir (Hemmingsen vd., 2012).

Kombinasyon tedavisinde metformin genelde insülin ile beraber kullanılmaya devam edilir. Özellikle hastanın kardiyovasküler, böbrek veya kilo kaybının yararı için kullanılan bir GLP-1 bazlı tedavi veya sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri varsa bu ilaçlar da kombine tedavide tercih edilebilir. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri genelde prandiyal insülin ile kombine tedavi için uygun olmayıp kesilse de bazal insülin ile kombine olarak postprandiyal glukoz seviyelerini kontrol etmek için yardımcı olabilir. Ancak çoğu vakada DPP-4 inhibitörleri kombine tedavide tercih edilmemektedir. Sülfonilüreler, meglitinidler ve pioglitazon, genelde insülin tedavisi özellikle prandiyal insülin başlandığında yan etkiler ve görece azalan etkinlik nedeniyle azaltılır ve durdurulur. Fakat pioglitazon, metabolik sendrom ile

ilişkili steatohepatitis veya şiddetli insülin direnci durumlarında insülin ile kombine verilebilir (Davies vd., 2018).

İnsülinin monoterapi olarak tercih edilmesi seçilen ajana bağlı olarak kombine tedaviye göre daha ucuz olabilirken hipoglisemi ve kilo alımının artması gibi sonuçları da olabilir (Hemmingsen vd., 2012).

İnsülin Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

İnsülinler genel olarak subkutan (cilt altı) yol ile uygulanmaktadır. Ancak hızlı/kısa etkili insülinler intramusküler (im) veya intravenöz (iv) olarak da uygulanabilmektedir. Orta ve uzun etkili insülinler ise hiçbir şekilde iv verilmemelidir bu durum bir kontrendikasyon olarak görülmektedir. Ülkemizde bulunmayan ve dünyada da kısıtlı olarak bulunan diğer uygulama yöntemleri ise inhaler insülin, implante edilen insülin pompası veya intraperitoneal katetere bağlanan port vasıtasıyla peritoneal uygulama yöntemleridir.

Subkutan enjeksiyon yerine yanlışlıkla im olarak uygulanan insülinler beklenmedik insülin emilimine ve dolayısıyla kan glukoz seviyesini sık ve açıklanamayacak şekilde hipoglisemiye neden olur. Kas içine insülin uygulaması riski; genç ve zayıf bireylerde, enjeksiyon uzuvlara yapıldığında ve uzun iğne uçları kullanılınca artmaktadır.

İnsülin absorpsiyonu kişiden kişiye değişim gösterebilmektedir. Bunun sebebi insülinin insan veya hayvan kaynaklı olmasına bağlı değişim gösterip insan insülinleri hayvan insülinlerine kıyasla daha kısa etkilidir. Ortam ısısının daha sıcak

olması insülin absorpsiyonunun hızını arttırırken soğuk ortamda absorpsiyon hızı daha yavaştır. Enjeksiyon yerine göre de bazı farklılıklar mevcuttur. En hızlı emilim bölgesi abdomen olup sırayla kol, uyluk, kalça şeklinde emilim hızı en yavaş olana doğru ilerler. Egzersiz, sistemik ateş veya enjeksiyon bölgesine masaj yapılması emilim hızını arttırmaktadır.

İnsülinin saklama koşulları kullanımının etkili olması açısından önemlidir. Açılmamış insülin flakon ve kartuşları son kullanım tarihine kadar +2 ile +8 °C dereceler arasında saklanabilir. Açılmış kartuş ve flakonlar ise aşırı sıcak olmamak koşuluyla oda ısısında 30 güne kadar kullanılabilir. İnsülinin saklama koşulları bazı farklılıklar gösterse de ülkemizdeki hava şartları, daha önce soğuk zincire tam olarak uyulmamış olabileceği ve hastaların eğitim düzeyleri göz önünde bulundurularak +4 °C derecede saklanmaları daha güvenlidir. Orta/Uzun etkili veya karışım insülin preparatları açıldıktan 15 gün sonra biyolojik aktivitelerini hafifçe yitirmeye başlamaktadırlar. Bu sebeple hasta veya hastanın hastalığından kaynaklı bir değişim olmamasına rağmen glisemik kontrol bozulmaya başlarsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. (TEMD, 2026).

İnsülin Tedavisinin Komplikasyonları

İnsülin tedavisinin en sık görülen ve en önemli komplikasyonu hipoglisemidir. Sıkı glisemik kontrol ve uzun süreli diyabet hastası olmak ile ilişkilidir. Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülmektedir. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi alan bireylerde konvansiyonel tedavi alan bireylere göre hipoglisemi 3 kat daha fazla görülmüştür.

İnsülin analogları ile hipoglisemi riski insan kaynaklı insülinlere göre biraz daha düşüktür. Tip 1 diyabetli kişilerde hipoglisemi oranını azaltmak amacıyla insülin analogları ve inhaler insülinler insan insülinlerine tercih edilebilir.

Vücut ağırlığında artış insülin tedavisinin komplikasyonlarından bir diğeridir. İnsülin tedavisinin başlangıcındaki kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kilogram kadar artış beklenmektedir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının devamına sebep olabilir.

Masif hepatomegali, günümüzde nadir görülen ve glikoz depolarının dolmasına bağlı olarak gelişen bir diğer komplikasyondur.

Ödem, osmotik diürezin azalması ve sodyum tutulumuna bağlı olarak başlangıçta görülebilmektedir.

İnsülin tedavisinde enjeksiyon alanlarının doğru bir rotasyon yöntemiyle değiştirilmemesi ve uygulamanın sürekli aynı bölgeye yapılması sonucunda sıklıkla lipohipertrofi tablosu ortaya çıkar. Bu durum, birden fazla enjeksiyon noktasındaki insülinin adipojenik etkilerine yanıt olarak, deri altı yağ birikimi şeklinde gelişir. Lipohipertrofik dokular; genişliği birkaç santimetreye ulaşabilen, yumuşak ve düz bir şekilde yükselmiş alanlar olarak görünür. Bu yapıların varlığı; insülin emiliminin düzensizleşmesine, glisemik değişkenliğin artmasına ve açıklanamayan hipoglisemik atakların yaşanmasına sebep olabilir. Lipohipertrofiyi önlemek ve klinik takibini sağlamak için enjeksiyon bölgesi rotasyonu, bölgesel

inceleme ve eğitim ve izlem öğretilmeli ve hastaya teşvik edilmelidir.

Kanama, sızma ve ağrı oluşabilecek diğer komplikasyonlardandır. Enjeksiyonun kapiller damarların görülmediği bir yere uygulanmasıyla kanama önlenebilmektedir. Enjeksiyon sonrası iğnenin 5-10 saniye kadar cilt altında bekletilmesi veya uzun iğne kullanılması ile insülinin sızması azaltılabilir. Asit özellikli insülinler (örneğin glargin) ile enjeksiyon sırasında hafif ağrı oluşabilir ve önemsizdir.

Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski: Deneysel çalışmalar hiperinsülinemi-ateroskleroz arasında bir ilişkiye işaret etse de bu konudaki klinik kanıtlar henüz yeterli değildir. Aynı zamanda glargin insülin kullanımı ve malignite riskinde artış bildirilmiş ancak kanıtlanmamıştır. İnsülin anabolizan bir hormondur ve reseptörlerinin yapısı insülin benzeri büyüme hormonlarına (örneğin IGF-1) benzer. İnsülinin etki gücü reseptöre olan afinitesi ile doğru orantılıdır. Bazı güçlü insülinlerin, insülin ve IGF-1 reseptörlerine afinitesi yüksektir. Bu nedenle uzun yıllardır insülin kullanımı ile kanser riski arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Çoğu kısıtlı ve kesitsel çalışma nedeniyle bu konu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır ve tartışmalar sürmektedir. Ayrıca bu konuda yapılmış çok uzun süreli (>5 yıl) kullanıma dayalı klinik randomize çalışma bulunmamaktadır.

İmmunojenisite, günümüzde insan insülinleri ve analog insülinlerin kullanımına bağlı olarak alerji ve insülin antikorları gelişimi gibi sorunlar daha da azalmıştır (TEMD, 2026).

Kaynakça

Airey, C. M., Williams, D. R. R., Martin, P. G., Bennett, C. M. T., & Spoor, P. A. (2000). Hypoglycaemia induced by exogenous insulin: “Human” and animal insulin compared. *Diabetic Medicine*, *17*(6), 416–432. https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00304.x

American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *34*(Suppl. 1), S62–S69.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2026. *Diabetes Care*, *49*(Suppl. 1), S27–S49. https://doi.org/10.2337/dc26-S002

Atkinson, M. A., & Maclaren, N. K. (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, *331*(21), 1428–1436. https://doi.org/10.1056/NEJM199411243312107

Barnett, D. M., & Krall, L. P. (2005). The history of diabetes. C. R. Kahn, C. G. Weir, G. L. King, & A. J. Smith (Ed.), *Joslin's diabetes mellitus*, (14. bs., s. 1-15). Lippincott Williams & Wilkins.

Berger, W., Keller, U., Honegger, B., & Jaeggi, E. (1989). Warning symptoms of hypoglycaemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. *The Lancet*, *1*(8646), 1041–1044.

Binder, C., Lauritzen, T., Faber, O., & Pramming, S. (1984). Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care*, *7*(2), 188–199.

Brange, J., Owens, D. R., Kang, S., & Volund, A. (1990). Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care*, *13*(9), 923–954.

Chien, Y. W. (1996). Human insulin: Basic sciences to therapeutic uses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *22*(8), 753–789.

Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, *41*(12), 2669–2701. https://doi.org/10.2337/dci18-0033

Dimitriadis, G., & Gerich, J. (1985). Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *6*(4), 774–777.

Durnwald, C. (2026). Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and risk reduction. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-screening-diagnosis-and-risk-reduction

Evans, M., Schumm-Draeger, P. M., Vora, J., & King, A. B. (2011). A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: Improvements and limitations. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *13*(8), 677–684. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01402.x

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, *20*(7), 1183–1197.

