İÇ HASTALIKLARI ALANINDA ÖZGÜN KONULAR

Editör: BAŞAK HANEDAN

BIDGE

BİDGE Yayınları

İç Hastalıkları Alanında Özgün Konular

Editör: BAŞAK HANEDAN

ISBN: 978-625-8995-29-9

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-03-25
BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Diyabet tedavisinin en önemli sınırlayıcı komplikasyonlarından biri hipoglisemidir ve özellikle insülin veya insülin sekresyonunu artıran tedaviler kullanan hastalarda önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkar. Bu bölümde diyabetik hastalarda hipogliseminin tanımı, klinik önemi ve yönetim yaklaşımı ele alındı.

Helicobacter pylori tedavisi son yıllarda önemli değişimler geçirmiştir. Güncel yaklaşımlar antibiyotik direncini dikkate alan ve güçlü asit baskılama içeren tedavi stratejilerine dayanmaktadır. Bu gelişmeler klinik başarı oranlarını artırmıştır. Aynı zamanda tedavi stratejilerinin daha bilimsel temellere oturmasını sağladı. Klinik uygulamada standartlar giderek netleşmektedir. Bu durum hasta sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Adrenal insidentaloma, görüntüleme teknolojisinin yaygınlaşmasıyla birlikte sık karşılaşılan ve multidisipliner değerlendirme gerektiren bir klinik sorun olarak kabul görmektedir. Bu kapsamda insidentalomaların etiyoloji ve patolojik sınıflandırması, görüntüleme yöntemleri, hormonal değerlendirme ve tedavisi ele alındı.

Böbrek tutulumu, sistemik lupus eritematozus hastalığında sık görülür. Lupus nefritinin tanısı sırasında hastaların büyük bir kısmında yüksek plazma kreatinin konsantrasyonu ve/veya idrar tahlili anormalliği mevcuttur. Bu çalışmada lupus nefritinin epidemiyoloji, patofizyoloji, klinik bulgular, tanı ve sağaltımına değinildi.

Metabolik homeostazın düzenlenmesi yalnızca genetik ve hormonal mekanizmalarla açıklanabilecek bir süreç değildir; aksine çevresel ve davranışsal faktörlerle sürekli etkileşim hâlinde bulunan çok katmanlı bir biyolojik ağın ürünüdür. Bu kapsamda yaşam tarzı tıbbının bilimsel temelleri, sindirim sistemi ve beyin etkileşimi bozuklukları, fiziksel aktivite ve hepatokin sinyallemesi, beslenme

modelleri ve metabolik sağlık ve yaşam tarzı müdahalelerinin klinik önemine detaylı şekilde değinildi.

Bu kitap bölümünde ise metabolik homeostazın endokrin düzenlenmesi son yıllara ait bilimsel kaynaklar ışığında kapsamlı şekilde ele alındı.

Prof. Dr. BAŞAK HANEDAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

METABOLİK HOMEOSTAZIN DÜZENLENMESİNDE YAŞAM TARZI TIBBIN ROLÜ: SİNDİRİM SİSTEMİ, BEYİN ETKİLEŞİMİ BOZUKLUKLARI PERSPEKTİFİ 1

MUNKHTSETSEG BANZRAGCH YAGCI

DİYABETİK HASTADA HİPOGLİSEMİ 27

HATİCE ERDOĞAN ÖZBUĞDAY

METABOLİK HOMEOSTAZIN ENDOKRİN DÜZENLENMESİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALARDAN KLİNİK PRATİĞE 43

NAGİHAN AKKAŞ

LUPUS NEFRİTİNE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR 84

GAMZE ERGÜN

HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM 106

CENGİZ KARACAER

İNSİDENTALOMALAR 117

MUSTAFA BOZKURT, SENAY MOLVALILAR

BÖLÜM 1

METABOLİK HOMEOSTAZIN DÜZENLENMESİNDE YAŞAM TARZI TIBBIN ROLÜ: SİNDİRİM SİSTEMİ, BEYİN ETKİLEŞİMİ BOZUKLUKLARI PERSPEKTİFİ

MUNKHTSETSEG BANZRAGCH YAĞCI[1]

Giriş

Metabolik homeostazın düzenlenmesi yalnızca genetik ve hormonal mekanizmalarla açıklanabilecek bir süreç değildir; aksine çevresel ve davranışsal faktörlerle sürekli etkileşim hâlinde bulunan çok katmanlı bir biyolojik ağın ürünüdür. Son yıllarda gelişen kanıtlar, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, uyku düzeni ve psikososyal stres gibi yaşam tarzı faktörlerinin metabolik hastalıkların patogenezinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir ((Rippe, 2025: 3). Modern metabolik tıpta giderek artan sayıda çalışma, bu davranışsal faktörlerin bağırsak mikrobiyotası, hepatokinler, adipokinler ve nöroendokrin sinyalleme yolakları üzerinden sistemik metabolik dengeyi etkilediğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve yetersiz uyku gibi davranışsal

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Veri İşleme Programı, Orcid: 0000-0002-7115-4037

risk faktörlerinin küresel mortalitenin önemli bir bölümünden sorumlu olduğunu ve metabolik hastalıkların temel belirleyicileri arasında yer aldığını göstermektedir (Afshin ve ark., 2019: 1958).

Yaşam tarzı müdahaleleri yalnızca kilo kaybı ile sınırlı kalmayıp inflamasyon, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizması gibi temel metabolik süreçleri de modüle edebilmektedir (Ornish ve ark., 2019: 1065).

Özellikle bitki ağırlıklı beslenme modellerinin kardiyometabolik risk faktörlerini azaltarak tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Satija ve ark., 2017: 411).

Fiziksel aktivite ise kas dokusundan salınan miyokinler aracılığıyla sistemik inflamasyonu azaltmakta ve metabolik esnekliği artırarak glukoz homeostazının korunmasına katkı sağlamaktadır (Pedersen ve Febbraio, 2012: 457).

Uyku düzeninin bozulması ve kronik stres, hipotalamus–hipofiz–adrenal ekseni üzerinden kortizol düzeylerini artırarak glukoz metabolizması ve enerji dengesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir (Spiegel ve ark., 2009: 253).

Bu nedenle metabolik hastalıkların yönetiminde yalnızca farmakolojik tedaviler değil, aynı zamanda davranışsal ve çevresel faktörleri hedefleyen bütüncül yaşam tarzı müdahaleleri de modern klinik yaklaşımın temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir (Egger ve ark., 2017: 1).

Metabolik Hastalıkların Küresel Yükü

Metabolik hastalıklar günümüzde küresel sağlık sistemleri üzerinde en büyük yükü oluşturan kronik hastalık grupları arasında yer almaktadır. Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease) analizlerine göre sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve metabolik risk faktörleri dünya genelinde erken mortalitenin başlıca

nedenleri arasında bulunmaktadır (Afshin ve ark., 2019: 1958). Özellikle obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların prevalansı son otuz yılda dramatik biçimde artmış ve bu durum metabolik hastalıkların yalnızca bireysel sağlık sorunu değil aynı zamanda önemli bir halk sağlığı krizi olduğunu ortaya koymuştur (GBD 2019 Risk Factors Collaborators, 2020: 1223). Metabolik disfonksiyon yalnızca enerji metabolizmasının bozulmasıyla sınırlı kalmamakta; aynı zamanda kronik inflamasyon, bağışıklık sistemi aktivasyonu ve çoklu organ sistemlerini etkileyen karmaşık patofizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmektedir (Hotamisligil, 2017: 860). Bu nedenle metabolik hastalıkların anlaşılması ve yönetilmesi için yalnızca biyokimyasal mekanizmaları değil, aynı zamanda çevresel ve davranışsal belirleyicileri de kapsayan bütüncül yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaşam Tarzı Tıbbının Bilimsel Temelleri

Bu bağlamda ortaya çıkan yaşam tarzı tıbbı (Lifestyle Medicine), kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde davranışsal risk faktörlerini hedefleyen kanıta dayalı bir tıp yaklaşımı olarak gelişmiştir. Yaşam tarzı tıbbı, özellikle beslenme düzeni, fiziksel aktivite, uyku, stres yönetimi, sosyal bağlantılar ve zararlı alışkanlıkların azaltılması gibi davranışsal müdahalelerin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen disiplinler arası bir alanı temsil etmektedir (Frates ve ark., 2016: 337). Randomize klinik çalışmalar ve uzun dönemli kohort araştırmaları, yaşam tarzı müdahalelerinin kardiyometabolik risk faktörlerini azaltabileceğini ve bazı durumlarda kronik hastalıkların ilerleyişini yavaşlatabileceğini göstermektedir (Ornish ve ark., 2019: 1065). Ayrıca yaşam tarzı müdahalelerinin inflamasyon, insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması gibi temel biyolojik süreçleri modüle ederek metabolik homeostazın yeniden dengelenmesine katkı sağlayabildiği bildirilmektedir (Egger ve ark., 2017: 1). Bu nedenle yaşam tarzı tıbbı, modern metabolik tıpta farmakolojik tedavilere

tamamlayıcı nitelikte sistemik bir yaklaşım olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Sindirim Sistemi, Beyin Etkileşimi Bozuklukları: Sistem Biyolojisi Perspektifi

Metabolik hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında son yıllarda öne çıkan kavramlardan biri de organlar arası iletişim ağlarıdır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, karaciğer metabolizması ve merkezi sinir sistemi arasında kurulan çok yönlü sinyalleme mekanizmaları metabolik homeostazın düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu kompleks iletişim sistemi literatürde gut–brain–liver axis olarak tanımlanmaktadır ve metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir biyolojik çerçeve sunmaktadır (Tilg ve ark., 2020: 104). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitler, enteroendokrin hormonlar ve immün sinyaller aracılığıyla hem karaciğer metabolizmasını hem de merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Cryan ve ark., 2019: 1877). Bu eksen üzerindeki dengenin bozulması ise metabolik inflamasyon, insülin direnci ve hepatik yağlanma gibi patolojik süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla yaşam tarzı faktörlerinin bağırsak mikrobiyotası, hepatokinler ve nöroendokrin sinyalleme yolakları üzerindeki etkilerinin anlaşılması metabolik hastalıkların yönetimi açısından yeni translasyonel fırsatlar sunmaktadır. Metabolik düzenleme yalnızca tek bir organ tarafından değil; bağırsak, karaciğer ve merkezi sinir sistemi arasında kurulan karmaşık bir sinyal ağının koordinasyonu ile sağlanmaktadır. Bu bütünleşik iletişim sistemi “gut–brain–liver axis” olarak tanımlanmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotası, metabolik homeostazın düzenlenmesinde kritik rol oynayan metabolitler üretmektedir. Özellikle kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), bağırsak epitel bütünlüğünü güçlendirmenin yanı sıra glukoz ve lipid

metabolizmasını düzenleyen sinyal yollarını aktive etmektedir (Cryan ve ark., 2019: 1877).

Bağırsak bariyerinin bozulması ise endotoksemi ve sistemik inflamasyon gelişimine yol açarak insülin direncinin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir. Bu süreç metabolik sendrom ve tip 2 diyabet patogenezinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Hotamisligil, 2017: 860).

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ve güncel terminoloji ile bağırsak–beyin etkileşim bozuklukları (DGBI), yalnızca gastrointestinal semptomlarla sınırlı değildir. Son zamanlarda bu hastalık grubu Sindirim Sistemi, Beyin Etkileşimi Bozuklukları olarak da adlandırılmaktadır. Bu hastalıklar, düşük dereceli inflamasyon, bağırsak geçirgenliği değişiklikleri ve merkezi sinir sistemi ile çift yönlü nöroendokrin iletişim bozuklukları ile ilişkilidir (Drossman, 2016: 1262). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca gastrointestinal fizyolojiyi değil aynı zamanda sistemik metabolik yanıtları da düzenlediğini göstermektedir. Mikrobiyal metabolitler, bağırsak epiteli ve immün sistem üzerinden sinyal ileterek karaciğer metabolizması ve enerji dengesi üzerinde belirleyici etkiler oluşturabilmektedir (Tilg ve ark., 2020: 104).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, özellikle obezite ve metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynayan kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu inflamatuvar süreç, hepatik yağ birikimini ve insülin direncini artırarak metabolik disfonksiyonla ilişkili karaciğer hastalıklarının gelişimine katkıda bulunabilir (Cani ve Jordan, 2018: 105).

Gut–brain–liver ekseni aynı zamanda nöroendokrin ve otonom sinir sistemi aracılığıyla çift yönlü iletişim kurmaktadır. Vagal sinyalleme ve enteroendokrin hormonlar aracılığıyla bağırsaktan kaynaklanan metabolik sinyaller merkezi sinir sistemi

tarafından algılanmakta ve bu sinyaller karaciğer ve periferik dokulara geri iletilerek enerji metabolizması yeniden düzenlenmektedir (Mayer ve ark., 2015: 1500).

Bu çok yönlü iletişim ağı, yaşam tarzı müdahalelerinin metabolik sağlık üzerindeki etkisini açıklayan temel biyolojik mekanizmalardan biridir. Beslenme düzeni, fiziksel aktivite ve uyku gibi davranışsal faktörlerin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu değiştirerek inflamasyon, metabolik esneklik ve enerji homeostazı üzerinde önemli etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Fan ve Pedersen, 2021: 55).

Bu nedenle yaşam tarzı müdahaleleri bağırsak mikrobiyotası, inflamatuvar yanıt ve nöroendokrin sinyalleme yolakları üzerinden metabolik düzenlemeyi modüle edebilmektedir.