Fang, M., Wang, D., Echouffo-Tcheugui, J. B., & Selvin, E. (2023). Age at diagnosis in U.S. adults with type 1 diabetes.

Annals of Internal Medicine, *176*(11), 1567–1568. https://doi.org/10.7326/M23-1707

Frank, E. (2026). *Karbonhidrat metabolizması patolojisi* (F. Berker, Çev.). Mazlum Kitabevi.

Freedman, S. D., & Forsmark, C. E. (2026). Chronic pancreatitis: Management. *UpToDate*. Erişim tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/chronic-pancreatitis-management

Goldner, W. S., Kraus, V. L., Sivitz, W. I., Hunter, S. K., & Dillon, J. S. (2004). Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *6*(4), 473–480. https://doi.org/10.1089/1520915041705875

Gough, S., & Narendran, P. (2010). Insulin and insulin treatment. R. Holt, C. Cockram, A. Flyvbjerg, & B. Goldstein (Ed.), *Textbook of diabetes*, (4. bs., s. 427–439). Blackwell Publishing.

Greenbaum, C. J., Lord, S., & Speake, C. (2026). Type 1 diabetes mellitus: Pathophysiology and etiology. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-pathophysiology-and-etiology

Hameed, S., & Robinson, P. D. (2026). Cystic fibrosis-related diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-related-diabetes-mellitus

Hart, P. A., Bellin, M. D., Andersen, D. K., Bradley, D., Cruz-Monserrate, Z., Forsmark, C. E., Goodarzi, M. O., Habtezion, A., Korc, M., Kudva, Y. C., Pandol, S. J., Yadav, D., Chari, S. T., & Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer

(CPDPC). (2016). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *1*(3), 226–237. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6

Heinemann, L. (1999). Hypoglycemia and insulin analogues: Is there a reduction in the incidence? *Journal of Diabetes and its Complications*, *13*(2), 105–114.

Heinemann, L., & Richter, B. (1993). Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care*, *16*(Suppl. 3), 90–100.

Hemmingsen, B., Christensen, L. L., Wetterslev, J., Vaag, A., Gluud, C., Lund, S. S., & Almdal, T. (2012). Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ (Clinical Research ed.)*, *344*, e1771. https://doi.org/10.1136/bmj.e1771

Hirsch, I. B. (2026a). General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 8 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus

Hirsch, I. B. (2026b). Continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump). *UpToDate*. Erişim tarihi: 8 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-insulin-pump

Holman, R. R., Thorne, K. I., Farmer, A. J., Davies, M. J., Keenan, J. F., Paul, S., & Levy, J. C. (2007). Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *357*(17), 1716–1730. https://doi.org/10.1056/NEJMoa075392

İmamoğlu, Ş., Satman, İ., Akalın, S., Salman, S., & Yılmaz, C. (Ed.). (2015). *Geçmişten geleceğe diabetes mellitus*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/books/documents/Gecmisten-Gelecege-Diabetes-mellitus.pdf

Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A., Greenbaum, C. J., Herold, K. C., Krischer, J. P., Lernmark, Å., Ratner, R. E., Rewers, M. J., Schatz, D. A., Skyler, J. S., Sosenko, J. M., & Ziegler, A. G. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, *38*(10), 1964–1974. https://doi.org/10.2337/dc15-1419

Inzucchi, S. E., & Lupsa, B. (2026). Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults

Jefferson, L. S. (1980). Lilly Lecture 1979: Role of insulin in the regulation of protein synthesis. *Diabetes*, *29*(6), 487–496. https://doi.org/10.2337/diab.29.6.487

Keller, U., Gerber, P. P., & Stauffacher, W. (1988). Fatty acid-independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans. *The American Journal of Physiology*, *254*(6 Pt 1), E694–E699. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1988.254.6.E694

Keller, U., Lustenberger, M., & Stauffacher, W. (1988). Effect of insulin on ketone body clearance studied by a ketone body "clamp" technique in normal man. *Diabetologia*, *31*(1), 24–29. https://doi.org/10.1007/BF00279128

Kido, Y., Nakae, J., & Accili, D. (2001). Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(3), 972–979. https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7306

Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, *32*(7), 1335–1343. https://doi.org/10.2337/dc09-9032

Labbé, M. (1920). *Le diabète sucré*. Masson Éditeurs.

Levitsky, L. L., & Marks, B. E. (2026). Type 1 diabetes in children and adolescents: Insulin therapy. *UpToDate*. Erişim tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-in-children-and-adolescents-insulin-therapy

Levitsky, L. L., & Misra, M. (2026). Type 1 diabetes mellitus in children: Management during illness, procedures, school, or travel. *UpToDate*. Erişim tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-in-children-management-during-illness-procedures-school-or-travel

Lteif, A. N., & Schwenk, W. F. (1999). Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *22*(1), 137–140. https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.137

Maassen, J. A., 't Hart, L. M., van Essen, E., Heine, R. J., Nijpels, G., Jahangir Tafrechi, R. S., Raap, A. K., Janssen, G. M. C., & Lemkes, H. H. P. J. (2004). Mitochondrial diabetes: Molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*, *53*(Suppl. 1), S103–S109. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s103

Mantzoros, C., & Serdy, S. (2026). Insulin action. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/insulin-action

McKeon, A., Robinson, M. T., McEvoy, K. M., Matsumoto, J. Y., Bower, J. H., Mandrekar, J., & Pittock, S. J. (2012). Stiff-man syndrome and variants: Clinical course, treatments, and outcomes. *Archives of Neurology*, *69*(2), 230–238.

Medvei, V. C. (1993). *The history of clinical endocrinology*. Parthenon Publishing Group.

Moser, O., Riddell, M. C., Eckstein, M. L., Adolfsson, P., Rabasa-Lhoret, R., van den Boom, L., Gillard, P., Nørgaard, K., Oliver, N. S., Zaharieva, D. P., Battelino, T., de Beaufort, C., Bergenstal, R. M., Buckingham, B., Cengiz, E., Deeb, A., Heise, T., Heller, S., Kowalski, A. J., … Mader, J. K. (2020a). Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: Position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia*, *63*(12), 2501–2520. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05263-9

Moser, O., Riddell, M. C., Eckstein, M. L., Adolfsson, P., Rabasa-Lhoret, R., van den Boom, L., Gillard, P., Nørgaard, K., Oliver, N. S., Zaharieva, D. P., Battelino, T., de Beaufort, C., Bergenstal, R. M., Buckingham, B., Cengiz, E., Deeb, A., Heise, T., Heller, S., Kowalski, A. J., … Mader, J. K. (2020b). Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: Position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatric Diabetes*, *21*(8), 1375–1393. https://doi.org/10.1111/pedi.13105

Nosek, L., Coester, H. V., Roepstorff, C., Thomsen, H. F., Kristensen, N. R., Haahr, H., & Heise, T. (2014). Glucose-

lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. *Clinical Drug Investigation*, *34*(9), 673–679. https://doi.org/10.1007/s40261-014-0218-x

Owens, D. R., Coates, P. A., Luzio, S. D., Tinbergen, J. P., & Kurzhals, R. (2000). Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*, *23*(6), 813–819. https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.813

Pessin, J. E., & Saltiel, A. R. (2000). Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, *106*(2), 165–169. https://doi.org/10.1172/JCI10582

Phelan, H., Hanas, R., Hofer, S. E., James, S., Landry, A., Lee, W., Wood, J. R., & Codner, E. (2022). Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, *23*(7), 912–925. https://doi.org/10.1111/pedi.13415

Previs, S. F., Withers, D. J., Ren, J. M., White, M. F., & Shulman, G. I. (2000). Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(50), 38990–38994. https://doi.org/10.1074/jbc.M006490200

Raskin, P., Allen, E., Hollander, P., Lewin, A., Gabbay, R. A., Hu, P., Bode, B. W., & Garber, A. J. (2005). Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, *28*(2), 260–265. https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.260

Reuting, R. E. (1950). Progress notes on fifty diabetic patients followed 25 or more years. *Archives of Internal Medicine*, *86*(6), 891–897.

Riddell, M. C. (2026). Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: Management of exercise. *UpToDate*. Erişim

tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents-management-of-exercise

Robertson, R. P., & Udler, M. S. (2026). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus

Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Lernmark, Å., Metzger, B. E., Nathan, D. M., & Kirkman, M. S. (2023). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *46*(10), e151–e199. https://doi.org/10.2337/dci23-0036

Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: Unravelling the mechanism. *The Lancet*, *375*(9733), 2267–2277. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4

Selvin, E., Wang, D., Matsushita, K., Grams, M. E., & Coresh, J. (2018). Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: A prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, *169*(3), 156–164. https://doi.org/10.7326/M18-0091

Tatulashvili, S., Baptiste Julla, J., Sritharan, N., Rezgani, I., Levy, V., Bihan, H., Riveline, J. P., & Cosson, E. (2022). Ambulatory glucose profile according to different phases of the menstrual cycle in women living with type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *107*(10), 2793–2800. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac443

Thomas, N. J., Jones, S. E., Weedon, M. N., Shields, B. M., Oram, R. A., & Hattersley, A. T. (2018). Frequency and phenotype

of type 1 diabetes in the first six decades of life: A cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, *6*(2), 122–129. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5

Tremblay, E. S., Millington, K., Monuteaux, M. C., Bachur, R. G., & Wolfsdorf, J. I. (2021). Plasma β-hydroxybutyrate for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in the emergency department. *Pediatric Emergency Care*, *37*(12), e1345–e1350. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002035

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2026). *Diabetes mellitus tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2026*. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2026.pdf

Wexler, D. J. (2026a). Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 8 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus

Wexler, D. J. (2026b). Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 7 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus

Wexler, D. J. (2026c). Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Erişim tarihi: 9 Ekim 2026, https://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus

World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus*.

BÖLÜM 2

ERİŞKİNDE ÇÖLYAK HASTALIĞI: TANI, TEDAVİ VE İZLEMDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Nejla Küçük[1]

Giriş

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten proteinlerinin alınmasıyla tetiklenen, başta ince barsak olmak üzere birçok organı etkileyebilen, kronik ve immün aracılı sistemik bir hastalıktır (Ludvigsson & ark., 2013, s. 43). Hastalığın temel histopatolojik özelliği, glutensiz diyetle düzelen villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışıyla karakterize enteropatidir (Green & Cellier, 2007, s. 1731). Uzun yıllar boyunca ishal ve büyüme geriliğiyle seyreden bir çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde her yaşta ortaya çıkabilen, sıklıkla atipik ya da sessiz seyreden ve tanısı çoğu zaman yıllarca gecikebilen bir hastalık olduğu bilinmektedir (Catassi & ark., 2022, s. 2413; Lebwohl & ark., 2018, s. 70).

Serolojik testlerin yaygınlaşması, biyopsisiz tanı yaklaşımlarının gündeme gelmesi, glutensiz diyete uyumun değerlendirilmesinde yeni araçların geliştirilmesi ve diyet dışı tedavi

[1] Dr, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, ORCID: 0000-0002-0324-4559

seçeneklerine yönelik klinik çalışmaların hız kazanması, son on yılda çölyak hastalığına bakışı önemli ölçüde değiştirmiştir (Kivelä & ark., 2021, s. 181; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Bu bölümde erişkin çölyak hastalığının epidemiyolojisi, patogenezi, klinik görünümü, tanısı, tedavisi, izlemi ve komplikasyonları güncel kılavuzlar ışığında ele alınmaktadır.

Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı dünyada en sık görülen besin ilişkili immün aracılı hastalıklardan biridir. Kıtalar arası verileri bir araya getiren meta-analizde serolojik olarak saptanan küresel prevalans %1,4, biyopsiyle doğrulanmış prevalans ise %0,7 olarak bildirilmiştir (Singh & ark., 2018, s. 823). Aynı çalışmada hastalığın kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu ve çocuklarda erişkinlere kıyasla daha yüksek prevalans saptandığı gösterilmiştir. Prevalans, Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güney Asya başta olmak üzere buğday tüketiminin yaygın olduğu ve HLA-DQ2/DQ8 sıklığının yüksek olduğu bölgelerde belirgin olarak artmaktadır (Lindfors & ark., 2019, s. 3).

Türkiye'de sağlıklı okul çocuklarında yapılan geniş ölçekli bir tarama çalışmasında, biyopsiyle doğrulanmış çölyak hastalığı prevalansının Batı toplumlarında bildirilen oranlarla benzer düzeyde olduğu saptanmıştır (Dalgic & ark., 2011, s. 1512). Diyetle yüksek miktarda buğday tüketilen ülkemizde hastaların önemli bir kısmının tanı almamış olması olasıdır. Tanı konan her hastaya karşılık birçok hastanın tanısız kaldığı "buzdağı" modeli, klinik şüphe eşiğinin düşük tutulması gerekliliğini vurgulamaktadır (Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021, s. 63).

Patogenez

Çölyak hastalığı, çevresel tetikleyici (gluten), genetik yatkınlık ve immün yanıt arasındaki etkileşim sonucunda gelişir. Glutenin alkolde çözünen fraksiyonu olan gliadin ile arpa ve

çavdardaki benzer prolaminler, yüksek prolin ve glutamin içerikleri nedeniyle gastrointestinal proteazlar tarafından tam olarak yıkılamaz ve immünojenik peptitler halinde ince barsak mukozasına ulaşır (Green & Cellier, 2007, s. 1731). Bu peptitler lamina propriada doku transglutaminazı (TG2) tarafından deamide edilerek negatif yüklü hale gelir ve antijen sunan hücrelerdeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine yüksek afiniteyle bağlanır (Lindfors & ark., 2019, s. 3).

Hastaların yaklaşık %90'ı HLA-DQ2.5, geri kalanların büyük kısmı HLA-DQ8 veya DQ2.2 taşır. Ancak bu haplotipler genel toplumun yaklaşık üçte birinde bulunduğundan hastalık için gerekli fakat yeterli değildir (Catassi & ark., 2022, s. 2413). Gluten spesifik CD4+ T hücreleri proinflamatuvar sitokinler (özellikle interferon-gama) salgılayarak B hücrelerinin TG2'ye ve deamide gliadin peptitlerine karşı antikor üretimini uyarır. Eş zamanlı olarak epitelde artan interlökin-15, intraepitelyal sitotoksik lenfositleri aktive ederek enterosit hasarına ve sonuçta villöz atrofiye yol açar (Lindfors & ark., 2019, s. 3). Bebeklik döneminde gluten ile tanışma zamanı, enfeksiyonlar ve barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin de hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Catassi & ark., 2022, s. 2413).

Klinik Bulgular

Çölyak hastalığının klinik görünümü oldukça geniş bir yelpazeye yayılır. Oslo tanımlarına göre ishal, steatore, kilo kaybı ve malabsorpsiyon bulgularıyla seyreden tablo klasik çölyak hastalığı; malabsorpsiyon bulguları olmaksızın başka gastrointestinal ya da barsak dışı belirtilerle ortaya çıkan tablo klasik olmayan çölyak hastalığı olarak adlandırılır (Ludvigsson & ark., 2013, s. 43). Belirtisi olmayan ancak tarama ile saptanan hastalar subklinik ya da asemptomatik çölyak hastalığı olarak tanımlanırken, serolojisi pozitif olduğu halde ince barsak mukozası normal olan bireyler

potansiyel çölyak hastalığı kapsamında değerlendirilir (Ludvigsson & ark., 2013, s. 43).

Erişkinlerde klasik malabsorpsiyon tablosu giderek daha az görülmekte, hastalar daha çok şişkinlik, karın ağrısı, dispepsi, kabızlık ya da irritabl barsak sendromunu düşündüren yakınmalarla başvurmaktadır (Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021, s. 63). Barsak dışı bulgular arasında en sık görüleni açıklanamayan demir eksikliği anemisidir. Bunun yanı sıra osteopeni ve osteoporoz, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, kronik yorgunluk, periferik nöropati ve gluten ataksisi, diş minesi defektleri, aftöz stomatit, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilir (Caio & ark., 2019, s. 142; Lebwohl & ark., 2018, s. 70). Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığının deri bulgusu olarak kabul edilir ve tanısı deri biyopsisinde granüler IgA birikiminin gösterilmesiyle konur (Al-Toma & ark., 2019, s. 583).

Çölyak hastalığı açısından yüksek risk taşıyan ve semptom olmasa da serolojik tarama önerilen başlıca gruplar şunlardır (Al-Toma & ark., 2019, s. 583; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59):

- Çölyak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabaları
- Tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalığı olanlar
- Down, Turner ve Williams sendromu olanlar
- Selektif IgA eksikliği olanlar
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi, erken başlangıçlı osteoporoz veya açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit ve mikroskopik kolit tanısı olanlar

Tanı

Çölyak hastalığının tanısı, gluten içeren diyet altındaki hastada serolojik testlerin ve duodenum biyopsisi bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanır. Tanısal testler başlamadan önce hastanın glutensiz diyete geçmemiş olması büyük önem taşır; çünkü diyet başlandıktan sonra hem serolojik testler hem de histopatolojik bulgular hızla normale dönebilir ve tanı olanağı ortadan kalkabilir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59).

Serolojik Testler

Başlangıç tarama testi olarak, total serum IgA düzeyiyle birlikte doku transglutaminaz IgA antikoru (tTG-IgA) önerilmektedir. tTG-IgA yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, ucuz ve standardize edilebilir bir testtir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Endomisyum antikoru (EMA-IgA) özgüllüğü en yüksek test olmakla birlikte, immünofloresan yöntemle değerlendirildiğinden gözlemciye bağımlıdır ve daha pahalıdır. Bu nedenle genellikle doğrulama testi olarak kullanılır (Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021, s. 63).

Selektif IgA eksikliği çölyak hastalarında genel topluma göre belirgin olarak daha sık görüldüğünden total IgA düzeyinin mutlaka bilinmesi gerekir. IgA eksikliği olan hastalarda deamide gliadin peptit IgG (DGP-IgG) veya tTG-IgG gibi IgG temelli testler kullanılmalıdır (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Doğal gliadin antikorları düşük tanısal doğrulukları nedeniyle artık önerilmemektedir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583).

Histopatoloji

Erişkinlerde tanının doğrulanmasında altın standart, gluten içeren diyet altında yapılan üst gastrointestinal endoskopi sırasında alınan duodenum biyopsileridir. Lezyonların yamalı dağılım gösterebilmesi nedeniyle distal duodenumdan en az dört ve

bulbustan bir ya da iki biyopsi alınması önerilmektedir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Biyopsilerin iyi yönlendirilmiş olması, villus ve kriptlerin doğru değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Histopatolojik bulgular, Marsh sınıflamasının Oberhuber tarafından değiştirilmiş hali olan Marsh-Oberhuber sınıflamasıyla raporlanmaktadır (Tablo 1) (Marsh, 1992, s. 330; Oberhuber & ark., 1999, s. 1185). İntraepitelyal lenfosit artışı tek başına çölyak hastalığına özgü değildir; enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve diğer immün aracılı hastalıklarda da görülebilir. Bu nedenle Marsh 1 ve 2 lezyonların yorumlanmasında serolojik ve klinik bulgularla birlikte değerlendirme gereklidir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583).

Tablo 1. Marsh-Oberhuber Histopatolojik Sınıflaması

Tip	**İEL artışı**	**Kript hiperplazisi**	**Villus yapısı**
Tip 0 (normal)	Yok	Yok	Normal
Tip 1 (infiltratif)	Var	Yok	Normal
Tip 2 (hiperplastik)	Var	Var	Normal
Tip 3a	Var	Var	Hafif (parsiyel) villöz atrofi
Tip 3b	Var	Var	Belirgin (subtotal) villöz atrofi
Tip 3c	Var	Var	Total villöz atrofi

İEL: İntraepitelyal lenfosit. Kaynak: Marsh (1992, s. 330) ve Oberhuber & ark. (1999, s. 1185) çalışmalarından uyarlanmıştır.