Yaşam Tarzı Tıbbı Müdahalelerinin Sindirim Sistemi, Beyin Etkileşimi Bozukluklarında Etkileri

Yaşam tarzı tıbbı müdahaleleri, metabolik homeostazın düzenlenmesinde yalnızca davranışsal değişiklikler sağlamaktan öte, çoklu organ sistemleri arasında kurulan biyolojik sinyal ağlarını modüle eden güçlü fizyolojik etkiler oluşturur. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, karaciğer metabolizması ve merkezi sinir sistemi arasındaki karşılıklı iletişim ağı olan gut–brain–liver axis, yaşam tarzı faktörlerinden doğrudan etkilenmektedir. Beslenme düzeni, fiziksel aktivite, uyku ve stres gibi davranışsal faktörler bu eksen üzerinde yer alan immünolojik, metabolik ve nöroendokrin sinyalleme mekanizmalarını modüle ederek sistemik metabolik dengeyi etkileyebilmektedir (Fan ve Pedersen, 2021: 55). Yaşam tarzı tıbbı müdahaleleri metabolik homeostazın korunmasında çok yönlü biyolojik mekanizmalar üzerinden etki gösterir. Beslenme, fiziksel aktivite, uyku düzeni ve stres yönetimi gibi davranışsal faktörler bağırsak mikrobiyotası, hepatokinler, adipokinler ve nöroendokrin sinyalleme yolakları aracılığıyla metabolik süreçleri

modüle ederek kronik metabolik hastalıkların gelişim riskini azaltabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Yaşam Tarzı Tıbbı Müdahaleleri ve Metabolik Etkileri

Yaşam Tarzı Tıbbı Müdahalesi	Etkilenen Biyolojik Mekanizma	Temel Moleküler / Fizyolojik Süreç	Metabolik Sonuç
Sağlıklı ve liften zengin beslenme (bitki ağırlıklı beslenme modeli)	Bağırsak mikrobiyotası ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretimi	Bağırsak bariyer bütünlüğünün güçlenmesi, inflamatuvar yanıtın azalması	İnsülin duyarlılığının artması, metabolik sendrom riskinin azalması
Düzenli fiziksel aktivite	Miyokin ve hepatokin sinyallemesi (FGF21, GPLD1 vb.)	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi, mitokondriyal fonksiyonların artması	Glukoz homeostazının iyileşmesi, kardiyometabolik riskin azalması
Enerji dengesi ve sağlıklı kilo kontrolü	Adipokin ve hepatokin dengesi	Lipid metabolizmasının düzenlenmesi, inflamasyonun azalması	Obezite ve insülin direncinin azalması
Restoratif uyku ve sirkadiyen ritim	Nöroendokrin düzenleme (melatonin, kortizol)	HPA ekseninin dengelenmesi, glukoz metabolizmasının düzenlenmesi	Metabolik esnekliğin artması
Stres yönetimi (mindfulness, psikososyal müdahaleler)	Nöroimmün ve inflamatuvar yanıt	Kortizol düzeylerinin düzenlenmesi, sistemik inflamasyonun azalması	Kardiyometabolik risk faktörlerinin azalması
Sosyal bağlantılar ve sağlıklı davranış örüntüleri	Psikososyal ve davranışsal düzenleyiciler	Sağlıklı yaşam davranışlarının sürdürülebilirliği	Uzun dönem metabolik sağlık ve yaşam kalitesinde artış

Kaynak: (Pedersen ve Febbraio, 2012: 457; Koh ve ark., 2016: 1332; Cryan ve ark., 2019: 1877; Fan ve Pedersen, 2021: 55; Hawley ve ark., 2014: 738;

Spiegel ve ark., 2009: 253; Frates ve ark., 2016: 337) çalışmalarından yararlanılarak yazar tarafından hazırlanmıştır.

Beslenme alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu belirleyen en güçlü çevresel faktörlerden biridir. Lif açısından zengin ve bitki temelli beslenme modellerinin kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirdiği ve inflamatuvar süreçleri azalttığı gösterilmiştir. Bu metabolitler aynı zamanda karaciğer lipid metabolizmasını düzenleyen sinyal yollarını aktive ederek hepatik yağ birikimini azaltabilmektedir (Koh ve ark., 2016: 1332). Buna karşılık yüksek oranda ultra işlenmiş gıda tüketimi bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltarak metabolik endotoksemi ve kronik inflamasyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Tilg ve ark., 2020: 104).

Fiziksel aktivite de bağırsak–beyin–karaciğer ekseni üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Egzersiz sırasında iskelet kasından salınan miyokinler ve karaciğer kaynaklı hepatokinler metabolik iletişimi güçlendirerek glukoz homeostazını ve lipid metabolizmasını düzenlemektedir. Bu biyolojik sinyaller yalnızca periferik metabolizmayı değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi düzeyinde enerji dengesi ve iştah kontrolünü de etkileyebilmektedir (Pedersen ve Febbraio, 2012: 457). Egzersizin ayrıca bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırarak metabolik esnekliği desteklediği ve inflamatuvar yanıtı azalttığı bildirilmektedir (Mailing ve ark., 2019: 75).

Uyku düzeni ve sirkadiyen ritim de metabolik eksen üzerinde belirleyici rol oynayan faktörler arasındadır. Uyku süresinin azalması ve sirkadiyen ritmin bozulması, glukoz metabolizması ve enerji dengesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturarak insülin direncinin gelişmesine katkı sağlayabilir. Uyku yoksunluğunun hipotalamus–hipofiz–adrenal ekseni üzerinden kortizol düzeylerini

artırdığı ve bu mekanizma aracılığıyla metabolik inflamasyonu tetikleyebildiği gösterilmiştir (Spiegel ve ark., 2009: 253).

Psikososyal stres de bağırsak–beyin iletişimi üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Kronik stres durumlarında bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda değişiklikler meydana gelmekte ve bağırsak geçirgenliği artabilmektedir. Bu durum sistemik inflamasyon ve metabolik disfonksiyon gelişimine katkıda bulunarak bağırsak–beyin–karaciğer ekseninin fizyolojik dengesini bozabilmektedir (Cryan ve ark., 2019: 1877).

Son yıllarda elde edilen bulgular, yaşam tarzı müdahalelerinin metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik tedavilerle sinerjik etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle beslenme düzeninin iyileştirilmesi, düzenli fiziksel aktivite ve stres yönetimi gibi müdahalelerin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu modüle ederek inflamasyonun azalmasına, hepatik metabolizmanın iyileşmesine ve nöroendokrin sinyallemenin dengelenmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (Fan ve Pedersen, 2021: 55).

Bu nedenle yaşam tarzı tıbbı müdahaleleri, metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynayan çoklu biyolojik mekanizmaları aynı anda hedefleyebilen bütüncül bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Bağırsak–beyin–karaciğer ekseni üzerinden gerçekleşen bu çok yönlü biyolojik etkiler, yaşam tarzı tıbbının metabolik hastalıkların yönetiminde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir.

Fiziksel Aktivite ve Hepatokin Sinyallemesi

Fiziksel aktivitenin metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri uzun süredir bilinmekle birlikte, son yıllarda bu etkinin moleküler mekanizmaları daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Egzersizin yalnızca kas dokusu üzerinden değil, aynı zamanda

karaciğer tarafından salgılanan hepatokinler aracılığıyla sistemik metabolizmayı etkilediği gösterilmiştir.

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, egzersiz sırasında karaciğerde üretilen GPLD1 adlı bir enzimin yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemeyi tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Bu protein, kan–beyin bariyerinde biriken TNAP adlı enzimi hedef alarak damar bariyerinin bütünlüğünü güçlendirmekte ve nöroinflamasyonu azaltmaktadır (Bieri ve ark., 2026: 1499).

Deneysel modellerde GPLD1 düzeyinin artırılması veya TNAP aktivitesinin baskılanması, hem kan–beyin bariyerinin geçirgenliğini azaltmış hem de bilişsel performansı iyileştirmiştir. Bu bulgular egzersizin karaciğer kaynaklı metabolik sinyaller aracılığıyla beyin yaşlanmasını etkileyebileceğini göstermektedir.

Bu mekanizma, metabolik organlar arasında çok yönlü bir iletişim ağının bulunduğunu ve fiziksel aktivitenin yalnızca enerji harcamasını artırmakla kalmayıp sistemik biyolojik sinyallemeyi yeniden düzenlediğini ortaya koymaktadır. Egzersiz sırasında karaciğerden salınan hepatokinler, periferik dokular ile merkezi sinir sistemi arasında metabolik iletişimi sağlayan önemli sinyal molekülleri olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküller glukoz homeostazı, lipid metabolizması ve enerji dengesi üzerinde düzenleyici etkiler oluşturarak sistemik metabolik adaptasyonun sağlanmasına katkıda bulunur (Stefan ve Häring, 2013: 144).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin hepatokin sekresyonunu değiştirerek metabolik inflamasyonu azalttığını ve insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Özellikle fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF21) ve fetuin-A gibi hepatokinlerin egzersiz ile modüle edildiği ve bu moleküllerin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Pedersen ve Febbraio, 2012: 457).

Deneysel ve klinik araştırmalar, egzersizin karaciğer metabolizmasını doğrudan etkileyerek hepatik lipid birikimini azaltabileceğini ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Bu etkiler, hepatokinler ve miyokinler aracılığıyla karaciğer, kas ve adipöz doku arasında kurulan metabolik iletişim ağının bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (Hawley ve ark., 2014: 738).

Fiziksel aktivitenin hepatik metabolizma üzerindeki etkileri yalnızca enerji dengesi ile sınırlı değildir; aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin azalmasına ve oksidatif stresin kontrol altına alınmasına da katkı sağlayabilmektedir. Bu biyolojik adaptasyonlar, metabolik sendrom ve kardiyometabolik hastalık riskinin azalmasında önemli rol oynamaktadır (Petersen ve Shulman, 2018: 120).

Karaciğer kaynaklı metabolik sinyallerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri giderek daha fazla ilgi görmektedir. Hepatokinlerin kan–beyin bariyeri üzerinden sinyal ileterek nöroinflamasyonu ve nörovasküler fonksiyonları etkileyebildiği ve bu mekanizmanın egzersizin bilişsel sağlık üzerindeki olumlu etkilerinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Horowitz ve ark., 2020: 167).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, fiziksel aktivitenin yalnızca enerji harcamasını artıran bir davranışsal müdahale olmadığı; aynı zamanda karaciğer, kas ve beyin arasında kurulan kompleks biyokimyasal sinyal ağlarını yeniden düzenleyen güçlü bir metabolik düzenleyici olduğu anlaşılmaktadır (Stefan ve Häring, 2013: 144). Egzersiz ile indüklenen hepatokinler, metabolik organlar arasındaki iletişimin önemli düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır. Özellikle fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF21), angiopoietin-like protein-4 (ANGPTL4) ve fetuin-A gibi hepatokinlerin enerji metabolizması, lipid oksidasyonu ve insülin duyarlılığı üzerinde belirleyici etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

FGF21'in egzersiz sırasında artan enerji gereksinimine yanıt olarak hepatik yağ asidi oksidasyonunu artırdığı ve glukoz metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir (Fisher ve Maratos-Flier, 2016: 223). Benzer şekilde ANGPTL4, lipoprotein lipaz aktivitesini modüle ederek lipid metabolizmasını düzenlemekte ve enerji homeostazına katkıda bulunmaktadır (Dijk ve Kersten, 2014: 249). Buna karşılık fetuin-A düzeylerindeki artışın insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup düzenli fiziksel aktivitenin bu hepatokinin plazma düzeylerini azaltabildiği bildirilmektedir (Stefan ve Häring, 2013: 144). Bu bulgular hepatokinlerin egzersiz sırasında ortaya çıkan metabolik adaptasyonların önemli biyokimyasal aracılarından biri olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda hepatokinlerin merkezi sinir sistemi ile metabolik iletişimde de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. Karaciğerden salınan metabolik sinyallerin kan–beyin bariyeri üzerinden merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebildiği ve bu mekanizmanın enerji dengesi ile nörolojik yaşlanma süreçleri arasında bağlantı kurabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle egzersiz sırasında artan hepatokin ve miyokin sinyallerinin nörovasküler fonksiyonları desteklediği ve nöroinflamasyonu azaltarak bilişsel performans üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (Horowitz ve ark., 2020: 167). Ayrıca metabolik disfonksiyon ve kronik inflamasyonun nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ve karaciğer kaynaklı metabolik sinyallerin bu süreçleri etkileyebileceği düşünülmektedir (Deleidi ve Maetzler, 2012: 45). Bu nedenle karaciğer–beyin metabolik sinyallemesi, metabolik hastalıklar ile yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif süreçler arasındaki biyolojik bağlantıyı açıklayabilecek yeni bir araştırma alanı olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Egzersiz ile ortaya çıkan hepatokin sinyallemesi, karaciğer, kas ve merkezi sinir sistemi arasında kurulan metabolik iletişim ağının önemli bir bileşenini

oluşturmaktadır. Bu hepatokinlerin başlıca biyolojik fonksiyonları ve metabolik sonuçları aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Egzersiz ile İndüklenen Hepatokinler ve Metabolik Etkileri

Hepatokin	Kaynak organ	Metabolik etki
FGF21	Karaciğer	Yağ asidi oksidasyonu ve insülin duyarlılığının artması
ANGPTL4	Karaciğer	Lipid metabolizmasının düzenlenmesi
Fetuin-A	Karaciğer	İnsülin direnci ile ilişki
GPLD1	Karaciğer	Nörovasküler koruma

Kaynak: (Fisher ve Maratos-Flier, 2016: 223; Dijk ve Kersten, 2014: 249; Stefan ve Häring, 2013: 144; Horowitz ve ark., 2020: 167; Bieri ve ark., 2026: 1499) çalışmalarından yararlanılarak yazar tarafından hazırlanmıştır.

Yaşam tarzı tıbbı müdahaleleri, hepatokin sinyallemesi aracılığıyla metabolik homeostazı etkileyen çok yönlü biyolojik mekanizmaları modüle eder. Sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, uyku düzeni ve stres yönetimi gibi davranışsal faktörler hepatokinler ve diğer metabolik sinyaller üzerinden karaciğer metabolizmasını, insülin duyarlılığını ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek metabolik hastalık riskinin azalmasına katkı sağlar (Tablo 3).

Tablo 3. Yaşam Tarzı Tıbbı Müdahaleleri, Hepatokin Sinyallemesi ve Metabolik Sonuçlar

Yaşam Tarzı Müdahalesi	Etkilenen Hepatokin / Metabolik Sinyal	Biyolojik Etki Mekanizması	Metabolik Sonuç
Sağlıklı ve liften zengin beslenme	FGF21, ANGPTL4	Yağ asidi oksidasyonunun artması, lipid metabolizmasının düzenlenmesi	Hepatik yağlanmanın azalması, metabolik esnekliğin artması
Düzenli fiziksel aktivite	FGF21, GPLD1	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi, nörovasküler sinyallemenin artması	İnsülin duyarlılığının artması, bilişsel fonksiyonların desteklenmesi
Enerji dengesi ve kilo kontrolü	Fetuin-A	İnsülin sinyallemesinin iyileşmesi, inflamasyonun azalması	İnsülin direncinin azalması, metabolik sendrom riskinin düşmesi
Sirkadiyen ritme uygun uyku	Hepatik metabolik hormonlar	Glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, stres hormonlarının dengelenmesi	Glisemik kontrolün iyileşmesi
Stres yönetimi	Kortizol ve hepatik inflamatuvar sinyaller	Sistemik inflamasyonun azalması	Kardiyometabolik risk faktörlerinin azalması
Bitki ağırlıklı beslenme ve mikrobiyota çeşitliliği	SCFA aracılı hepatik sinyaller	Bağırsak bariyer bütünlüğünün güçlenmesi, inflamasyonun azalması	Metabolik homeostazın korunması

Kaynak: (Fisher ve Maratos-Flier, 2016: 223; Dijk ve Kersten, 2014: 249; Stefan ve Häring, 2013: 144; Horowitz ve ark., 2020: 167; Bieri ve ark., 2026: 1499) çalışmalarından yararlanılarak yazar tarafından hazırlanmıştır.

Beslenme Modelleri ve Metabolik Sağlık

Beslenme alışkanlıkları metabolik homeostaz üzerinde belirleyici rol oynayan çevresel faktörlerden biridir. Özellikle ultra işlenmiş gıdaların yüksek tüketimi, düşük lif alımı ve yüksek sodyum içeriği kronik inflamasyon ve kardiyometabolik hastalık riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Akdeniz diyeti üzerine yapılan randomize klinik çalışmalar, bu beslenme modelinin kardiyovasküler olayları ve metabolik sendrom riskini anlamlı biçimde azaltabildiğini göstermiştir (Estruch ve ark., 2018: 1279).

Benzer şekilde bitki ağırlıklı beslenme modellerinin insülin duyarlılığını artırdığı, inflamasyonu azalttığı ve kardiyometabolik risk profilini iyileştirdiği bildirilmektedir (Satija ve ark., 2017: 411). Bu beslenme modelleri yüksek lif içeriği sayesinde bağırsak mikrobiyotasını desteklemekte ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak metabolik homeostazın korunmasına katkı sağlamaktadır.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ultra işlenmiş gıdaların yüksek tüketiminin obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (Monteiro ve ark., 2019: 936). Bu tür gıdaların yüksek enerji yoğunluğu, düşük lif içeriği ve katkı maddeleri açısından zengin olması bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda değişikliklere ve metabolik inflamasyonun artmasına yol açabilmektedir (Zinöcker ve Lindseth, 2018: 21).

Buna karşılık lif açısından zengin beslenme modellerinin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırdığı ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini destekleyerek enerji metabolizması ve inflamatuvar yanıt üzerinde düzenleyici etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Koh ve ark., 2016: 1332). Bu metabolitler özellikle kolon epitel bütünlüğünü güçlendirmekte ve sistemik inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.

Prospektif kohort çalışmalarında Akdeniz diyeti gibi bitki temelli beslenme modellerinin yalnızca kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimini de önleyebildiği bildirilmiştir (Martínez-González ve Bes-Rastrollo, 2014: 123). Ayrıca bu beslenme modellerinin antioksidan ve polifenol içeriği sayesinde oksidatif stres ve inflamatuvar süreçler üzerinde koruyucu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Bitki ağırlıklı beslenme modellerinin metabolik sağlık üzerindeki etkileri yalnızca enerji dengesi ile sınırlı değildir. Bu beslenme yaklaşımının adipokin dengesi, insülin sinyallemesi ve hepatik lipid metabolizması üzerinde düzenleyici etkiler oluşturarak metabolik homeostazın korunmasına katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Satija ve ark., 2017: 411).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, beslenme modellerinin bağırsak mikrobiyotası, inflamasyon ve metabolik sinyal yolları üzerinden sistemik metabolik dengeyi etkileyebildiği ve yaşam tarzı tıbbının metabolik hastalıkların önlenmesinde temel bir bileşen olduğu anlaşılmaktadır.

Yaşam Tarzı Müdahalelerinin Klinik Önemi

Metabolik hastalıkların klinik yönetiminde farmakolojik tedaviler önemli bir yer tutmakla birlikte, güncel klinik kılavuzlar yaşam tarzı müdahalelerinin birinci basamak tedavi stratejisi olduğunu vurgulamaktadır.

Yaşam tarzı tıbbı yaklaşımı, davranış değişikliği stratejilerini sistematik biçimde kullanarak metabolik risk faktörlerini hedeflemektedir. Bu yaklaşım yalnızca kilo kaybı sağlamayı değil; aynı zamanda inflamasyonu azaltmayı, insülin duyarlılığını artırmayı ve kardiyometabolik risk profilini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Güncel kanıtlar, yaşam tarzı müdahalelerinin kronik hastalıkların hem önlenmesinde hem de tedavisinde

farmakolojik tedavilerle sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen geniş ölçekli klinik çalışmalar, yapılandırılmış yaşam tarzı müdahalelerinin kardiyometabolik risk faktörlerini anlamlı düzeyde azaltabildiğini göstermektedir. Özellikle diyabet önleme programlarında uygulanan yoğun yaşam tarzı değişikliği müdahalelerinin tip 2 diyabet gelişme riskini belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir (Knowler ve ark., 2002: 393).

Benzer şekilde Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması, beslenme düzeninin iyileştirilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasına dayalı yaşam tarzı müdahalelerinin diyabet insidansını anlamlı derecede düşürdüğünü ortaya koymuştur (Tuomilehto ve ark., 2001: 1343). Bu çalışmalar yaşam tarzı müdahalelerinin metabolik hastalıkların primer önlenmesinde güçlü bir klinik araç olduğunu göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde de yaşam tarzı değişikliklerinin önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle Akdeniz diyeti temelli yaşam tarzı müdahalelerinin majör kardiyovasküler olay riskini azaltabildiği randomize klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (Estruch ve ark., 2018: 1279).

Yaşam tarzı müdahalelerinin yalnızca klinik sonuçları değil aynı zamanda biyolojik mekanizmaları da giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Bu müdahalelerin inflamatuvar belirteçleri azaltabildiği, endotelyal fonksiyonları iyileştirdiği ve insülin sinyallemesini güçlendirdiği bildirilmiştir (Ornish ve ark., 1998: 2001).

Ayrıca davranış temelli yaşam tarzı programlarının uzun dönemli kilo kontrolü ve metabolik risk faktörlerinin yönetiminde sürdürülebilir faydalar sağlayabildiği gösterilmiştir (Look AHEAD Research Group, 2013: 156).

Bu bulgular yaşam tarzı müdahalelerinin kronik hastalık yönetiminde farmakolojik tedavileri tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu nedenle modern klinik uygulamada yaşam tarzı tıbbı, metabolik hastalıkların yönetiminde yalnızca önleyici bir yaklaşım değil aynı zamanda tedavi edici ve hastalık progresyonunu yavaşlatıcı önemli bir klinik strateji olarak kabul edilmektedir.

Sonuç

Metabolik homeostazın düzenlenmesi, hücresel enerji sensörlerinden nöroendokrin sinyal ağlarına ve davranışsal faktörlere kadar uzanan çok boyutlu bir düzenleyici sistemin ürünüdür. Yaşam tarzı faktörleri, bağırsak mikrobiyotası, hepatokinler ve nörovasküler sinyalleme yolakları üzerinden bu sistemin önemli bir modülatörü olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda elde edilen bilimsel kanıtlar, metabolik hastalıkların gelişiminde yalnızca genetik faktörlerin değil aynı zamanda çevresel ve davranışsal belirleyicilerin de kritik rol oynadığını ortaya koymuştur (Afshin ve ark., 2019: 1958). Özellikle sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve uyku düzensizlikleri gibi yaşam tarzı faktörlerinin kardiyometabolik hastalık yükünün önemli bir bölümünden sorumlu olduğu gösterilmiştir (GBD 2019 Risk Factors Collaborators, 2020: 1223).

Bağırsak mikrobiyotası, hepatik metabolizma ve merkezi sinir sistemi arasındaki karşılıklı iletişimi içeren bağırsak–beyin–karaciğer ekseni, metabolik homeostazın korunmasında temel biyolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (Cryan ve ark., 2019: 1877). Bu eksen üzerinde gerçekleşen metabolik sinyaller, inflamasyon, enerji dengesi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Tilg ve ark., 2020: 104).

Beslenme modelleri üzerine yapılan geniş ölçekli randomize klinik çalışmalar, özellikle Akdeniz diyeti ve bitki ağırlıklı beslenme yaklaşımlarının kardiyovasküler hastalık riskini ve metabolik sendrom gelişimini anlamlı biçimde azaltabildiğini göstermiştir (Estruch ve ark., 2018: 1279). Bu beslenme modellerinin yüksek lif ve polifenol içeriği sayesinde bağırsak mikrobiyotasını destekleyerek metabolik inflamasyonu azaltabileceği bildirilmektedir (Koh ve ark., 2016: 1332).

Benzer şekilde düzenli fiziksel aktivitenin hepatokinler ve miyokinler aracılığıyla metabolik organlar arasında biyokimyasal iletişimi güçlendirdiği ve insülin duyarlılığını artırarak metabolik esnekliği desteklediği gösterilmiştir (Pedersen ve Febbraio, 2012: 457). Egzersizin ayrıca nörovasküler fonksiyonları iyileştirdiği ve bilişsel yaşlanma süreçleri üzerinde koruyucu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (Horowitz ve ark., 2020: 167).

Klinik çalışmalar, yapılandırılmış yaşam tarzı müdahalelerinin tip 2 diyabet gelişme riskini önemli ölçüde azaltabildiğini ve uzun dönem metabolik sonuçları iyileştirebildiğini ortaya koymuştur (Knowler ve ark., 2002: 393; Tuomilehto ve ark., 2001: 1343). Bu bulgular yaşam tarzı müdahalelerinin metabolik hastalıkların yalnızca önlenmesinde değil aynı zamanda tedavisinde de güçlü bir klinik araç olduğunu göstermektedir.

Dolayısıyla metabolik hastalıkların etkin yönetimi, farmakolojik tedavilerin ötesine geçen ve davranışsal faktörleri hedefleyen bütüncül yaklaşımları gerektirmektedir. Yaşam tarzı tıbbı, beslenme, fiziksel aktivite, uyku ve stres yönetimi gibi müdahaleler aracılığıyla metabolik sinyal ağlarını modüle ederek kronik hastalıkların yönetiminde merkezi bir rol üstlenmektedir (Frates ve ark., 2016: 337).

Gelecekte metabolik hastalıkların yönetiminde bağırsak mikrobiyotası, hepatokinler ve nöroendokrin sinyalleme yolaklarını hedefleyen yaşam tarzı temelli müdahalelerin translasyonel tıp perspektifinde daha geniş bir uygulama alanı bulması beklenmektedir.

Bu nedenle modern metabolik tıp yaklaşımı, farmakolojik tedaviler ile yaşam tarzı müdahalelerinin entegre edildiği bütüncül bir stratejiyi gerektirmektedir. Böyle bir yaklaşım yalnızca metabolik hastalıkların kontrolünü sağlamakla kalmayıp kardiyorenal ve nörolojik komplikasyonların önlenmesinde de önemli bir rol oynayacaktır.

Kaynakça

Afshin, A., Sur, P. J., Fay, K. A., Cornaby, L., Ferrara, G., Salama, J. S., Mullany, E. C., Abate, K. H., Abbafati, C., Abebe, Z., Afarideh, M., Aggarwal, A., Agrawal, S., Akinyemiju, T., Alahdab, F., Bacha, U., Bachman, V. F., Badali, H., Badawi, A., … Murray, C. J. L. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet, 393*(10184), 1958–1972. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8

Bieri, G., Pratt, K. J. B., Fuseya, Y., Aghayev, T., Sucharov, J., Horowitz, A. M., Philp, A. R., Fonseca-Valencia, K., Chu, R., Phan, M., Remesal, L., Wang, S. H. J., Yang, A. C., Casaletto, K. B., & Villeda, S. A. (2026). Liver exerkine reverses aging- and Alzheimer's-related memory loss via vasculature. *Cell, 189*(5), 1499–1516.e25. https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.024

Cani, P. D., & Jordan, B. F. (2018). Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: A link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 15*(11), 671–682. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., … Dinan, T. G. (2019). The microbiota–gut–brain axis. *Physiological Reviews, 99*(4), 1877–2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018

Deleidi, M., & Maetzler, W. (2012). Protein aggregation in neurodegeneration: Lessons from Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology, 45*(3), 556–571. https://doi.org/10.1007/s12035-012-8261-4

Dijk, W., & Kersten, S. (2014). Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Current Opinion in Lipidology, 25*(3), 249–256. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000087

Drossman, D. A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology, 150*(6), 1262–1279.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032

Egger, G., Binns, A., & Rossner, S. (2017). *Lifestyle medicine* (3rd ed.). Academic Press.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine, 378*(25), e34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389

Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology, 19*(1), 55–71. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9

Fisher, F. M., & Maratos-Flier, E. (2016). Understanding the physiology of FGF21. *Annual Review of Physiology, 78*, 223–241. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339

Frates, E. P., Bonnet, J. P., & Firth, J. (2016). Lifestyle medicine education. *American Journal of Lifestyle Medicine, 10*(5), 337–347. https://doi.org/10.1177/1559827616638015

GBD 2019 Risk Factors Collaborators. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019.