Biyopsisiz Tanı Yaklaşımı

Çocuklarda tTG-IgA düzeyinin üst sınırın en az 10 katı olması ve ayrı bir kan örneğinde EMA-IgA pozitifliğinin gösterilmesi durumunda biyopsi yapılmadan tanı konabilmektedir. Erişkinlerde de yüksek tTG-IgA değerlerinin villöz atrofiyi yüksek olasılıkla öngördüğü gösterilmiştir (Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021,

s. 63). Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ACG) 2023 kılavuzu, endoskopi yapılmasını istemeyen ya da yapılamayan seçilmiş erişkin hastalarda tTG-IgA düzeyinin üst sınırın 10 katı veya üzerinde olmasının tanı için makul ölçüde doğru olduğunu belirtmektedir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Bununla birlikte, erişkinlerde endoskopi aynı zamanda eşlik eden patolojilerin dışlanmasına olanak sağladığından, biyopsi tanının doğrulanmasında standart yaklaşım olmayı sürdürmektedir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583).

HLA Tiplendirmesi ve Gluten Yükleme

HLA-DQ2/DQ8 tiplendirmesinin negatif öngörü değeri çok yüksektir; her iki haplotipin de yokluğu çölyak hastalığını büyük olasılıkla dışlar. Pozitif sonuç ise tanı koydurucu değildir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). HLA tiplendirmesi özellikle tanı konmadan glutensiz diyete başlamış hastalarda, serolojik ve histolojik bulguların uyumsuz olduğu durumlarda ve risk gruplarında gereksiz izlemden kaçınmak amacıyla kullanılabilir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583).

Tanı konmadan glutensiz diyete başlamış ve HLA-DQ2/DQ8 pozitif olan hastalarda gluten yükleme testi gerekebilir. Bu yaklaşımda genellikle günde en az 3 g gluten (yaklaşık bir ila iki dilim ekmek) en az iki hafta süreyle verilir; serolojik testler ve biyopsi bu dönemin sonunda ya da hasta tolere edebiliyorsa yükleme süresi altı ila sekiz haftaya uzatılarak değerlendirilir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59).

Ayırıcı Tanı

Seronegatif villöz atrofi saptanan hastalarda öncelikle IgA eksikliği ve glutensiz diyete başlanmış olması dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda olmesartan ve diğer anjiyotensin reseptör blokerleri, mikofenolat mofetil gibi ilaçlar; giardiyazis, tropikal sprue, Whipple hastalığı ve insan immün yetmezlik virüsü enteropatisi gibi enfeksiyöz nedenler; yaygın değişken immün yetmezlik, otoimmün

enteropati, Crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit ve ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (Lebwohl & ark., 2018, s. 70; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Bu hastalarda HLA tiplendirmesi ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir.

Tedavi

Glutensiz Diyet

Çölyak hastalığının bugün için tek etkin ve kanıtlanmış tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyettir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Diyetten buğday, arpa, çavdar ve bunların melezleri ile bu tahıllardan elde edilen tüm ürünler çıkarılmalıdır. Uluslararası standartlara göre "glutensiz" ibaresi taşıyan ürünlerde gluten miktarı 20 ppm'in altında olmalıdır (Al-Toma & ark., 2019, s. 583). Gluten içermeyen yulaf hastaların büyük çoğunluğu tarafından tolere edilir ve diyetin besin değeri ile sürdürülebilirliğini artırabilir. Ancak yulafın üretim ve işleme sırasında buğdayla kontamine olabileceği unutulmamalı, yalnızca glutensiz olarak etiketlenmiş yulaf tercih edilmelidir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59).

Glutensiz diyet, sosyal yaşamı kısıtlayan, maliyeti yüksek ve sürekli dikkat gerektiren bir tedavidir. Bu nedenle tanı konduktan sonra hastanın çölyak hastalığı konusunda deneyimli bir diyetisyene yönlendirilmesi tüm kılavuzlarda önerilmektedir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Glutensiz ürünlerin lif, demir, folat ve B grubu vitaminleri açısından fakir, buna karşın yağ ve şeker içeriği açısından zengin olabileceği göz önüne alınmalı ve hastalar dengeli beslenme konusunda bilgilendirilmelidir (Catassi & ark., 2022, s. 2413). Hasta dernekleri ve destek grupları diyete uyumu artırmada yardımcı olabilir.

Eşlik Eden Eksikliklerin Yönetimi

Tanı anında hastalarda tam kan sayımı, demir, ferritin, folat, B12 vitamini, D vitamini, kalsiyum, alkalen fosfataz, karaciğer enzimleri ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583; Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Saptanan eksiklikler uygun şekilde yerine konmalıdır. Erişkin hastalarda kemik mineral yoğunluğunun dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi ile değerlendirilmesi, özellikle uzun süreli tanı gecikmesi ya da malabsorpsiyon bulguları olanlarda önerilir (Al-Toma & ark., 2019, s. 583). Çölyak hastalığında görülebilen fonksiyonel hiposplenizm nedeniyle kapsüllü bakterilere karşı, özellikle pnömokok aşılaması önerilmektedir (Lebwohl & ark., 2018, s. 70).

İzlem

Çölyak hastalarının izlemi; semptomların, diyete uyumun, serolojik yanıtın, beslenme durumunun ve olası komplikasyonların düzenli değerlendirilmesini amaçlar. İzlem genellikle tanıdan sonraki ilk yıl içinde birkaç kez, sonrasında stabil hastalarda yılda bir kez yapılır (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59).

Diyete uyumun değerlendirilmesinde en değerli araç deneyimli bir diyetisyen tarafından yapılan ayrıntılı görüşmedir. Klinik uygulamada kolayca kullanılabilen Biagi skoru, dört basit sorudan oluşan ve diyete uyumu derecelendiren pratik bir ölçektir (Biagi & ark., 2009, s. 882). tTG-IgA düzeylerinin glutensiz diyetle genellikle 6-12 ay içinde normale dönmesi beklenir; ancak serolojik testlerin küçük ve aralıklı gluten maruziyetlerini saptama duyarlılığı düşüktür ve antikorların negatifleşmesi mukozal iyileşmeyi göstermez (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59). Dışkı ve idrarda gluten immünojenik peptitlerinin ölçülmesi, son dönemde gizli gluten maruziyetini göstermede yardımcı yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (Catassi & ark., 2022, s. 2413).

Erişkinlerde mukozal iyileşme çocuklara göre daha yavaş ve daha az oranda gerçekleşir. ACG kılavuzu, klinik ve serolojik yanıtı

iyi olan asemptomatik hastalarda rutin kontrol biyopsisini önermemekte; ancak yanıtsız hastalarda, semptomların devam ettiği ya da yeniden ortaya çıktığı durumlarda kontrol endoskopisinin yapılmasını önermektedir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59).

Yanıtsız ve Refrakter Çölyak Hastalığı

Glutensiz diyete rağmen 6-12 ay sonunda semptomları, serolojik veya histolojik bulguları devam eden ya da yeniden ortaya çıkan hastalar yanıtsız çölyak hastalığı olarak tanımlanır. Bu durumun en sık nedeni bilinçli ya da bilinçsiz gluten maruziyetidir. Diğer nedenler arasında irritabl barsak sendromu, laktoz intoleransı, mikroskopik kolit, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması, pankreas ekzokrin yetmezliği ve refrakter çölyak hastalığı yer alır (Leffler & ark., 2007, s. 445). Bu nedenle yanıtsız hastada ilk adım, tanının doğruluğunun gözden geçirilmesi ve diyete uyumun bir diyetisyen tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilmesidir.

Refrakter çölyak hastalığı, en az 12 ay süreyle uygulanan sıkı glutensiz diyete karşın persistan veya tekrarlayan malabsorpsiyon semptomları ve villöz atrofinin varlığı, diğer nedenlerin dışlanmasıyla tanımlanır (Rubio-Tapia & Murray, 2010, s. 547). İntraepitelyal lenfositlerin fenotipine göre iki tipe ayrılır. Tip 1 refrakter çölyak hastalığında intraepitelyal lenfositler normal fenotiptedir ve prognoz görece iyidir. Tip 2'de ise yüzey CD3 ve CD8 ekspresyonunu kaybetmiş, sitoplazmik CD3 taşıyan anormal ve sıklıkla klonal intraepitelyal lenfosit popülasyonu bulunur. Tip 2 refrakter çölyak hastalığı, enteropati ilişkili T hücreli lenfomaya ilerleme riski yüksek olan, prelenfomatöz bir durum olarak kabul edilir (Rubio-Tapia & Murray, 2010, s. 547). Tedavide tip 1 hastalarda başta budesonid olmak üzere kortikosteroidler kullanılırken, tip 2 hastalarda kortikosteroidlere ek olarak kladribin gibi immünsüpresif ajanlar ve seçilmiş olgularda otolog kök hücre

nakli gündeme gelmektedir (Rubio-Tapia & ark., 2023, s. 59; Rubio-Tapia & Murray, 2010, s. 547).

Komplikasyonlar ve Prognoz

Tanı almamış ya da tedavi edilmemiş çölyak hastalığı; osteoporoz ve kırıklar, anemi, infertilite ve olumsuz gebelik sonuçları, diğer otoimmün hastalıklar, hiposplenizm ve malignitelerle ilişkilidir (Lebwohl & ark., 2018, s. 70). Malign komplikasyonlar arasında enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, ince barsak adenokarsinomu ve non-Hodgkin lenfoma yer almaktadır. Bu risklerin önemli bir bölümünün sıkı glutensiz diyetle azaldığı düşünülmektedir (Catassi & ark., 2022, s. 2413).

İsveç'te biyopsiyle doğrulanmış yaklaşık 50.000 çölyak hastasını içeren geniş kohort çalışmasında, çölyak hastalığının genel toplumla karşılaştırıldığında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir mortalite artışıyla ilişkili olduğu ve bu artışın en belirgin olarak kardiyovasküler hastalık, malignite ve solunum yolu hastalıklarından kaynaklandığı gösterilmiştir (Lebwohl & ark., 2020, s. 1277). Bu bulgular, erken tanı ve uzun süreli düzenli izlemin önemini desteklemektedir.

Yeni Tedavi Yaklaşımları

Glutensiz diyetin zorlukları ve hastaların önemli bir kısmında diyet altında dahi devam eden mukozal hasar, diyet dışı tedavi arayışlarını hızlandırmıştır. Geliştirilme aşamasındaki yaklaşımlar arasında glutenin barsak lümeninde parçalanmasını sağlayan oral enzimler (glutenazlar), glutenin emilimini engelleyen polimerler, sıkı bağlantı geçirgenliğini düzenleyen ajanlar, doku transglutaminaz inhibitörleri, interlökin-15 ve diğer sitokin yolaklarını hedefleyen biyolojik ajanlar ile glutene karşı immün toleransın yeniden oluşturulmasını amaçlayan tedaviler bulunmaktadır (Kivelä & ark., 2021, s. 181).

Bu ajanların önemli bir kısmı faz 2 klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Ancak günümüzde hiçbiri glutensiz diyetin yerini alabilecek düzeyde etkinlik kanıtına sahip değildir. Yakın gelecekte bu tedavilerin, glutensiz diyete ek olarak gizli gluten maruziyetinden korunma ya da refrakter hastalığın tedavisi amacıyla kullanılması beklenmektedir (Catassi & ark., 2022, s. 2413; Kivelä & ark., 2021, s. 181).

Sonuç

Çölyak hastalığı, toplumda sanıldığından çok daha sık görülen, klinik olarak geniş bir yelpazede ortaya çıkabilen ve tanısı sıklıkla geciken sistemik bir hastalıktır. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz, transaminaz yüksekliği ve irritabl barsak sendromu benzeri yakınmalarla başvuran hastalarda ve risk gruplarında klinik şüphe eşiği düşük tutulmalıdır. Tanı, gluten içeren diyet altında total IgA ile birlikte tTG-IgA testi ve duodenum biyopsisine dayanmaktadır; seçilmiş erişkinlerde biyopsisiz tanı seçeneği tartışılmaktadır. Ömür boyu sıkı glutensiz diyet tek etkin tedavi olmayı sürdürmekte, diyetisyen desteği ve düzenli izlem tedavi başarısının temelini oluşturmaktadır. Yanıtsız hastalarda sistematik bir yaklaşımla gizli gluten maruziyeti ve diğer nedenler araştırılmalı, refrakter hastalık ve komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Diyet dışı tedavilere yönelik çalışmalar, gelecekte çölyak hastalarının yaşam kalitesini artırma potansiyeli taşımaktadır.

Kaynakça

Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal, 7*(5), 583–613. https://doi.org/10.1177/2050640619844125

Biagi, F., Andrealli, A., Bianchi, P. I., Marchese, A., Klersy, C., & Corazza, G. R. (2009). A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *British Journal of Nutrition, 102*(6), 882–887. https://doi.org/10.1017/S0007114509301579

Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Medicine, 17*(1), Article 142. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z

Catassi, C., Verdu, E. F., Bai, J. C., & Lionetti, E. (2022). Coeliac disease. *The Lancet, 399*(10344), 2413–2426. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2

Dalgic, B., Sari, S., Basturk, B., Ensari, A., Egritas, O., Bukulmez, A., & Baris, Z. (2011). Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *American Journal of Gastroenterology, 106*(8), 1512–1517. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.183

Green, P. H. R., & Cellier, C. (2007). Celiac disease. *New England Journal of Medicine, 357*(17), 1731–1743. https://doi.org/10.1056/NEJMra071600

Kivelä, L., Caminero, A., Leffler, D. A., Pinto-Sanchez, M. I., Tye-Din, J. A., & Lindfors, K. (2021). Current and emerging

therapies for coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18*(3), 181–195. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00378-1

Lebwohl, B., Green, P. H. R., Söderling, J., Roelstraete, B., & Ludvigsson, J. F. (2020). Association between celiac disease and mortality risk in a Swedish population. *JAMA, 323*(13), 1277–1285. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1943

Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology, 160*(1), 63–75. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098

Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *The Lancet, 391*(10115), 70–81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8

Leffler, D. A., Dennis, M., Hyett, B., Kelly, E., Schuppan, D., & Kelly, C. P. (2007). Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 5*(4), 445–450. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006

Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., & Kaukinen, K. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers, 5*(1), Article 3. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z

Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C. P., Leonard, J. N., Lundin, K. E. A., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F., & Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut, 62*(1), 43–52. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346

Marsh, M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology, 102*(1), 330–354. https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91819-P

Oberhuber, G., Granditsch, G., & Vogelsang, H. (1999). The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 11*(10), 1185–1194. https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019

Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Semrad, C., Kelly, C. P., Greer, K. B., Limketkai, B. N., & Lebwohl, B. (2023). American College of Gastroenterology guidelines update: Diagnosis and management of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology, 118*(1), 59–76. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075

Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2010). Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut, 59*(4), 547–557. https://doi.org/10.1136/gut.2009.195131

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 16*(6), 823–836.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037

BÖLÜM 3

POLİFARMASİ

FATİH ESKİN

Giriş

Modern tıp uygulamaları ve halk sağlığı hizmetlerinin gelişmesi ile birlikte insanların yaşam süresi uzamıştır. İnsanların daha uzun süre yaşaması sonucunda yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkma potansiyeli olan birçok kronik rahatsızlığın da yaygınlığında dramatik artışlar olmuştur. Bu demografik dönüşüm, özellikle geriatrik popülasyonda birden fazla kronik hastalığın eşzamanlı olarak yönetilmesi ile ilgili çeşitli zorlukları da beraberinde getirmiştir. Gelinen bu durum, ‘polifarmasi’ kavramını modern sağlık hizmetlerinin en kritik ve önemli meselelerinden biri haline getirmiştir. 'polifarmasi' terimi, ilk olarak yaklaşık bir buçuk asır önce, birden fazla ilacın kullanımını ve fazla ilaç kullanımına bağlı klinik problemleri ifade etmek amacıyla kullanılmıştır **(Varghese & Patel, 2024).** Zaman içerisinde polifarmasi terimi, sadece ilaç sayısını değil, 'gereksiz ilaç kullanımı' veya 'endikasyonu olmaksızın ilaç tedavisi uygulanması' gibi klinik olarak rasyonel olmayan bazı durumları da kapsayacak şekilde tanımlanmaya başlanmıştır **(Varghese & Patel, 2024).**

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Polifarmasi Tanımları

Sayısal Tanımlar

Tıbbi literatürde polifarmasiyi tanımlamak için kullanılan kriterler oldukça çeşitlilik göstermektedir. Klinik kılavuzlar, reçete kayıtları ve yönetsel veri tabanlarında polifarmasinin sayısal sınırlarını belirlemek için farklı eşik değerleri kullanılmaktadır. Yapılan kapsamlı bir sistematik derleme çalışmasında, literatürde polifarmasiyi tanımlamak üzere geliştirilmiş tam 124 farklı sayısal ve niteliksel kriter tespit edilmiştir. Bu farklı tanımlamalar arasında en yaygın ve genel olarak kabul gören sayısal tanımlama; hastanın aynı anda '5 veya daha fazla ilacı düzenli olarak kullanması' durumudur (**Delara ve ark., 2022; Varghese & Patel, 2024**). İncelenen çalışmaların 52 tanesinde polifarmasiyi tanımlamak için en az 5 ilaç eşiği kullanılırken, 39 çalışmada ise en az 2 ilaç eşiği tercih edilmiştir **(Delara ve ark., 2022).** Ancak 5 ilaç kriteri, hasta güvenliği ve olumsuz klinik sonuçların saptanması açısından gerçekçi bir sayısal eşik değer olarak kabul edilmektedir **(Delara ve ark., 2022; Tian ve ark., 2026).**

Aşırı Polifarmasi (Hyperpolypharmacy)

Polifarmasinin sayısal sınırlarının ötesinde, klinik risklerin katlanarak arttığı daha ağır bir ilaç yükünü tanımlamak amacıyla 'aşırı polifarmasi' (hyperpolypharmacy veya excessive polypharmacy) terimi geliştirilmiştir. Genellikle eşzamanlı olarak 10 veya daha fazla ilacın düzenli olarak kullanılması durumu ‘aşırı polifarmasi’ olarak adlandırılmaktadır **(Tian ve ark., 2026; StatPearls).** Aşırı polifarmasi, özellikle ileri yaştaki, çoklu kronik hastalığa ve kırılganlık tablosuna sahip geriatrik hastalarda, ciddi yan etkilere, kognitif gerilemeye, düşmelere ve yüksek mortalite oranlarına yol açan bağımsız bir risk faktörü olarak nitelendirilmştir **(Tian ve ark., 2026).**

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Niteliksel Tanımlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), polifarmasi tanımının yalnızca sayısal bir eşikle sınırlandırılmaması gerektiğini, kanıta dayalı tıp uygulamaları ve ilaçların klinik uygunluğuna göre yapılması gerektiğini savunmaktadır **(Varghese & Patel, 2024).** Klinik pratikte hastanın kullandığı ilaçların niteliksel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda polifarmasi için iki temel sınıflandırma yapılmaktadır **(StatPearls; McGrory & Elnaem, 2025).**

- **Uygun (Appropriate) polifarmasi**

Çoklu kronik hastalığı olan hastalarda, güncel ve kanıta dayalı klinik kılavuzlara tam uyumlu olarak, her bir ilacın net bir klinik endikasyonunun olduğu, hastanın bireysel tedavi hedefleri ve yaşam öncelikleri ile uyumlu, güvenli ve etkili bir şekilde birden fazla ilacın bir arada kullanılmasıdır **(Varghese & Patel, 2024; McGrory &Elnaem, 2025).** Örneğin, koroner arter hastalığı olan bir hastada asetil salisilik asit, statin, beta-blokör ve angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörünün eşzamanlı kullanımı klinik olarak rasyonel ve gerekli bir 'uygun polifarmasi' örneğidir **(Therapeutics Letter, 2022).**