The Lancet, 396(10258), 1223–1249. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2

Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell, 159*(4), 738–749. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029

Horowitz, A. M., Fan, X., Bieri, G., Smith, L. K., Sanchez-Diaz, C. I., Schroer, A. B., Gontier, G., Casaletto, K. B., Kramer, J. H., Williams, K. E., Villeda, J. C., & Villeda, S. A. (2020). Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science, 369*(6500), 167–173. https://doi.org/10.1126/science.aaw2622

Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature, 542*(7640), 177–185. https://doi.org/10.1038/nature21363

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention. *New England Journal of Medicine, 346*(6), 393–403. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512

Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell, 165*(6), 1332–1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041

Look AHEAD Research Group. (2013). Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine, 369*(2), 145–154. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914

Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J., & Woods, J. A. (2019). Exercise and the gut microbiome. *Exercise and*

Sport Sciences Reviews, 47(2), 75–85. https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183

Martínez-González, M. A., & Bes-Rastrollo, M. (2014). Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology, 25*(1), 20–26. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000044

Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation, 125*(3), 926–938. https://doi.org/10.1172/JCI76304

Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D., Martinez-Steele, E., Baraldi, L. G., & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutrition, 22*(5), 936–941. https://doi.org/10.1017/S1368980018003762

Ornish D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H., Brown, S. E., Gould, K. L., Merritt, T. A., Sparler, S., Armstrong, W. T., Ports, T. A., Kirkeeide, R. L., Hogeboom, C., & Brand, R. J. (1998). *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease.* **JAMA, 280**(23), 2001–2007.

Ornish, D., Magbanua, M. J. M., Weidner, G., Weinberg, V., Kemp, C., Green, C., Mattie, M. D., Marlin, R., Simko, J., Shinohara, K., Haqq, C. M., & Carroll, P. R. (2019). *Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention.* **The Journal of Urology, 174**(3), 1065–1069. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169487.49054.3c

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews*

Endocrinology, *8*(8), 457–465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews, 98*(4), 2133–2223. https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017

Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Manson, J. E., Willett, W., Rexrode, K. M., Rimm, E. B., Hu, F. B., & Malik, V. S. (2017). Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology,* *70*(4), 411–422. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.047

Spiegel, K., Tasali, E., Leproult, R., & Van Cauter, E. (2009). Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature Reviews Endocrinology,* *5*(5), 253–261. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.23

Stefan, N., & Häring, H. U. (2013). The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology, 9*(3), 144–152. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.258

Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology, 20*(1), 40–54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., & Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine,* *344*(18), 1343–1350. https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801

Zinöcker, M. K., & Lindseth, I. A. (2018). The Western diet–microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients, 10*(3), 365. https://doi.org/10.3390/nu10030365

BÖLÜM 2

DİYABETİK HASTADA HİPOGLİSEMİ

HATİCE ERDOĞAN ÖZBUĞDAY[1]

Giriş

Diyabet tedavisinin en önemli sınırlayıcı komplikasyonlarından biri hipoglisemidir ve özellikle insülin veya insülin sekresyonunu artıran tedaviler kullanan hastalarda önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkar. Hipoglisemi yalnızca akut nöroglikopenik semptomlara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler olaylar, aritmi ve mortalite ile ilişkili olabilen ciddi bir metabolik durumdur. Bu nedenle diyabetik hastalarda hipogliseminin doğru tanımlanması, risk faktörlerinin bilinmesi ve uygun yönetim stratejilerinin uygulanması klinik bakımın temel bileşenlerinden biridir. Bu bölümde diyabetik hastalarda hipogliseminin tanımı, klinik önemi ve yönetim yaklaşımı ele alınacaktır.

Hipoglisemi Tanımı

Hipoglisemi, plazma glukoz düzeyinin organizmanın normal fizyolojik gereksinimlerini karşılayamayacak kadar düşmesi sonucunda ortaya çıkan klinik ve biyokimyasal bir durumdur. Klinik

[1] Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Orcid: 0000-0002-1231-3640

pratikte hipoglisemi için en sık kullanılan biyokimyasal eşik değeri plazma glukozunun yaklaşık 55 mg/dL (3.0 mmol/L) veya daha düşük olmasıdır. Bununla birlikte hipoglisemi tanısı yalnızca laboratuvar değerine dayanmaz; klinik belirtiler ve glukoz düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi önem taşır.

Gerçek hipogliseminin tanısal doğrulanması için klasik olarak Whipple triadı kullanılır. Whipple triadı üç temel bileşeni; düşük kan glukozu, eş zamanlı hipoglisemi ile uyumlu semptom ve bulguların olması ve bu semptom ve bulguların kan glukozu yükseltildiğinde gerilemesidir

Kontraregülatuvar Mekanizmalar

Hipoglisemi geliştiğinde glukoz homeostazını korumaya yönelik kontraregülatuvar hormonal yanıt ardışık bir şekilde aktive olur. Bu süreçte ilk olarak endojen insülin sekresyonu baskılanır; bunu takiben glukagon ve katekolaminlerin hızlı salınımı hepatik glukoz üretimini artırarak erken dönemde glukoz yükselmesine katkı sağlar. Daha geç dönemde ise kortizol ve büyüme hormonu devreye girerek glukoneogenez, lipoliz ve periferik glukoz kullanımını düzenleyen metabolik adaptasyon mekanizmalarını destekler (Melmed, 2020).

Hipoglisemi sırasında ortaya çıkan klinik belirtiler adrenerjik- otonomik ve nöroglikopenik semptomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Adrenerjik otonomik semptomlar hipoglisemiye yanıt olarak otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir ve erken dönemde ortaya çıkar. Bu belirtiler, soğuk terleme, titreme, tremor, bulantı, kusma, çarpıntı, açlık hissi yer alır. Ayrıca anksiyete ve irritabilite de olabilir (Cryer,2016). Hipoglisemi sırasında gözlenen anksiyete ile hipoglisemi anksiyetesi birbiri ile karışabileceği için dikkatli olunmalıdır; Whipple triadı ile ayrıma gidilebilir.

Buna karşılık nöroglikopenik semptomlar serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir. Nöroglikopenik semptomlar arasında sersemlik hissi, baş ağrısı, bulanık görme, konsantrasyon güçlüğü, konuşmada güçlük, halsizlik, yorgunluk gibi semptomlar sayılabilir. Daha derin hipoglisemilerde konfüzyon, davranış değişiklikleri ve psikotik davranışlar da ortaya çıkabilir. Adrenerjik semptomlar genellikle glukoz düşüş hızına bağlı olarak ortaya çıkarken nöroglikopenik semptomlar mutlak glukoz düzeyi ile daha yakından ilişkilidir. Hipoglisemi semptomları kişiden kişiye değişkenlik gösterir, ancak bir kişide gözlenen hipoglisemi semptomları genelde benzerdir. Hipoglisemi semptomları spesifik olmadığı için diyabetik, non-diyabetik hastalarda hipoglisemi semptomları aynıdır.

Hipoglisemiye karşı gelişen fizyolojik kontraregülatuvar mekanizmalarının ortaya çıktığı glisemik eşikler bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Örneğin uzun süredir tip 1 diyabet ile yaşayan bireylerde tekrarlayan hipoglisemi epizodları, kontraregülatuvar hormon yanıtının ve semptom gelişiminin daha düşük glukoz düzeylerinde ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu hastalarda kontraregülatuvar yanıt sıklıkla 50–60 mg/dL aralığında gözlenirken, otonomik ve nöroglikopenik semptomlar genellikle yaklaşık 54 mg/dL veya daha düşük glukoz düzeylerinde belirgin hale gelir. Bu fizyolojik kayma, hipogliseminin klinik olarak daha geç fark edilmesine ve hipoglisemi farkındalığının azalmasına katkıda bulunan önemli mekanizmalardan biridir (ElSayed, 2025: 128).

Hipogliseminin Klinik Sınıflaması

Hipoglisemi, klinik önemine göre uluslararası kılavuzlarda üç farklı düzeyde sınıflandırılmaktadır. Evre 1 hipoglisemi, plazma glukozunun 3.9 mmol/L (70 mg/dL) değerinin altına düşmesi ile tanımlanır ve genellikle hipoglisemi açısından bir uyarı eşiği olarak

kabul edilir. Bu düzeyde hastalar çoğu zaman asemptomatik olabilir; ancak glukoz değerinin bu eşik altına düşmesi, hipogliseminin ilerlemesini önlemek amacıyla tedavi stratejisinin gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir. Evre 2 hipoglisemi, plazma glukozunun 3.0 mmol/L (54 mg/dL) altına düşmesi ile karakterizedir ve klinik açıdan anlamlı hipoglisemi olarak da adlandırılır. Bu düzeyde nöroglikopenik etkiler daha belirgin hale gelebilir ve tekrarlayan epizodlar hipoglisemi farkındalığında azalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu seviyedeki hipogliseminin ciddi hipoglisemi gelişimi ve kardiyak aritmiler gibi olumsuz sonuçlar açısından öngörücü olabileceği bildirilmektedir. Evre 3 hipoglisemi ise belirli bir glukoz eşik değeri ile tanımlanmaz; bunun yerine hastanın bilişsel fonksiyonlarının bozulması nedeniyle dışarıdan yardım gerektiren ağır hipoglisemi epizodlarını ifade eder. Bu durumda plazma glukozunun yükseltilmesi ile birlikte nörolojik durumun düzelmesi, hipogliseminin klinik tablonun temel nedeni olduğunu destekleyen önemli bir bulgu olarak kabul edilir (ElSayed, 2025: 128; Heller, 2017: 155).

Hipoglisemi klinik olarak yalnızca plazma glukoz düzeyine göre değil, aynı zamanda semptomların varlığı ve biyokimyasal doğrulama ile birlikte değerlendirilerek sınıflandırılabilir; Belgelenmiş semptomatik hipoglisemi, hipoglisemi ile uyumlu semptomların varlığına eşlik eden ve plazma glukoz düzeyinin 3.9 mmol/L (70 mg/dL) altında ölçüldüğü durumları ifade eder (ElSayed, 2025: 128). Asemptomatik hipoglisemi, bireyin hipoglisemiye ait herhangi bir belirti bildirmediği ancak plazma glukozunun yine aynı eşik değerin altında saptandığı epizodları tanımlar. Muhtemel semptomatik hipoglisemi, hipoglisemi ile uyumlu semptomların mevcut olduğu ancak o sırada glukoz ölçümünün yapılamadığı durumlar için kullanılan klinik bir tanımlamadır. Psödohipoglisemi, birey hipoglisemiye benzer semptomlar yaşayabilir; ancak ölçülen plazma glukoz düzeyi 3.9

mmol/L'nin üzerinde olup gerçek biyokimyasal hipoglisemi saptanmaz. Bu durum sıklıkla kronik hiperglisemisi bulunan bireylerde gliseminin daha düşük değerlere hızlı düşmesine bağlı gelişen fizyolojik adaptasyon süreçleri ile ilişkilidir ve zamanla glisemik eşiklerin yeniden ayarlanması (Resetting) ile düzelebilir.

Psödohipoglisemi, hastada hipoglisemi ile uyumlu klinik bulgular veya düşük ölçülen glukoz değerleri bulunmasına rağmen doku düzeyinde hipogliseminin olmadığı durumları ifade eder. Bu tablo çoğu zaman ölçüm hatalarına veya preanalitik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Örneğin, kan örneğinin alınmasından sonra uzun süre bekletilmesi durumunda eritrositler ve lökositler tarafından devam eden glukoz tüketimi nedeniyle ölçülen glukoz değerinde saatte yaklaşık 10–20 mg/dL'ye kadar düşüş meydana gelebilir ve bu durum psödohipoglisemiye yol açabilir. Benzer şekilde belirgin hipertrigliseridemi plazma su fraksiyonunu azaltarak bazı biyokimyasal ölçüm yöntemlerinde psödohipoglisemiye neden olabilir. Ayrıca polisitemi, lösemi veya diğer miyeloproliferatif hastalıklar gibi hücresel elemanların arttığı durumlarda da hücrelerin artmış glukoz tüketimi nedeniyle ölçüm sırasında psödohipoglisemi görülebilir. Şiddetli hemolitik hastalıklar da benzer şekilde glukoz ölçümünü etkileyebilen faktörler arasında yer alır. Bunun yanında kapiller kan ile yapılan glukometre ölçümleri, periferik dolaşım bozuklukları veya teknik sınırlılıklar nedeniyle bazı klinik durumlarda gerçek plazma glukoz düzeyini tam olarak yansıtmayabilir ve psödohipoglisemiye yol açabilecek yanlış düşük değerler gösterebilir. Bu nedenle hipoglisemi şüphesi bulunan hastalarda klinik bulgular ile laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ve gerektiğinde plazma glukozunun uygun laboratuvar koşullarında doğrulanması önem taşır (Rifai ,2018, Service, 1995: 1144).