- **Uygunsuz (Inappropriate) / Problematik polifarmasi**

Klinik bir endikasyonu olmayan, etkililiği zayıf veya kanıtlanmamış, potansiyel zararları klinik faydalarından çok daha fazla olan veya hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırarak yaşam kalitesini düşüren birden fazla ilacın bir arada kullanılmasıdır **(Jandu ve ark., 2024; McGrory & Elnaem, 2025).** Bu grup, reçetesiz satılan ilaçları, kanıta dayalı endikasyonları olmayan takviyeleri ve diğer ilaçlarla etkileşime giren ilaçları da kapsar; bu nedenle faydadan çok risk taşır. Uygunsuz polifarmasi, gereksiz ilaç kullanımına, potansiyel ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimlerine ve

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarına doğrudan zemin hazırlayan önemli bir klinik durumdur Yaşlı yetişkinlerde çoklu ilaç kullanımının klinik sonuçları arasında; advers ilaç reaksiyonları, depresyon, sakatlık, düşmeler, kırılganlık, artan sağlık hizmeti kullanımı, ameliyat sonrası komplikasyonlar, hasta bakım yükünün artması ve hatta ölüm yer almaktadır **(Jandu ve ark., 2024; Pereira F ve ark., 2021).**

Polifarmasinin Epidemiyolojisi

Polifarmasi, özellikle son yirmi yılda küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yapılan geniş çaplı araştırmalarda genel yetişkin popülasyonunda polifarmasi yaygınlığı %37 olarak hesaplanmıştır **(Delara ve ark. (2022).** Ancak, geriatrik popülasyonunda (>=65 yaş) bu oranın çok daha yüksek (%50.4) olduğu görülmektedir (**Tian ve ark. (2026)** Bu oranlar, dünya genelindeki yaşlı popülasyonun yarısından fazlasının polifarmasiye maruz kaldığını açık bir şekilde göstermektedir.

Geriatrik popülasyondaki polifarmasi sıklığı, hastanın tedavi gördüğü ve yaşadığı ortama göre belirgin farklılıklar göstermektedir. En yüksek polifarmasi sıklığı, uzun süreli bakım tesislerinde (huzurevleri, yaşlı bakımevleri) yaşayan yaşlılarda görülmektedir. Bunu sırasıyla yatan hasta klinikleri ve poliklinik ortamlarında ayaktan tedavi gören hastalar takip etmektedir. Toplum içinde bağımsız yaşayan yaşlı yetişkinlerde ise polifarmasi sıklığı en düşük seviyede saptanmıştır (Tablo 1) **(Tian ve ark., 2026).**

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Tablo 1. *Geriatrik popülasyonun yaşadığı ortama göre polifarmasi sıklığı*

Sağlık ve Bakım Ortamı	**Sıklık (%)**
Uzun Süreli Bakım / Huzurevleri	%62.1
Yatan Hasta (Hastaneler)	%60.0
Ayaktan Tedavi (Poliklinik)	%51.5
Toplumda Yaşayan Bağımsız Yaşlılar	%42.9

Dünya nüfusunun yaşlanması ve kronik hastalıkların yönetimindeki farmakolojik ilerlemeler nedeniyle polifarmasi oranları ilerleyen yıllar içerisinde artış göstermiştir. Polifarmasi sıklığının son 25 yıldaki zamansal değişimi incelendiğinde; 2000 yılı ve öncesinde %38.5 olan yaygınlık oranı; 2001-2005 döneminde %40.7'ye, 2006-2010 döneminde %48.7'ye, 2011-2015 döneminde %51.8'e yükselmiş ve 2016-2020 döneminde zirve noktası olan %54.2'ye ulaşmıştır. Son 2021-2025 döneminde ise %52.2 ile hafif bir gerileme göstermiştir **(Tian ve ark., 2026).**

Polifarmasi yaygınlığı coğrafi bölgelere göre de farklılık göstermektedir. Kıtalara göre geriatrik popülasyondaki polifarmasi yaygınlığı; Asya'da %45.0, Kuzey Amerika'da %54.3, Avrupa'da %55.1, Okyanusya'da %55.9 ve Afrika'da %57.6 düzeyindedir **(Tian ve ark., 2026).**

Yaşlanma, polifarmasi sıklığını belirleyen en güçlü demografik özelliktir. Polifarmasi yaygınlığı, 65 yaşın altındaki popülasyonda %27.7 iken, yaşı 80 ve üzerindeki ileri yaşlılarda ise bu oran %63.3'e yükselmektedir. İleri yaş, kronik hastalıkların ve fizyolojik kırılganlığın artması nedeniyle çoklu ilaç kullanımını doğrudan tetikler Cinsiyet açısından bakıldığında ise erkek ve kadınlar arasında polifarmasi yaygınlığı eşit bir şekilde dağılmaktadır **(Tian ve ark., 2026; Jandu ve ark., 2024).**

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Polifarmasinin Etiyolojik Faktörleri

Polifarmasiye neden olan hasta, hekim ve sağlık sistemi kaynaklı pek çok faktör söz konusudur. Polifarmasinin altında yatan etiyolojik faktörler üç ana başlıkta incelenebilir

- **Hasta ve çevre kaynaklı faktörler**

Polifarmasi etiyolojisinde hastanın bireysel klinik ve demografik özellikleri birincil derecede etkilidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kronik hastalıkların sayısının artması, hastaların birden fazla uzman hekime (örneğin kardiyolog, endokrinolog, ortopedist) başvurmasına neden olur. Bu durum, uzmanlar arasında iletişim ve koordinasyon eksikliği olduğunda, mükerrer reçeteleme veya birbirini etkileyen ilaçların aynı anda yazılması riskini doğurmaktadır. Ayrıca, huzurevleri veya uzun süreli bakım tesislerinde kalıyor olmak, hastaların ilaç rejimlerinin sağlık personeli tarafından pasif ve otomatik olarak yönetilmesi sebebiyle gereksiz ilaç birikimine yol açabilmektedir. Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen kognitif bozukluklar, görme veya işitme kayıpları da hastaların kullandığı ilaçları yönetmelerini zorlaştırarak uygunsuz kullanımlara yol açmakta ve dolayısıyla polifarmasiyi tetiklemektedir **(Jandu ve ark., 2024; Stephan ve ark., 2025).**

- **Kişilik özelliklerine bağlı faktörler**

Polifarmasi gelişme riski üzerinde hastaların klinik durumlarının yanı sıra psikolojik yapılarının ve temel kişilik özellikleri de etkilidir. Endişeli, kaygılı, strese yatkın ve duygusal olarak kararsız kişilik yapısına sahip bireylerde, polifarmasi gelişme riski daha yüksektir. Nevrotikliği yüksek olan hastaların bedensel semptomları daha şiddetli algılaması, hastalık kaygısının yüksek olması ve semptomatik tedaviler için daha sık hekime başvurarak ilaç talep etmesi bu durumun temel nedenidir. Planlı, organize,

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

kurallara uyan ve sorumluluk bilinci yüksek bireylerde ise polifarmasi riski daha düşüktür. Sorumluluk bilinci yüksek hastaların sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını benimsemesi, koruyucu hekimlik önlemlerine uyması ve ilaçlarını hekim gözetiminde daha rasyonel kullanması, kronik hastalık birikimini ve gereksiz ilaç kullanımını önlemektedir **(Stephan ve ark., 2025).**

- **Sağlık sistemi kaynaklı faktörler**

Polifarmasi etiyolojisinin en önemli bileşenlerinden biri sağlık sistemine bağlı faktörlerdir. Eczaneler ve kliniklerde kullanılan otomatik ilaç yenileme prosedürleri, hastaların klinik durumları değerlendirilmeden ilaç kullanmaya devam etmelerine yol açar. Hastaneden taburculuk, huzurevine giriş veya klinikler arası sevkler gibi hasta bakım geçişlerinde hastaların ilaç kullanım düzenlemelerinin/planlamalarının yapılmaması, hastanın eski ve yeni ilaçlarını bir arada kullanmaya devam etmesine neden olan en önemli sistemsel hatadır. Ayrıca, hekimlerin poliklinik muayenelerindeki ciddi zaman kısıtlılıkları, hastanın tüm ilaç listesini kapsamlı bir şekilde incelemelerine engel olmakta ve semptomların arkasındaki ilaç yan etkilerini sorgulamak yerine hızlıca yeni bir ilaç yazma eğilimine (reçeteleme kaskadı) neden olmaktadır **(Jandu ve ark., 2024; Therapeutics Letter, 2022).**

Polifarmasinin Yol Açtığı Sorunlar

- **Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler ve farmakokinetik / farmakodinamik etkileşimler**

Yaşlı popülasyonda polifarmasinin yol açtığı sorunlar, yaşlanmayla birlikte meydana gelen fizyolojik gerilemeler ile doğrudan ilişkilidir. Yaşlılarda farmakokinetik açıdan (ilacın vücuttaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçleri) kritik

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

değişiklikler meydana gelir ve bu durum polifarmasinin zararlı etkilerini artırır.

Emilim: Yaşlanmayla birlikte gastrointestinal pH artar, barsak kan akımı ve motilitesi azalır. Bu durum ilaçların emilim hızını yavaşlatıp pik serum konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatsa da, toplam emilen ilaç miktarı (biyoyararlanım) genellikle değişmez. Ancak, karaciğer boyutu ve karaciğer kan akımındaki azalma, 'ilk geçiş' (first-pass) eliminasyonuna uğrayan bazı ilaçların karaciğer tarafından daha az temizlenmesine ve sistemik dolaşımdaki aktif ilaç konsantrasyonlarının tehlikeli düzeyde yükselmesine yol açar.