Presipite edici faktörler

Hipoglisemi gelişimini kolaylaştıran birçok presipite edici faktör tanımlanmıştır: Öğün atlanması veya düşük karbonhidrat içeren öğünler, hepatik glikojen depolarının azalmasına ve endojen glukoz üretiminin yetersiz kalmasına yol açarak hipoglisemi riskini artırabilir. Benzer şekilde yoğun veya planlanmamış fiziksel aktivite kas dokusunda glukoz tüketimini artırarak hipoglisemiye katkıda bulunabilir. İlaç tedavisine bağlı faktörler de önemli bir rol oynar; özellikle hipergliseminin aşırı düzeltilmesi, insülin doz hataları veya glukoz düşürücü ilaçların uygunsuz kullanımı hipoglisemi gelişimini kolaylaştırabilir. Bununla birlikte hipoglisemi için en güçlü risk belirleyicilerden biri daha önce hipoglisemi yaşamış olmaktır. Tekrarlayan hipoglisemi epizodları, kontraregülatuvar hormon yanıtını ve sempatoadrenal aktivasyonu zayıflatarak hipoglisemiye karşı fizyolojik savunma mekanizmalarının daha düşük glukoz düzeylerinde ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezlik (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF) olarak tanımlanır ve hastaların hipoglisemiyi daha geç fark etmesine yol açar. Dolayısıyla hipoglisemi öyküsünün varlığı, hatta tek bir epizod dahi, gelecekteki hipoglisemi riskini artıran önemli bir presipite edici faktör olarak kabul edilir. Ayrıca uzun diyabet süresi, ileri yaş, alkol tüketimi ve kronik böbrek hastalığı, demans, bilişsel bozukluk gibi komorbid durumlar da hipoglisemi riskini artıran klinik faktörler arasında yer almaktadır (ElSayed, 2025: 128).

Hipoglisemi Korkusu

Hipoglisemi korkusu, diyabetli bireylerde tekrarlayan hipoglisemi deneyimleri sonucunda gelişebilen ve hem davranışsal hem de psikolojik sonuçlara yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Bu durum hastaların hipoglisemiden kaçınma amacıyla gereğinden fazla karbonhidrat tüketmesine veya bilinçli olarak daha yüksek glisemik hedefler benimsemesine neden olarak metabolik kontrolü olumsuz etkileyebilir. Hipoglisemi korkusunun objektif olarak

değerlendirilmesi için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan araçlardan biri Hypoglycemia Fear Survey (HFS) olup bireylerin hipoglisemiye ilişkin kaygı düzeyini ve hipoglisemiden kaçınmaya yönelik davranışlarını ölçen alt ölçekler içerir. Bu ölçekler, hipoglisemiye ilişkin psikolojik yükün ve farkındalık durumunun belirlenmesine yardımcı olarak riskli hasta gruplarının tanımlanmasına ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlar (Przezak, 2022: e2633)

Literatürde yer alan çalışmalar, diyabetle ilişkili psikolojik stres ile hipoglisemi korkusu arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Diyabete bağlı kaygı düzeylerinin artması ile hipoglisemi korkusunun belirgin şekilde yükseldiği ve bu durumun hastaların glisemik kontrol davranışları ve tedaviye uyumunu etkileyebilecek önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Li, 2021: 1668).

Hipoglisemi Duyarsızlığı

Hipoglisemi farkındalığının kaybı (hypoglycemia unawareness), bireyin hipoglisemi geliştiğinde ortaya çıkan erken otonomik uyarı semptomlarını algılayamaması ile karakterize klinik bir durumdur. Normal koşullarda hipoglisemi sırasında sempatoadrenal aktivasyon sonucunda terleme, tremor, çarpıntı ve anksiyete gibi otonomik belirtiler ortaya çıkar ve bu semptomlar bireyin glukoz düzeyindeki düşüşü fark ederek uygun önlemleri almasına olanak tanır. Ancak tekrarlayan hipoglisemi epizodları merkezi sinir sisteminde glukoregülatuvar yanıtın adaptasyonuna yol açabilir ve kontraregülatuvar hormon yanıtlarının ortaya çıktığı glisemik eşikler daha düşük düzeylere kayabilir. Bu durum hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezlik (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF) olarak tanımlanır ve hipoglisemi farkındalığının azalmasının en önemli patofizyolojik mekanizmalarından biri olarak kabul edilir. Ayrıca uzun süreli

diyabete bağlı gelişen periferik otonomik nöropati veya adrenerjik reseptör duyarlılığında azalma gibi periferik mekanizmalar da sempatik uyarı yanıtını zayıflatarak hipogliseminin klinik olarak fark edilmesini güçleştirebilir. Sonuç olarak bu hastalarda otonomik uyarı semptomları belirgin şekilde azalır veya tamamen kaybolur ve hipoglisemi çoğu zaman doğrudan nöroglikopenik bulgular ile ortaya çıkar. Bu durum, hastaların ağır ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen hipoglisemi epizodları açısından belirgin bir risk altında olmasına yol açmaktadır (Cryer, 2013: 362, Rickels, 2019: 68).

Hipoglisemi farkındalığının kaybı, her ne kadar ciddi bir klinik sorun oluşturabilse de çoğu hastada reversible bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu durum genellikle uzun diyabet süresi, sıkı glisemik kontrol stratejileri ve özellikle insülin veya sülfonilüre gibi hipoglisemi riski yüksek tedavilerin kullanımı ile ilişkilidir. Ayrıca alkol tüketimi ve özellikle tekrarlayan gece hipoglisemileri, hipoglisemiye karşı gelişen otonomik uyarı yanıtını baskılayarak hipoglisemi farkındalığının azalmasına katkıda bulunabilir. Tekrarlayan hipoglisemi epizodlarının kontraregülatuvar hormon yanıtını zayıflatması sonucu gelişen bu tablo, hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezlik (HAAF) patofizyolojisinin önemli bir bileşenini oluşturur. Bununla birlikte klinik çalışmalar, hipoglisemiden mümkün olduğunca kaçınılmasının hipoglisemi farkındalığının yeniden kazanılmasına katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle hipoglisemi farkındalığı azalmış hastalarda glisemik hedeflerin geçici olarak gevşetilmesi, glukoz ölçüm sıklığının artırılması ve özellikle gece saatlerinde ek glukoz ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, hipoglisemi epizodlarının azaltılmasına ve zaman içinde kontraregülatuvar yanıtların kısmen düzelmesine yardımcı olabilir (Cryer, 2013: 362; Rickels, 2019: 68).

Hipoglisemi farkındalığının değerlendirilmesinde çeşitli anketler kullanılmakta ve klinik olarak yol göstermektedir. En sık

kullanılan anketlerden biri olan Clarke anketi, hastanın hipoglisemi semptomlarını algılama durumunu ve son dönemde yaşanan hipoglisemi epizodlarının özelliklerini sorgulayan yapılandırılmış sorulardan oluşur; toplam skorun ≥4 olması (modifiye Clarke anketinde ise ≥10 puan) hipoglisemi farkındalığı kaybı ile ilişkilendirilmektedir (Clarke, 1995: 517).

Hipoglisemi Müdahalesi

Hipogliseminin tedavisi hastanın bilinç durumuna göre planlanmalıdır. Bilinci açık ve yutabilecek hastalarda ilk yaklaşım hızlı emilen karbonhidratların verilmesidir. Bu amaçla genellikle 15–20 g glukoz veya sakkaroz içeren hızlı etkili karbonhidrat kaynakları önerilir. Bu miktar yaklaşık olarak 3–4 adet glukoz tableti (veya jel formu), 4–5 adet kesme şeker, yaklaşık 150–200 mL meyve suyu veya şekerli içecek ile sağlanabilir. Yağ,protein ve lif içeriği yüksek besinler, emilimin gecikmesine neden olabileceği için akut hipoglisemi tedavisinde tercih edilmez. Eğer hastanın bir saat içinde planlanmış bir öğünü yoksa, hipogliseminin tekrarını önlemek amacıyla ek olarak nişasta gibi kompleks karbonhidrat içeren bir ara öğün verilmesi önerilir. Bilinci kapalı veya oral alımın mümkün olmadığı hastalarda ise parenteral tedavi gereklidir. Bu durumda intravenöz glukoz uygulaması tercih edilen tedavi yöntemidir; alternatif olarak özellikle tip 1 diyabetli hastalarda 1 mg glukagonun intramüsküler (tercihen), subkutan veya intravenöz uygulanması etkili olabilir. Bununla birlikte sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemilerde hipogliseminin tekrar riski yüksek olduğundan intravenöz glukoz tedavisine ek olarak gerekirse Oktreotid kullanımı düşünülebilir. Ayrıca tip 1 DM, intensif insülin tedavisi alan, hipoglisemi duyarsızlığı olan hastalar gibi ciddi hipoglisemi riski taşıyan hastalarda glukagon kitlerinin temin edilmesi ve hasta yakınlarının bu konuda eğitilmesi hipoglisemi yönetiminin önemli bir parçasını oluşturur (ElSayed, 2025: 128).

Son yıllarda diyabet teknolojilerindeki gelişmeler, hipogliseminin erken tanınması ve önlenmesinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle sürekli glukoz monitörizasyonu (CGM) sistemleri, interstisyel glukoz düzeylerinin gerçek zamanlı izlenmesine olanak tanıyarak hipoglisemiye yönelik erken uyarı mekanizmaları sunmaktadır. Bu sistemler yalnızca mevcut glukoz değerini göstermekle kalmayıp aynı zamanda glukoz değişim hızını gösteren trend okları ve alarm sistemleri aracılığıyla yaklaşan hipoglisemi riskini önceden bildirebilir. Bu sayede hastalar ve sağlık profesyonelleri hipoglisemi gelişmeden önce gerekli önlemleri alabilmektedir. Ayrıca sensör destekli insülin pompa sistemleri ve hibrit kapalı döngü (automated insulin delivery) teknolojileri, düşük glukoz düzeyleri saptandığında bazal insülin infüzyonunu otomatik olarak azaltma veya durdurma özelliği sayesinde hipoglisemi sıklığını ve süresini azaltabilmektedir. Bu teknolojilerin kullanımı özellikle tekrarlayan hipoglisemi öyküsü bulunan veya hipoglisemi farkındalığı azalmış bireylerde klinik açıdan belirgin fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte teknolojik sistemlerden elde edilen verilerin doğru yorumlanması ve hastaların bu sistemleri etkin şekilde kullanabilmesi için uygun eğitim ve düzenli klinik takip büyük önem taşımaktadır (Battelino, 2019 : 1593).

CGM kullanan ve çoklu günlük insülin enjeksiyonu (kalem insülin) ile tedavi edilen bireylerde hipoglisemi yönetimi, ölçülen glukoz düzeyi ile birlikte semptomların varlığına göre planlanmalıdır. CGM ölçümlerinde glukoz değerinin 54–70 mg/dL aralığında olması hipoglisemi açısından uyarı niteliği taşır ve bu durumda özellikle semptomların eşlik ettiği hastalarda hızlı emilen karbonhidrat verilmesi önerilir. Genellikle yaklaşık 0.3 g/kg (en fazla 15 g) hızlı etkili glukoz uygulanması yeterlidir ve glisemik yanıtın değerlendirilmesi için 15–20 dakika sonra yeniden ölçüm yapılmalıdır; yeterli düzelme sağlanmamışsa aynı doz tekrar edilebilir. Semptom bulunmayan ancak CGM'de düşüş eğilimi

gösteren veya aşağı yönlü oklarla glukoz düşüş hızının arttığı durumlarda daha düşük miktarda karbonhidrat verilmesi (örneğin 0.1–0.3 g/kg) hipogliseminin ilerlemesini önlemek için yeterli olabilir. Glukoz düzeyinin 54 mg/dL'nin altına düşmesi klinik olarak anlamlı hipoglisemi olarak kabul edilir ve bu durumda semptom varlığından bağımsız olarak hızlı etkili karbonhidrat tedavisi uygulanmalıdır. CGM verilerinin yorumlanmasında doğrulama amacıyla gerektiğinde parmak ucu kapiller glukoz ölçümü yapılması önerilir. Bu yaklaşım, hipogliseminin erken dönemde tanınmasına ve uygun miktarda karbonhidrat replasmanı ile hipoglisemi epizodlarının güvenli bir şekilde yönetilmesine yardımcı olur (Battelino, 2019: 1593; ElSayed, 2024: 126).

Hipogliseminin Ağır Komplikasyonları

Hipoglisemik ensefalopati, ağır ve uzun süreli hipoglisemi sonucunda gelişen, merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel hasarla karakterize ciddi bir nörolojik tablodur. Özellikle plazma glukoz düzeyinin 20 mg/dL ve altına düşmesi durumunda nöronal enerji üretimi ciddi şekilde bozulur ve ATP düzeylerinin azalmasına bağlı olarak Na^+/K^+-ATPaz pompa fonksiyonu yetersiz hale gelir. Bu süreç hücresel iyon dengesinin bozulmasına ve sonuçta sitotoksik ödem gelişimine yol açar. Hipoglisemi sırasında glutamat aracılı eksitotoksisite de nöronal hasara katkıda bulunabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları genellikle akut fazda T1 ağırlıklı sekanslarda hipointensite, T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintensite şeklinde izlenir. Lezyonlar sıklıkla bazal ganglionlar, hipokampus, temporal ve oksipital kortikal gri madde gibi metabolik olarak aktif beyin bölgelerini tutar. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) sekanslarında ise yaygın difüzyon kısıtlılığı görülebilir ve lezyonlar çoğu zaman bilateral ve simetrik dağılım gösterir. Tanı genellikle klinik olarak doğrulanmış hipoglisemi ile birlikte MRG'de görülen karakteristik simetrik tutulumun saptanması ile konur. Bununla birlikte ayırıcı tanıda hipoksik-iskemik ensefalopati,

serebral venöz sinüs trombozu ve diğer metabolik veya toksik ensefalopatiler de göz önünde bulundurulmalıdır (Ma, 2009: 641; Johkura, 2012: 904).

Hipoglisemi yalnızca akut metabolik bir sorun olmakla kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir risk faktörü olarak da kabul edilmektedir. Hipoglisemi sırasında ortaya çıkan sempatoadrenal aktivasyon ve buna bağlı katekolamin salınımı, kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olarak miyokardın oksijen tüketimini artırabilir. Buna ek olarak hipoglisemi, proinflamatuar ve protrombotik mekanizmaları tetikleyerek sitokin salınımında artış, endotelyal disfonksiyon ve oksidatif stres gelişimine katkıda bulunur. Bu patofizyolojik süreçler trombosit aktivasyonu ve koagülasyon eğiliminde artış ile birlikte aterosklerotik plak instabilitesine zemin hazırlayabilir. Sonuç olarak hipoglisemi epizodları özellikle koroner arter hastalığı bulunan bireylerde miyokardiyal iskemi, plak rüptürü ve kardiyak aritmiler gibi ciddi kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkma riskini artırabilir. Özellikle gece hipoglisemileri ve klinik olarak fark edilmeyen sessiz hipoglisemi epizodları, uzun süre devam edebilmeleri ve çoğu zaman tanınmadan kalmaları nedeniyle kardiyovasküler risk açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Özellikle gece saatlerinde ortaya çıkan ağır hipoglisemi epizodlarının tip 1 diyabetli genç bireylerde nadir görülen ancak dikkat çekici bir tablo olan ve hastanın sabah yatağında beklenmedik şekilde ölü bulunması ile karakterize ‘dead-in-bed sendromu’ ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Joy, 2010: 1529, Desouza, 2003: 1485).

Sonuç

Sonuç olarak hipoglisemi, diyabet tedavisinin en önemli ve potansiyel olarak en ciddi komplikasyonlarından biri olup yalnızca akut nörolojik etkilerle sınırlı kalmayıp kardiyovasküler olaylar, yaşam kalitesinde bozulma ve mortalite artışı ile de ilişkilidir.

Hipogliseminin patofizyolojisi kontraregülatuvar hormon yanıtı, otonomik ve nöroglikopenik mekanizmalar ile yakından ilişkili olup tekrarlayan epizodlar hipoglisemi farkındalığının azalmasına ve hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezlik gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle hipogliseminin erken tanınması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması diyabet yönetiminin temel bileşenlerinden biridir. Günümüzde sürekli glukoz monitörizasyonu ve otomatik insülin iletim sistemleri gibi diyabet teknolojilerindeki gelişmeler hipogliseminin erken saptanması ve önlenmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Bununla birlikte hasta eğitimi, bireyselleştirilmiş glisemik hedefler ve hipoglisemiden kaçınmaya yönelik stratejiler hipoglisemi yükünün azaltılmasında ve uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Hipoglisemi, diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrol ile hasta güvenliği arasındaki en kritik denge noktalarından birini temsil etmektedir.

Kaynakça

Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M., Amiel, S. A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B., Cefalu, W. T., Close, K. L., Cobelli, C., Dassau, E., DeVries, J. H., Donaghue, K. C., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Hovorka, R., Jia, W., … Phillip, M. (2019). Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, 42(8), 1593–1603. https://doi.org/10.2337/dci19-0028

Clarke, W. L., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Julian, D., Schlundt, D., & Polonsky, W. (1995). Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*, 18(4), 517–522. https://doi.org/10.2337/diacare.18.4.517

Cryer, P. E. (2013). Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 362–372. https://doi.org/10.1056/NEJMra1215228

Cryer, P. E. (2016). *Hypoglycemia in diabetes: Pathophysiology, prevalence, and prevention*. American Diabetes Association. https://books.google.com/books/about/Hypoglycemia_in_Diabetes.html?id=LN6GDAAAQBAJ

Desouza, C., Salazar, H., Cheong, B., Murgo, J., & Fonseca, V. (2003). Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*, 26(5), 1485–1489. https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1485

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Peters, A. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., … American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). Diabetes technology: Standards of care in

diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), 126–144. https://doi.org/10.2337/dc24-S007

ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Peters, A. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., … American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), 128–145. https://doi.org/10.2337/dc25-S006

Heller, S. R. (2017). Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(1), 155–157. https://doi.org/10.2337/dc16-2215

Johkura, K., Nakae, Y., Kudo, Y., Yoshida, T. N., & Kuroiwa, Y. (2012). Early diffusion MR imaging findings and short-term outcome in comatose patients with hypoglycemia. *American Journal of Neuroradiology*, 33(5), 904–909. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2903

Joy, N. G., Hedrington, M. S., Briscoe, V. J., Tate, D. B., Ertl, A. C., & Davis, S. N. (2010). Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*, 33(7), 1529–1535. https://doi.org/10.2337/dc09-0354

Li, S., Fang, L., Lee, A., et al. (2021). The association between diabetes-related distress and fear of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional descriptive study. *Nursing Open*, 8(4), 1668–1677. https://doi.org/10.1002/nop2.800

Ma, J. H., Kim, Y. J., Yoo, W. J., et al. (2009). MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: Lesion distribution and prognosis

prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology*, 51(10), 641–649. https://doi.org/10.1007/s00234-009-0544-5

Melmed, S., Auchus, R. J., Goldfine, A. B., Koenig, R. J., & Rosen, C. J. (Eds.). (2020). *Williams textbook of endocrinology* (14th ed.). Elsevier.

Przezak, A., Bielka, W., & Molęda, P. (2022). Fear of hypoglycemia—An underestimated problem. *Brain and Behavior*, 12(7), e2633. https://doi.org/10.1002/brb3.2633

Rickels, M. R. (2019). Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1454(1), 68–79. https://doi.org/10.1111/nyas.14214

Rifai, N., Horvath, A. R., & Wittwer, C. T. (Eds.). (2018). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* (6th ed.). Elsevier.

Service, F. J. (1995). Hypoglycemic disorders. *New England Journal of Medicine*, 332(17), 1144–1152. https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321707

BÖLÜM 3

METABOLİK HOMEOSTAZIN ENDOKRİN DÜZENLENMESİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALARDAN KLİNİK PRATİĞE

NAGİHAN AKKAŞ[1]

Özet

Metabolik homeostaz, organizmanın enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengeyi nöroendokrin, hormonal ve hücresel sinyal ağları aracılığıyla düzenleyen dinamik bir biyolojik süreçtir. Bu denge, besinlerle alınan kimyasal enerjinin biyolojik işe dönüştürülmesi, ısı üretimi yoluyla harcanması veya glikojen ve trigliserid depoları şeklinde saklanması esasına dayanmaktadır. Hücresel düzeyde bu düzenlemenin merkezinde AMP-aktive protein kinaz (AMPK) yer almakta; Adenozin Trifosfat (ATP) düzeylerinin azalması ve AMP/ATP oranının artması durumunda aktive olarak anabolik süreçleri baskılamakta ve katabolik yolakları uyarmaktadır. Böylece AMPK, hücresel enerji dengesinin korunmasında temel bir metabolik sensör işlevi görmektedir. Sistemik düzeyde enerji dengesi, pankreatik adacık hormonları olan insülin ve glukagon arasındaki karşılıklı etkileşimle sağlanmaktadır. Beslenme sonrası dönemde insülin artışı glukoz alımını ve depolanmasını teşvik ederken, açlıkta glukagon hepatik glukoz üretimini artırmaktadır. Diyabet, yalnızca insülin eksikliğiyle değil, glukagon sekresyonunun uygunsuz artışıyla karakterize edilen bihormonal bir

[1]Dr. Öğrt. Üyesi, Gebze Medical Park Hastanesi/ Kocaeli Sağlık ve Teknik Üniversitesi / Dahiliye, ORCID 0000-0002-6787-8331.

bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç leptin ve Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) gibi adipokin ve hepatokinlerle de ilişkilidir. Güncel klinik yaklaşım, glukosentrik modelden kardiyorenal-metabolik (CKM) sürekliliğe geçişi temsil etmektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2025–2026 kılavuzları, inkretin temelli tedaviler ile organ koruyucu stratejileri ve Continuous Glucose Monitoring (Sürekli Glikoz İzleme) ile Automated Insulin Delivery (Otomatik İnsülin İletim Sistemi) teknolojilerini metabolik bakımın temel bileşenleri olarak konumlandırmaktadır. Böylece moleküler mekanizmalar ile klinik uygulama arasında translasyonel bir bütünlük sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Homeostaz, AMP-aktive Protein Kinaz (AMPK), Kardiyorenal-Metabolik Sağlık, İnkretiin Temelli Tedaviler, Sürekli Glikoz İzleme.

Giriş

Metabolik homeostaz, organizmanın enerji alımı ile harcaması arasındaki dengeyi değişken fizyolojik gereksinimlere uyum sağlayacak biçimde sürekli yeniden düzenleyen çok katmanlı bir biyolojik sistemdir. Bu sistem, termodinamiğin birinci yasası doğrultusunda alınan enerjinin metabolik faaliyetler ve ısı üretimi için kullanılması ya da glikojen ve trigliserid depoları şeklinde saklanması ilkesine dayanmaktadır (Frayn, 2013, s. 1–2). Güncel yaklaşımlar metabolik dengeyi yalnızca besin alımı ve enerji tüketimi üzerinden değil; sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki bütünleşik iletişim ağı çerçevesinde değerlendirmektedir (Xie ve ark., 2025, s. 3). Bu düzenleyici ağın merkezinde yer alan hipotalamus, periferik dokulardan gelen hormonal ve sinirsel sinyalleri entegre ederek iştahı, bazal metabolik hızı ve enerji substratlarının dokular arasındaki dağılımını koordine etmektedir.

Hücresel düzeyde enerji durumunun izlenmesi, metabolik dengenin sürdürülmesinde belirleyici öneme sahiptir. AMPK, ATP düzeylerindeki düşüşe yanıt olarak aktive olan temel enerji sensörüdür. AMPK aktivasyonu, enerji tüketen anabolik süreçleri baskılarken katabolik yolakları uyararak hücresel enerji ekonomisini yeniden düzenlemektedir (Treftsve Shaw, 2021s. 3678). Bu mekanizma, yalnızca hücresel uyumu sağlamakla kalmayıp obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde de merkezi bir rol oynamaktadır.

Sistemik ölçekte glikoz homeostazı, pankreatik adacık hormonları olan insülin ve glukagon arasındaki dinamik denge ile düzenlenmektedir. Beslenme sonrası insülin artışı periferik dokularda glukoz alımını ve depolanmasını artırırken; açlıkta glukagon hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezi aktive ederek kan glukoz düzeyini sürdürmektedir (Pearson ve ark., 2016, s. 801; Riachi ve ark., 2025, s. 1). Güncel veriler, bu iki hormonlu modelin

adacık içi parakrin etkileşimler ve organlar arası nöroendokrin iletişim ile daha karmaşık bir düzenleme ağına sahip olduğunu göstermektedir (Gallardo ve ark., 2025, s. 1). Diyabetik hiperglisemi ise insülin yetersizliği veya direncine eşlik eden uygunsuz glukagon artışı ile karakterize edilen çift yönlü bir düzenleme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Pearson ve ark., 2016, s. 801).

Metabolik denge, pankreatik hormonların ötesinde adipokinler ve hepatokinler tarafından da modüle edilmektedir. Leptin, enerji depolarının durumunu merkezi sinir sistemine ileten temel tokluk sinyali olarak işlev görürken; obezitede gelişen leptin direnci bu sinyalin etkinliğini azaltmaktadır (Stark ve ark., 2013, s. 1; Hu ve ark., 2025, s. 1). Karaciğer kaynaklı fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ise glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir hepatokin olup, eksenindeki bozulmalar metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının (MASLD) ilerleyişi ile ilişkilendirilmektedir (Tan ve ark., 2023, s. 120; Cui ve ark., 2025, s. 1).

Klinik düzeyde diyabet yönetimi, yalnızca glisemik kontrolü hedefleyen geleneksel yaklaşımdan; kardiyovasküler ve renal risk azaltımını merkeze alan bütüncül bir organ koruma modeline evrilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği'nin yayımladığı *Standards of Care in Diabetes* kılavuzları ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin önerileri, metabolik hastalıkların çoklu organ etkileşimi bağlamında ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (American Diabetes Association [ADA], 2005, s. S4; ADA, 2026, s. S1; European Association for the Study of the Liver [EASL], 2024, s. 3). Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1), glikoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP/GLP-1) çift agonistleri ve FGF21 analogları gibi yeni farmakolojik ajanlar kilo kaybının ötesinde kardiyorenal ve hepatik koruma sağlamaktadır (Scheen, 2023, s. 1317; Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; Stachteas ve ark., 2025, s. 1). Buna paralel olarak sürekli glikoz izleme (CGM) sistemleri ve

otomatik insülin dağıtım (AID) teknolojileri, tedavinin bireyselleştirilmesini mümkün kılarak sürdürülebilir glisemik kontrolü desteklemektedir (ADA, 2026, s. S1; Heller, 2026, s. 1; Jaramillo, 2026, s. 1).

Metabolik homeostaz, hücresel enerji sensörlerinden merkezi nöroendokrin ağlara, periferik hormonal sinyallerden klinik uygulamalara uzanan çok katmanlı bir düzenleme alanını kapsamaktadır (Roden ve Shulman, 2019, s. 109; Gallardo ve ark., 2025, s. 1). Bu çalışma, metabolik hastalıkların moleküler temelleri ile güncel klinik stratejiler arasında translasyonel bir bağ kurarak mekanizmadan pratiğe uzanan bütüncül bir çerçeve sunmayı amaçlamaktadır.

Enerji Dengesi Kavramı ve Termodinamik Temeller

Vücut ağırlığının ve enerji depolarının uzun dönemli dengesi, periferik dokulardan kaynaklanan metabolik ve hormonal sinyallerin merkezi sinir sistemi tarafından bütüncül biçimde algılanması ve entegre edilmesine bağlıdır (Morton ve ark., 2014). Bu düzenleyici sistem, özellikle hipotalamik çekirdekler aracılığıyla enerji alımı, enerji harcaması ve substrat dağılımını koordine eden karmaşık bir nöroendokrin ağ üzerinden çalışmaktadır. Enerji dengesinin biyokimyasal boyutu; besinlerle alınan kalorilerin hücrelerde kimyasal enerji formlarına (örneğin ATP) dönüştürülmesini, metabolik reaksiyonlar sırasında ısı üretimini ve fazla enerjinin lipogenez yoluyla trigliseritler şeklinde yağ dokusunda depolanmasını kapsar. Bu süreçler birbirinden bağımsız değil; karşılıklı geri bildirim mekanizmalarıyla düzenlenen, entegre ve dinamik bir sistemin bileşenleridir.