Dağılım: Yaşlılarda vücut suyunun ve yağsız vücut kitlesinin azalması nedeniyle hidrofilik (suda çözünen) ilaçların (örn. lityum, etanol) dağılım hacmi küçülür, bu da kandaki konsantrasyonlarının hızla yükselmesine sebep olur. Vücut yağ oranının artması ise lipofilik (yağda çözünen) ilaçların (örn. diazepam, trazodon, flurazepam) dağılım hacmini büyüterek vücutta birikmelerine, yarı ömürlerinin ciddi şekilde uzamasına ve toksik etkilerin günlerce sürmesine neden olur. Plazma proteinlerinden albüminin yaşla birlikte azalması, proteine yüksek oranda bağlanan ilaçların (fenitoin, valproat, varfarin, diazepam vb.) serbest, aktif ve dolayısıyla toksik olabilecek fraksiyonunun artmasına yol açar.

Eliminasyon: Böbrek glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve renal clearance mekanizmalarındaki fizyolojik gerileme, ilaçların ve bunların aktif metabolitlerinin vücuttan atılımını geciktirerek birikime ve toksisiteye neden olur **(Varghese & Patel, 2024).**

- **Reçeteleme kaskadı**

Polifarmasinin en sinsi ve klinik olarak tespit edilmesi zor sonuçlarından biri reçeteleme kaskadlarıdır. Bu süreç, bir ilacın kullanımı sonucunda ortaya çıkan advers yan etkinin, hekim veya

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

sağlık personeli tarafından 'yeni bir hastalık' olarak yanlış teşhis edilmesi ve bu sahte hastalığı tedavi etmek amacıyla reçeteye yeni bir ilacın eklenmesi ile başlar. Reçeteleme kaskadı, hastanın gereksiz yere birçok ilaç kullanmasına ve aynı zamanda önlenebilir ilaç zararlarına da maruz kalmasına yol açar. Yani reçeteleme kaskadı, polifarmasinin hem sebebi hem de bir sonucudur. Birinci basamak sağlık tesislerinde sık karşılaşılan bazı reçeteleme kaskadı örnekleri Tablo 2'de verilmiştir **(Therapeutics Letter, 2022).**

Tablo 2. *Birinci basamakta sık karşılaşılan bazı reçeteleme kaskadı örnekleri*

Birincil İlaç Grubu	**Advers Yan Etki**	**Yanlış Teşhis Semptom**	**Kaskad İlaç**	**Klinik Çözüm/Yaklaşım**
Kalsiyum Kanal Blokörü	Periferik Ödem	Kalp Yetmezliği / Sıvı Yüklenmesi	Loop Diüretikleri (Furosemid)	Diüretik eklemek yerine CCB dozunu azaltmak veya kesmek
Antikolinerjik İlaçlar	Kognitif Bozukluk / Bellek Kaybı	Yeni Başlayan Demans / Kötüleşme	Demans İlaçları (Donepezil, Galantamin)	Antikolinerjik yükü azaltmak, ilacı değiştirmek
Asetilkolinesteraz İnhibitörleri	Gastrik Hiperasidite	Bağımsız Asit Reflüsü	Proton Pompa İnhibitörleri	Donepezil yan etkisini değerlendirmek / dozu gözden geçirmek
Antikolinerjik İlaçlar / Antidepresanlar	Kabızlık	Kronik Kabızlık / Barsak Hastalığı	Laksatifler	İlacı değiştirmek veya diyet lifini artırmak
Atipik/Tipik Antipsikotikler / Metoklopramid	Ekstrapiramidal Belirtiler / Tremor	Parkinson Hastalığı	Antiparkinson (Levodopa)	Antipsikotik veya metoklopramid dozunu azaltmak / kesmek
Non-Steroid Antiinflamatuarlar	Kan Basıncı Yüksekliği	Esansiyel Hipertansiyon	Antihipertansif İlaçlar	NSAID kullanımını sınırlamak, analjezik değiştirmek

- **Polifarmasi ile geriatrik sendromlar, hastaneye yatış ve mortalite arasındaki ilişki**

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Polifarmasi, yaşlılarda bağımsız hareket kabiliyetini, bilişsel düzeyleri ve genel yaşam kalitesini azaltan bir dizi geriatrik sendromla doğrudan ilişkilidir. İlaç sayısının artmasıyla birlikte düşmeler, kalça kırıkları, deliryum, bilişsel gerileme, malnütrisyon ve kırılganlık (frailty) riskleri doğrusal ve istikrarlı bir şekilde artış gösterir. Reçetelenen her bir ek ilaç artışı; mortalite riskinde %5, acil servis başvurusu riskinde %2 ve hastaneye yatış riskinde %4 artışa neden olmaktadır. Araştırmalar, bu risklerin özellikle '5 ilaç' düzeyinden sonra dik bir şekilde hızlandığını göstermiştir. Hastaneye yatışlar için 5.46, acil servis başvuruları için 4.93 ve mortalite için ise 4.55 çeşit ilaç kullanımı cut-off değerler olarak saptanmıştır. Bu değerler, tıp literatüründe polifarmasiyi tanımlamak için kullanılan geleneksel 5 ilaç eşiğinin sadece uzlaşıya dayalı olmadığını, doğrudan biyolojik ve klinik riskler temelinde doğrulanmış rasyonel bir risk sınırını temsil ettiğini kanıtlamaktadır **(Tian ve ark., 2026; Jandu ve ark., 2024).**

Polifarmasinin Klinik Önemi

Dünya genelinde popülasyonun yaşlanması, geriatrik bakımın ve tıp uygulamalarının temel odağını kronik hastalıkların ve çoklu patolojilerin yönetimine kaydırmıştır. Birleşmiş Milletlerin tahminine göre, 2050 yılına kadar 65 yaş ve üzeri nüfusun dünya nüfusun %16'sını oluşturması beklenmektedir. Dünya nüfusunun yaşlanması ile birlikte multimorbidite (iki veya daha fazla kronik hastalığın bir arada bulunması) sıklığı da kaçınılmaz olarak artmaktadır. Nitekim günümüzde yaşlı nüfusun %50'den fazlası multimorbiditeden etkilenmektedir. Multimorbidite, hastanın hipertansiyon, diyabetes mellitus, KOAH ve osteoartrit gibi yaygın kronik hastalıklarının her biri için ayrı ayrı ilaç tedavisi başlandığında, günlük ilaç sayısını hızla artırmakta ve rasyonel polifarmasi ile problematik polifarmasi arasındaki sınır belirsizleşmektedir. Bu durum, hasta güvenliğinin ve ilaç yönetim

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

becerilerinin ciddi şekilde tehdit edilmesine neden olmaktadır **(Durán-Luque ve ark., 2026; StatPearls).**

Polifarmasinin klinik önemini artıran en büyük çelişkilerden biri, çağdaş tıp kılavuzlarının genellikle tek bir hastalık odaklı olarak geliştirilmiş olmasıdır **(Tian ve ark., 2026; Jandu ve ark., 2024).** Örneğin, koroner arter hastalığı olan bir yaşlı hasta için kılavuzlar aspirin, statin, beta-blokör ve ACE inhibitöründen oluşan 4-5 ilaçlık bir kombinasyonu standart tedavi olarak önerir. Ancak hasta aynı zamanda diyabetes mellitus ve osteoartrit gibi ek hastalıklara da sahipse, her bir kılavuzun tedavi önerileri birikerek günlük ilaç yükünü 10-15 ilacın üzerine kolayca çıkarabilmektedir **(Tian ve ark., 2026; Therapeutics Letter, 2022).** Bu durum, 'tedavi yükü' kavramını doğurur. İlaçların saklanması, organize edilmesi, zamanında yutulması, olası yan etkilerle baş edilmesi ve farklı hekim ziyaretleri hasta ve yakınları üzerinde ağır bir fiziksel ve psikolojik yük oluşturmaktadır. Sonuç olarak, tedavi rejiminin karmaşıklığı hastanın ilaç uyumunu bozmakta, hatta tedavilerin tamamen aksamasına veya yanlış kullanılmasına yol açarak amaçlanan klinik faydanın ortadan kalkmasına neden olmaktadır **(Durán-Luque ve ark., 2026; McGrory & Elnaem, 2025).**

Polifarmasiyi Önlemeye Yönelik Tedbirler ve Yaklaşımlar

1. Sistematik yaklaşım: İlaç arındırma (Deprescribing)

Polifarmasinin klinik ve ekonomik zararlarını önlemede en etkili ve güncel klinik yaklaşım, 'ilaç arındırma' (deprescribing) sürecidir. İlaç arındırma; hastanın hekim veya klinik eczacı gözetiminde, potansiyel zararları klinik faydasından fazla olan, endikasyonu kalmamış veya gereksiz tedavilerinin rasyonel bir plan çerçevesinde dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesi sürecidir. Arındırma süreci, sadece ilaçları toptan kesmekten ibaret değildir; hastanın kognitif durumunu, yaşam beklentisini ve kişisel bakım

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

önceliklerini göz önünde bulunduran hasta merkezli bir yaklaşımı gerektirir **(Reeve ve ark., 2015; Japelj ve ark., 2024; StatPearls).** İlaç arındırma müdahalelerinin yatan ve ayaktan tedavi gören hastalarda potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımını, ilaç yükünü, düşme sıklığını ve hatta mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır **(Japelj ve ark., 2024; Jandu ve ark., 2024).**

2. Klinik değerlendirme ve tarama araçları

Klinisyenlerin uygunsuz reçetelemeyi ve polifarmasiyi saptamada kullanabilecekleri, geçerliliği kanıtlanmış çeşitli tarama ve ölçüm araçları mevcuttur. Bu araçların temel kullanım amacı / kapsamı, klinik avantajları ve sınırlandırıcı yönleri Tablo 3'te verilmiştir **(McGrory & Elnaem, 2025; Jandu ve ark., 2024).**

Tablo 3. *Polifarmasi yönetiminde ve ilaç arındırmada sık kullanılan tarama araçları*