Bu düzenleyici koordinasyonun bozulması, enerji homeostazının sapmasına yol açabilir. Pozitif enerji dengesi, alınan enerjinin harcanandan fazla olması durumunda ortaya çıkar ve uzun

vadede adipöz doku artışı ile obezite gelişimine zemin hazırlar. Buna karşılık negatif enerji dengesi, enerji alımının yetersiz kaldığı durumlarda kilo kaybı, kas kitlesinde azalma ve malnütrisyon riski ile ilişkilidir. Her iki uç durum da metabolik esnekliğin azalması ve sistemik metabolik sağlığın bozulması ile sonuçlanabilir.

Merkezi Kontrol Mekanizması: Hipotalamik Entegrasyon

Hipotalamus, organizmanın toplam enerji durumunu izleyen ve buna uygun olarak enerji alımı ile enerji harcamasını düzenleyen merkezi bir nöroendokrin kontrol merkezidir (Gallardo ve ark., 2025, s. 1). Periferik dokulardan salınan hormonal sinyaller, dolaşım yoluyla veya özgül sinirsel afferent yollar aracılığıyla hipotalamusa ulaşmakta; bu sinyaller kan-beyin bariyerinin geçirgen bölgelerinde veya özelleşmiş taşıma mekanizmaları aracılığıyla algılanmaktadır. Bu bütünleşik sinyal işleme kapasitesi sayesinde hipotalamus, organizmanın enerji gereksinimlerine ilişkin homeostatik bir "entegrasyon ve yanıt" merkezi olarak işlev görmektedir.

Hipotalamusun enerji dengesi düzenlenmesindeki temel çekirdeklerinden biri olan Arkuat Nükleus (ARC), iştah kontrolünde karşıt fakat tamamlayıcı işlevlere sahip iki ana nöronal popülasyonu barındırmaktadır. Enerji yetersizliği durumlarında, nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ile ilişkili peptid (AgRP) eksprese eden nöronlar aktive olur. Bu oreksijenik nöronlar (iştah artırıcı), besin alımını artırıcı sinyaller üretir. Hücre dışı glukoz düzeylerindeki artış bu nöronların aktivitesini baskılarken, mide kaynaklı bir hormon olan ghrelin NPY/AgRP nöronlarını uyararak iştahı artırır ve enerji depolarının yeniden doldurulmasını destekler (Gallardo ve ark., 2025, s. 1; Stark ve ark., 2013, s. 1).

Buna karşılık, pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin ile ilişkili transkript (CART) eksprese eden nöronlar anoreksijenik (iştah baskılayıcı) sinyallerin temel kaynağını oluşturur. Enerji fazlalığı durumunda adipositlerden salınan leptin ve

pankreas kaynaklı insülin gibi tokluk sinyalleri bu nöronal popülasyonu aktive ederek besin alımını azaltır ve enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar (Apovian ve ark., 2015, s. 342; Gallardo ve ark., 2025, s. 1).

Hipotalamik bu karşıt nöronal devrelerin etkisi yalnızca iştah düzenlenmesiyle sınırlı değildir. Bu ağ, otonom sinir sistemi aracılığıyla periferik dokulara sinyal göndererek enerji harcamasını, kahverengi yağ dokusunda termojenezi ve karaciğerde glukoz üretimini modüle etmektedir. Bu yönüyle hipotalamus, yalnızca enerji alımının değil, aynı zamanda sistemik glukoz homeostazının da merkezi düzenleyicisidir (Gallardo ve ark., 2025, s. 1).

Hormonal Sinyalizasyon ve Çevresel Geri Bildirim

Endokrin sistem, enerji homeostazının sürdürülmesinde periferik dokular ile merkezi sinir sistemi arasında iki yönlü bir iletişim ağı kurarak temel bir nöroendokrin entegrasyon mekanizması oluşturur. Bu iletişim ağı aracılığıyla iletilen hormonal sinyaller, etkilerinin zaman ölçeğine göre genel olarak uzun vadeli adipozite sinyalleri ve kısa vadeli tokluk sinyalleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (Gallardo ve ark., 2025, s. 1).

Uzun vadeli enerji dengesinin düzenlenmesinde temel rol oynayan leptin, beyaz yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımdaki düzeyi vücut yağ kütlesi ile orantılı olan bir adipokindir. Leptin, hipotalamustaki hedef nöronlar üzerinden enerji depolarının durumu hakkında merkezi sinir sistemine bilgi aktararak iştahın baskılanmasına ve enerji harcamasının artırılmasına katkı sağlar (Hu ve ark., 2025, s. 1). Benzer biçimde pankreatik β-hücrelerden salgılanan insülin, periferik dokularda glukoz alımını düzenlemenin yanı sıra hipotalamik sinyal yolları üzerinden anoreksijenik etkiler göstererek besin alımını azaltır (Riachi ve ark., 2025, s. 1).

Obezite ile ilişkili olarak gelişen leptin direnci, dolaşımdaki leptin düzeylerinin artmış olmasına rağmen hipotalamik yanıtın azalmasıyla karakterizedir. Bu durumda merkezi sinir sistemi yeterli tokluk sinyalini oluşturamaz ve enerji alımı baskılanamaz; sonuç olarak pozitif enerji dengesi sürdürülür (Hu ve ark., 2025, s. 1; Stark ve ark., 2013, s. 1).

Kısa vadeli enerji dengesi ise gastrointestinal sistem kaynaklı hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Besin alımını takiben ince bağırsaktan salgılanan glukagon benzeri GLP-1 ve peptid YY (PYY), vagal afferent yollar ve dolaşım aracılığıyla merkezi sinir sistemine ulaşarak tokluk sinyali oluşturur ve mide boşalmasını yavaşlatır (Apovian ve ark., 2015, s. 342; Son ve Lim, 2024, s. 1). Buna karşılık, mide fundusundan salgılanan ghrelin açlık dönemlerinde yükselerek hipotalamik oreksijenik nöronları aktive eder ve besin alımını artırır (Apovian ve ark., 2015, s. 342).

Bu uzun ve kısa vadeli hormonal sinyallerin entegrasyonu, organizmanın enerji alımı ve harcaması arasındaki dengeyi hassas biçimde düzenleyen çok katmanlı bir kontrol sistemi meydana getirir. Bu sistemde meydana gelen sinyal iletim bozuklukları, obezite ve tip 2 diyabet başta olmak üzere çeşitli metabolik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Gallardo ve ark., 2025, s. 1).

Hücresel Enerji Algılama: AMPK Master Düzenleyicisi

Metabolik homeostaz, hücrenin enerji durumunu saniyeler içerisinde algılayabilen AMPK yanıtına dayanan moleküler bir temele sahiptir (Trefts ve Shaw, 2021, s. 3678). Hücre içi adenozin trifosfat düzeylerinin azalması ve buna eşlik eden AMP/ATP oranındaki artış durumunda aktive olan temel enerji sensörü AMPK'dır (Trefts ve Shaw, 2021, s. 3677–3678). AMPK aktivasyonu ile birlikte hücre, enerji tasarrufunu önceleyen bir metabolik duruma geçmektedir. Bu süreçte protein sentezi ve yağ

asidi sentezi gibi enerji tüketen anabolik yollar baskılanmakta; buna karşılık glikoz alımı, yağ asidi oksidasyonu ve otofaji gibi ATP üretimini artıran katabolik süreçler hızlandırılmaktadır (Trefts ve Shaw, 2021, s. 3678).

Hipotalamusta yer alan bu hücresel enerji sensörünün aktivitesi, periferik hormonlar tarafından modüle edilmektedir. Ghrelin AMPK aktivitesini artırıcı yönde etki göstermekte; leptin ise inhibitör etki oluşturmaktadır (Stark ve ark., 2013, s. 215). Bu durum, hücresel enerji algılama mekanizmalarının organizma düzeyindeki enerji gereksinimleri ile bütünleşik biçimde çalıştığını göstermektedir.

Enerji homeostazı tek bir organ ya da tek bir hormon tarafından düzenlenmemektedir. Aksine, sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasında kurulan çok katmanlı bir nöro-endokrin-immün ağ aracılığıyla kontrol edilmektedir (Xie ve ark., 2025, s. 1). Bu bütünleşik düzenleyici yapı, enerji alımı, enerji harcaması ve substrat metabolizmasının koordineli biçimde sürdürülmesini sağlamaktadır.

Modern tıpta diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların tedavisinde bu ağın farklı düğümleri hedef alınmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri pankreasta glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırmakta; aynı zamanda merkezi sinir sistemi düzeyinde iştah düzenleyici devreleri modüle ederek enerji dengesinin yeniden sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; Son ve Lim, 2024, s. 1). Bu nedenle söz konusu karmaşık düzenleyici ağın moleküler ve sistemik düzeyde daha iyi anlaşılması, klinik uygulamada metabolik bozuklukların daha rasyonel, hedefe yönelik ve etkili biçimde yönetilmesine olanak sağlamaktadır (ADA, 2025, s. S1).

Moleküler Mekanizmalar: Hücresel Enerji Sensörleri

Metabolik denge, organizmanın değişen beslenme durumu ve enerji gereksinimlerine uyum sağlayabilmesi için sürekli olarak yeniden ayarlanan dinamik bir süreçtir. Bu sürecin moleküler temelinde, hücresel enerji durumunu algılayan ve buna uygun metabolik yanıtları başlatan sensör mekanizmaları yer almaktadır. Bu düzenleyici sistemin iki temel ekseni; hücre içi enerji düzeyini izleyen AMPK sinyal yolu ile sistemik glukoz homeostazının hormonal belirleyicileri olan insülin ve glukagon eksenidir.

AMPK, hücresel enerji durumunu izleyen temel moleküler sensör olarak görev yapmaktadır (Treftsve Shaw, 2021s. 3678). Hücre içi ATP düzeylerinin azalması ve buna paralel olarak AMP/ATP oranının artması durumunda AMPK aktive edilmektedir. Bu mekanizma, hücrenin enerji stresine hızlı yanıt verebilmesini sağlamaktadır.

AMPK, katalitik α alt birimi ile düzenleyici β ve γ alt birimlerinden oluşan heterotrimerik bir komplekstir (Treftsve Shaw, 2021s. 3678). Enzimin tam aktivasyonu için α alt birimi üzerindeki Treonin-172 (Thr172) kalıntısının yukarı akış kinazları—özellikle karaciğer kinaz B1 (LKB1) veya kalsiyuma duyarlı CaMKK2, (Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz Kinaz)-2tarafından fosforlanması gerekmektedir (Treftsve Shaw, 2021s. 3678).

Aktive edilmiş AMPK, hücreyi enerji koruyucu bir metabolik duruma yönlendirmektedir. Bu kapsamda enerji tüketen anabolik süreçler baskılanmaktadır. Özellikle:

- Mammalian Target Of Rapamycin Complex-1(mTORC1) inhibisyonu yoluyla protein sentezi azaltılmaktadır, Asetil-KoA karboksilaz (ACC) inhibisyonu ile yağ asidi sentezi baskılanmaktadır, Hidroksi Metil Glutaril-Coa (HMG-CoA) redüktaz inhibisyonu ile kolesterol sentezi azaltılmaktadır.

- Buna karşılık ATP üretimini artıran katabolik süreçler aktive edilmektedir.
- Glucose transporter type 4 (GLUT4) translokasyonunu artırarak glukoz alımını güçlendirmekte,
- Yağ asidi oksidasyonunu artırmakta,
- ULK-1 (Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1aktivasyonu yoluyla otofajiyi başlatmaktadır (Treftsve Shaw, 2021s. 3678).

AMPK'nin işlevi yalnızca metabolik akışların düzenlenmesiyle sınırlı değildir. Mitokondriyal kalite kontrolünde de merkezi rol oynamaktadır. Mitofaji süreçlerini düzenleyerek hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırmakta; enerji stresine yanıt olarak mitokondriyal fisyon süreçlerini koordine ederek hücresel homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Treftsve Shaw, 2021s. 3678).

İnsülin ve Glukagon: İki Hormonlu Denge

Sistemik metabolizma, pankreas adacıklarından salınan insülin ve glukagon arasındaki dengenin dinamik biçimde ayarlanmasıyla endokrin düzeyde düzenlenmektedir (Riachi ve ark., 2025, s. 1). Bu iki hormon, beslenme ve açlık durumuna bağlı olarak baskın hale gelen anabolik ve katabolik süreçlerin yönünü belirlemektedir.

İnsülin, besin alımını takiben pankreatik β-hücrelerinden salınan temel anabolik hormondur. İnsülinin reseptörüne bağlanması reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırmakta ve insülin reseptör substratı (IRS) proteinlerinin fosforilasyonunu başlatmaktadır (Saltiel ve Kahn, 2001, s. 799). Bu sinyal yolunun aşağı akımında Protein Kinaz B (Akt) aktive edilmekte; özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda GLUT4 taşıyıcılarının hücre membranına

translokasyonu artırılarak glukoz alımı güçlendirilmektedir (Huang ve Czech, 2007, s. 237; Riachi ve ark., 2025, s. 1).

Buna karşılık glukagon, pankreas α-hücrelerinden salınan ve açlık koşullarında kan glukoz düzeyinin korunmasını sağlayan karşı düzenleyici hormondur. Karaciğerde G-protein kenetli reseptörlerine bağlanarak cAMP–Protein Kinaz A (PKA) yolunu aktive etmekte; böylece glikojenoliz ve glukoneogenezi uyararak hepatik glukoz çıkışını artırmaktadır (Pearson ve ark., 2016, s. 801; Riachi ve ark., 2025, s. 1).

Güncel yaklaşımlar diyabeti yalnızca insülin eksikliği ile açıklamamaktadır. Diyabet, uygunsuz glukagon artışının da eşlik ettiği bihormonal bir düzenleme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Pearson ve ark., 2016, s. 801). Fizyolojik koşullarda insülin, adacık içi parakrin etki yoluyla α-hücrelerinden glukagon salınımını baskılamaktadır. Diyabette bu düzenleyici mekanizmanın bozulması, tokluk döneminde dahi kontrolsüz hepatik glukoz üretimine yol açabilmektedir (Pearson ve ark., 2016, s. 812).