Tarama Aracı	Temel Kullanım Amacı / Kapsamı	Klinik Avantajları	Sınırlandırıcı Yönleri
Beers Kriterleri (AGS)	Yaşlılarda kaçınılması veya dikkatli kullanılması gereken potansiyel uygunsuz ilaçları listeler.	Geniş ve düzenli güncellenen ilaç listeleri, net kanıta dayalı öneriler.	ABD merkezli olması, bölgesel ilaç farklılıkları.
STOPP/START Kriterleri	Yaşlılarda kesilmesi gereken ilaçları (STOPP) ve eklenmesi gereken eksik tedavileri (START) saptar.	Klinik sonuçlar ve advers reaksiyonlar riskinin azaltılmasıyla doğrudan ilişkilidir.	Uygulanması ayrıntılı klinik veri ve zaman gerektirir.
STOPPFrail Kriterleri	Yaşam sonuna yaklaşan, ömür beklentisi sınırlı olan ve ileri kırılgan hastalarda ilaç yükünü azaltmayı hedefler.	Gereksiz koruyucu tedavileri (statin vb.) eler, hastanın yaşam konforunu ve kalitesini artırır.	Yalnızca çok kırılgan/palyatif geriatrik hastalarda geçerlidir.
İlaç Uygunluk İndeksi (MAI)	Her bir ilacı endikasyon, etkililik, dozaj, etkileşim, maliyet gibi 10 ayrı boyutta sorgular.	Son derece ayrıntılı, bireysel ve niteliksel klinik analiz imkanı sunar.	Zaman alıcıdır, pratik poliklinik kullanımı zordur
Antikolinerjik İlaç Ölçeği (ADS)	Hastaların maruz kaldığı toplam antikolinerjik yükü sayısal olarak ölçer.	Kognitif gerileme, düşme ve mortalite risklerini öngörmede klinik olarak oldukça hassastır.	Sadece antikolinerjik yan etkilere odaklanır.

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

3. Hekim, eczacı, hemşire ve hastanın multidisipliner işbirliği

Klinik eczacıların birinci basamak sağlık hizmeti ekiplerine (aile hekimliği klinikleri, huzurevleri) entegre edilmesi polifarmasi yönetimi için kanıt düzeyi yüksek ve başarılı bir stratejidir. Klinik eczacılar ilaç uzlaştırmasını gerçekleştirerek hekimlerin iş yükünü hafifletmekte ve ilaç güvenliğini optimize etmektedir **(Croke ve ark., 2023).** Ayrıca, elektronik sağlık kayıtlarına entegre edilen Klinik Karar Destek Sistemleri (CDS) ve yapay zeka tabanlı uyarı mekanizmaları, reçete yazımı esnasında klinisyenleri uyararak potansiyel uygunsuz ilaçların ve kaskadların önüne geçmektedir **(McGrory & Elnaem, 2025; Linsky ve ark., 2025).** Polifarmasinin başarılı ve sürdürülebilir yönetimi, hekim, eczacı, hemşire ve hastanın aktif katılımını içeren hasta merkezli, multidisipliner bir işbirliği mekanizması ile mümkündür **(Jandu ve ark., 2024; Perrella ve ark., 2024).**

4. NO TEARS modeli

Birinci basamak hekimlerinin poliklinik muayenelerindeki zaman kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, sistematik ve pratik bir ilaç gözden geçirme modeline ihtiyaç duyulmaktadır. NO TEARS modeli, klinisyenin hasta ile yapacağı kısa görüşmede izleyebileceği 7 adımdan oluşmaktadır **(Jandu ve ark., 2024).**

N - Need (Gereksinim): Hastanın kullandığı her ilacın net ve güncel bir endikasyonu olup olmadığı kontrol edilmelidir.

O - Open Questions (Açık Uçlu Sorular): Hastaya ilaçlarını ne amaçla ve nasıl kullandığı sorulmalı, bilgi düzeyi ölçülmelidir.

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

T - Tests and Monitoring (Testler ve İzlem): İlaçların böbrek / karaciğer fonksiyonlarına etkisi ve tedavi etkinlikleri laboratuvar testleriyle izlenmelidir.

E - Evidence and Guidelines (Kanıt ve Kılavuzlar): Kullanılan ilaçların güncel kanıta dayalı klinik rehberlere uygunluğu kontrol edilmelidir.

A - Adverse Effects (Advers Etkiler): Hastanın şikayetlerinin ilaç yan etkilerinden veya reçeteleme kaskadından kaynaklanıp kaynaklanmadığı sorgulanmalıdır.

R - Risk Reduction (Risk Azaltma): Hastaya zarar verme potansiyeli yüksek olan ilaçlar Beers veya STOPP kriterlerine göre belirlenmeli ve elenmelidir.

S - Simplification (Basitleştirme ve Uyum): Hastanın günlük ilaç doz sayısı azaltılmalı, rasyonel kombinasyonlarla uyumu artırılmalıdır.

Sonuç ve Öneriler

Polifarmasi, günümüzün hızla yaşlanan toplumlarında çoklu kronik hastalıkların ve kılavuz odaklı tedavilerin birikmesi sonucunda ortaya çıkan kaçınılmaz bir klinik gerçekliktir. Ancak polifarmasinin problematik ve uygunsuz bir boyuta ulaşması; yaşlı hastalarda advers ilaç reaksiyonları, düşmeler, kognitif gerileme, hastaneye önlenebilir yatışlar ve mortalite artışı gibi yıkıcı sonuçlara yol açmaktadır. Bu klinik yükü azaltmak amacıyla, sağlık sistemlerinin ve klinisyenlerin reaktif yaklaşımlardan koruyucu ilaç optimizasyonu stratejilerine geçiş yapması gerekmektedir. Klinik eczacıların birinci basamak ekiplerine entegre edilmesi, bakım geçişlerinde ilaç uzlaştırmalarının zorunlu kılınması, STOPP/START ve Beers gibi geçerli tarama araçlarının elektronik sağlık kayıtlarına klinik karar destek sistemleri (CDS) olarak entegre edilmesi polifarmasi ile mücadeledeki en etkili yöntemler olarak

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

olduğu söylenebilir. Gelecekteki sağlık politikaları, tekil hastalık odaklı klinik kılavuzların yerine multimorbid geriatrik hastanın bütüncül durumunu, kognitif düzeyini ve yaşam önceliklerini temel alan hasta merkezli, disiplinlerarası bir ortak karar mekanizmasını ve akılcı ilaç yönetimini teşvik etmelidir.

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Kaynakça

Croke, A., Cardwell, K., Clyne, B., Moriarty, F., McCullagh, L., & Smith, S. M. (2023). The effectiveness and cost of integrating pharmacists within general practice to optimize prescribing and health outcomes in primary care patients with polypharmacy: a systematic review. *BMC primary care, 24*(1), 41. https://doi.org/10.1186/s12875-022-01952-z

Delara, M., Murray, L., Jafari, B., Bahji, A., Goodarzi, Z., Kirkham, J., Chowdhury, M., & Seitz, D. P. (2022). Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC geriatrics, 22*(1), 601. https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x

Durán-Luque, M., Robles-Muñoz, M. R., Velasco-García, M. E., Gómez-Peña, C., Cobos-Vargas, Á., Núñez-Núñez, M., & Bueno-Cavanillas, A. (2026). Interventions to enhance in-home taking medication among older adults with multimorbidity/polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health, 13*, 1701622. https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1701622

Gorman, A., Rankin, A., Hughes, C., O'Dwyer, M., & Ryan, C. (2022). Theoretically derived interventions aimed at improving appropriate polypharmacy in primary care: A systematic review. *Exploratory research in clinical and social pharmacy, 7*, 100166. https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2022.100166

Jandu, J. S., Mohanaselvan, A., & Bista, S. (2024). Strategies to Reduce Polypharmacy in Older Adults. *In StatPearls.* StatPearls Publishing.

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Japelj, N., Horvat, N., Knez, L., & Kos, M. (2024). Deprescribing: An umbrella review. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia), 74*(2), 249–267. https://doi.org/10.2478/acph-2024-0011

Linsky, A. M., Motala, A., Booth, M., Lawson, E., & Shekelle, P. G. (2025). Deprescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open, 8*(5), e259375. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.9375

McGrory, F., & Elnaem, M. H. (2025). Pharmacist-Led Interventions for Polypharmacy Management in Older Adults: A Systematic Review of Strategies and Outcomes in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *Pharmacy (Basel, Switzerland), 13*(4), 109. https://doi.org/10.3390/pharmacy13040109

Pereira, F., Wernli, B., von Gunten, A., Carral, M. D. R., Martins, M. M., & Verloo, H. (2021). Functional Status among Polymedicated Geriatric Inpatients at Discharge: A Population-Based Hospital Register Analysis. *Geriatrics (Basel, Switzerland), 6*(3), 86. https://doi.org/10.3390/geriatrics6030086

Perrella, L., Mucherino, S., Casula, M., Illario, M., Orlando, V., & Menditto, E. (2024). Polypharmacy Management in Chronic Conditions: A Systematic Literature Review of Italian Interventions. *Journal of clinical medicine, 13*(12), 3529. https://doi.org/10.3390/jcm13123529

Perry, T., (2022). Reducing prescribing cascades. *Therapeutics Letter*. Therapeutic Initiatives.

Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2025). Personality traits and polypharmacy: meta-analysis of five samples. *Psychology & health, 40*(10), 1721–1735. https://doi.org/10.1080/08870446.2024.2352182

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004

Tian, F., Chen, Z., & Wu, J. (2022). Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications Use in Elderly Chinese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology, 13*, 862561. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.862561

Tian, F., Chen, Z., Zhang, Y., Cai, H., Wan, X., Zhou, F., & Zhou, Z. (2026). Global prevalence, trends, and dose-response associations of polypharmacy in older adults. The journals of gerontology. Series A, *Biological sciences and medical sciences, 81*(8), glag176. https://doi.org/10.1093/gerona/glag176

Varghese, D., & Patel, P. (2024). Polypharmacy. *In StatPearls.* StatPearls Publishing.

Doç. Dr., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çorum, Orcid: 0000-0002-3636-4004


BİDGE