Metabolik homeostazın moleküler temeli, hücresel düzeyde enerji durumunu algılayan AMPK ekseni ile sistemik düzeyde glukoz dengesini düzenleyen insülin–glukagon ekseninin birlikte oluşturduğu entegre kontrol mekanizmasına dayanmaktadır (Trefts ve Shaw, 2021, s. 3678; Pearson ve ark., 2016, s. 801). Bu yolakların uyumlu çalışması, besinlerden elde edilen enerjinin verimli biçimde kullanılmasını sağlamakta; başta beyin, kalp ve iskelet kası olmak üzere yaşamsal organlara kesintisiz substrat sunumunu mümkün kılmaktadır. Bu entegre düzenleyici sistemde meydana gelen bozulmalar, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik disfonksiyonla ilişkili karaciğer hastalıkları gibi klinik tabloların patofizyolojik temelini oluşturmaktadır (Roden ve Shulman, 2019, s. 109).

Sistemik Düzenleyiciler: Leptin ve FGF21

Metabolik homeostazın düzenlenmesi, sistemik düzenleyicilerin dokular arası sinyalleşmeyi koordine etme kapasitesine bağlıdır. Bu düzenleyiciler, enerji depolarının durumuna ilişkin bilgiyi merkezi sinir sistemine (central nervous system; CNS) ileterek organizmanın enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar. Özellikle beyaz yağ dokusundan salgılanan leptin ve karaciğer kaynaklı bir hepatokin olan fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), organizmadaki metabolik yükün iki önemli aracısı olarak kabul edilmektedir. Leptin, uzun süreli enerji depolarının durumunu bildirerek tokluk sinyallerini iletirken; FGF21 besin kısıtlaması veya metabolik stres koşullarına yanıt veren esnek bir metabolik habercidir (Hu ve ark., 2025, s. 1; Tan ve ark., 2023, s. 120). Bu hormonlar, başta yağ dokusu, karaciğer ve beyin olmak üzere farklı organlar arasında sürekli bir bilgi akışı sağlayarak metabolik süreçlerin koordinasyonunu mümkün kılar. Bu nedenle leptin ve FGF21, organizmanın enerji depolarını ve beslenme durumunu sisteme geri bildiren temel hormonal haberciler olarak değerlendirilmektedir. Vücut enerji bütçesinin düzenlenmesi, iki temel endokrin eksen üzerinden gerçekleşmektedir: yağ–beyin ekseni ve karaciğer–yağ/kas ekseni. Bu eksenler, organizmanın hem kısa vadeli beslenme değişikliklerine hem de uzun vadeli enerji fazlalığına verdiği adaptif yanıtın biyolojik temelini oluşturmaktadır. Söz konusu eksenlerin moleküler ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Leptin ve FGF21'in Sistemik Düzenlemedeki Karşılaştırmalı Rolleri

Özellik	Leptin	Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF21)
Temel Kaynağı	Beyaz Yağ Dokusu (WAT)	Karaciğer (Hepatositler)

Biyolojik Görevi	Uzun vadeli enerji depolarının (tokluk) sinyalini beyne iletmek	Enerji dengesini, glikoz-lipid oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını düzenlemek
Sinyal Yolağı	Hipotalamik JAK2-STAT3 aktivasyonu	FGFR1c ve *β*-Klotho (KLB) ko-reseptör kompleksi
Patolojik Durum	Leptin direnci ve hiperleptinemi (ortak obezite)	FGF21 sinyalizasyon bozukluğu ve MASH progresyonu
Klinik Hedef	Metreleptin (nadir konjenital eksiklik durumlarında)	Pegozafermin, Efruxifermin (MASH/MASLD tedavisinde)

Kaynak (Yazar tarafından oluşturulmuştur.)

Kısaltmalar:
WAT: White Adipose Tissue (Beyaz Yağ Dokusu);
FGF21: Fibroblast Growth Factor 21;
JAK2: Janus Kinase 2;
STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3;
FGFR1c: Fibroblast Growth Factor Receptor 1c;
KLB: β-Klotho;
MASH: Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis;
MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease.

1994 yılında tanımlanan leptin, adipositlerden salgılanan ve vücudun enerji depolarının durumunu merkezi sinir sistemine ileten temel adipokin olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle leptin sıklıkla "lipostat" olarak adlandırılmaktadır. Leptin, hipotalamusta anoreksijenik sinyal yollarını aktive ederek iştahı baskılamakta ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla enerji harcamasını artırmaktadır (Stark ve ark., 2013, s. 215; Hu ve ark., 2025, s. 1). Ancak klinik gözlemler, obez bireylerin büyük çoğunluğunda dolaşımdaki leptin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen merkezi yanıtın yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu durum "leptin direnci" olarak tanımlanmakta ve eksojen leptin tedavisinin yalnızca nadir görülen konjenital leptin eksikliği vakalarında etkili olmasını açıklamaktadır. Dolayısıyla obezite patofizyolojisinde temel sorun leptin eksikliğinden ziyade leptin sinyal iletimindeki bozulmadır (Hu ve ark., 2025, s. 1).

Buna karşılık FGF21, özellikle besin kısıtlaması, açlık veya ketojenik diyet gibi metabolik stres koşullarında karaciğer tarafından sentezlenen bir hepatokindir. FGF21 sistemik düzeyde metabolik dengeleyici bir hormon olarak işlev görmekte ve glukoz ile lipid metabolizmasını düzenleyici etkiler göstermektedir (Tan ve ark., 2023, s. 120). FGF21'in biyolojik etkilerini gösterebilmesi için hedef dokularda fibroblast büyüme faktör reseptörleri (FGFR) ile birlikte β-Klotho (KLB) yardımcı reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Bu reseptör kompleksi özellikle yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasında yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (Cui ve ark., 2025, s. 1).

Preklinik ve klinik çalışmalar, FGF21 analoglarının metabolik disfonksiyonla ilişkili MASH tedavisinde umut verici bir hedef olduğunu göstermektedir. FGF21 temelli ajanların hepatik yağ birikimini azaltma, inflamasyonu baskılama ve fibroz progresyonunu yavaşlatma kapasitesi, bu molekülü hedefe yönelik bir tedavi adayı olarak öne çıkarmaktadır (Tan ve ark., 2023, s. 120; Cui ve ark., 2025, s. 1). Bu bağlamda FGF21 ekseni, kronik enerji fazlalığına bağlı karaciğer hasarının modülasyonunda önemli bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir.

leptin ve FGF21, enerji homeostazının farklı fakat birbirini tamamlayan düzeylerde işleyen iki temel düzenleyicisidir. Leptin uzun dönemli adipozite sinyalini merkezi sinir sistemine ileterek enerji alımı ve harcamasını düzenlerken; FGF21 metabolik stres koşullarında periferik dokular arasındaki adaptif yanıtları koordine etmektedir. Bu iki hormon, organizmanın hem akut beslenme değişikliklerine hem de kronik enerji fazlalığına verdiği yanıtın moleküler temelini oluşturmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 1; Tan ve ark., 2023, s. 120).

Leptin ve Leptin Direnci

Leptin, 1994 yılında ob geni tarafından kodlanan bir protein olarak tanımlandığında, endokrinoloji ve obezite araştırmalarında paradigmatik bir dönüşüm başlatmıştır (Singh, 2001, s. 873; Hu ve ark., 2025, s. 2). Adipositler tarafından sentezlenen yaklaşık 16 kDa ağırlığındaki bu adipokin, dolaşıma vücut yağ kütlesi ile orantılı biçimde salınmakta ve organizmanın uzun dönemli enerji depoları hakkında merkezi sinir sistemine bilgi iletmektedir (Kirichenko ve ark., 2022, s. 1). Bu özelliği nedeniyle leptin, enerji homeostazının temel uzun vadeli düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Leptin etkisini, hipotalamusun ARC bölgesinde bulunan uzun izoform leptin reseptörüne (LepRb) bağlanarak göstermektedir. LepRb aktivasyonu, JAK2 aracılığıyla sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) yolunun fosforilasyonunu başlatmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 3). Aktif LepRb sinyallemesi sonucunda oreksijenik nöropeptidler olan NPY ve Agouti ile ilişkili peptid (AgRP) baskılanmakta; buna karşılık anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları aktive edilmekte ve tokluk yanıtı oluşturulmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 3; Stark ve ark., 2013, s. 215).

Bununla birlikte obezite araştırmalarının en dikkat çekici paradokslarından biri, dolaşımdaki leptin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen (hiperleptinemi) beklenen anoreksijenik etkinin ortaya çıkmamasıdır. Bu durum "leptin direnci" olarak tanımlanmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 4). Leptin direnci temelde üç ana mekanizma üzerinden açıklanmaktadır.

Birinci mekanizma, dolaşımdaki leptin düzeyleri yüksek olmasına rağmen hormonun kan–beyin bariyerini (blood–brain barrier; BBB) geçişinin azalmasıdır. Özellikle hipertrigliseridemi durumunda leptinin beyin omurilik sıvısına ve hipotalamik dokulara

taşınmasının bozulabileceği ileri sürülmektedir (Hu ve ark., 2025, s. 4).

İkinci mekanizma, leptin sinyal yolunun hücre içi düzeyde negatif düzenleyiciler tarafından baskılanmasıdır. Sitokin sinyalizasyonunun baskılayıcısı SOCS3 ve protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) proteinlerinin aşırı ekspresyonu, JAK2–STAT3 sinyal yolunu inhibe ederek leptin sinyal iletimini zayıflatmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 5).

Üçüncü mekanizma ise kronik enerji fazlalığına bağlı olarak gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyon ve hipotalamik endoplazmik retikulum (ER) stresidir. Bu patofizyolojik süreçler leptin reseptör duyarlılığını azaltmakta ve sinyal iletimini bozmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 5).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde leptin replasman tedavisi yalnızca konjenital leptin eksikliği (congenital leptin deficiency; CLD) gibi nadir görülen monogenik durumlarda belirgin kilo kaybı sağlamaktadır. Buna karşın yaygın obezitede mevcut direnç mekanizmaları nedeniyle eksojen leptin uygulamasının etkinliği sınırlı kalmaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 6). Bu nedenle güncel araştırmalar leptin duyarlılığını artırmayı hedefleyen tedavi stratejilerine odaklanmaktadır. Özellikle melanokortin-4 reseptör (MC4R) agonisti setmelanotid gibi ajanlar, leptin sinyal yolunun aşağı akım basamaklarını hedefleyerek direnç mekanizmasını aşmayı amaçlamaktadır (Hu ve ark., 2025, s. 6; ADA, 2025, s. S15).

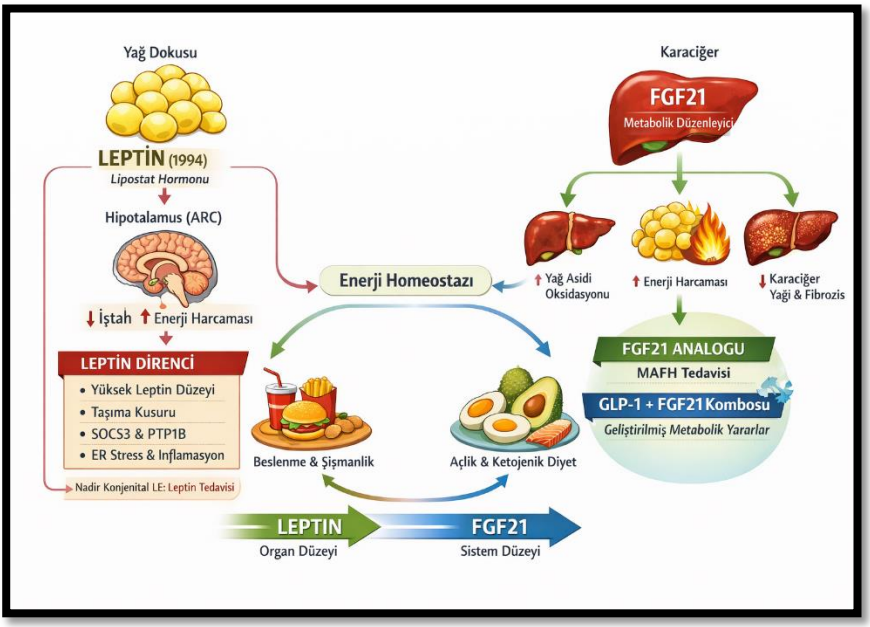
Leptin ekseni, enerji homeostazının merkezi düzenleyici sistemlerinden birini oluşturmakta; ancak obezite patofizyolojisinde temel sorun leptin eksikliğinden ziyade leptin sinyal iletimindeki bozulma olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, gelecekteki tedavi stratejilerinin hormon replasmanından çok sinyal duyarlılığının restorasyonuna odaklanması gerektiğini göstermektedir.

FGF21: Bir Metabolik Haberci

FGF2 başlıca karaciğer tarafından sentezlenen ve sistemik enerji homeostazının düzenlenmesinde merkezi rol oynayan endokrin özellikli bir hepatokindir (Tan ve ark., 2023, s. 120; Cui ve ark., 2025, s. 2). Klasik fibroblast büyüme faktörlerinden farklı olarak FGF21'in heparin bağlanma kapasitesi düşüktür; bu özellik molekülün ekstrasellüler matrikse sıkı biçimde bağlanmasını engelleyerek dolaşıma geçmesine ve hormon benzeri sistemik etkiler göstermesine olanak tanımaktadır (Cui ve ark., 2025, s. 2). Bu nedenle FGF21, lokal büyüme faktörü olmaktan ziyade çoklu organları etkileyen bir metabolik düzenleyici olarak değerlendirilmektedir.

FGF21 ekspresyonu; açlık, ketojenik diyet, amino asit kısıtlaması ve yüksek karbonhidrat yükü gibi metabolik stres durumlarında artmaktadır (Tan ve ark., 2023, s. 121; Cui ve ark., 2025, s. 3). Karaciğerde FGF21 sentezinin başlıca transkripsiyonel düzenleyicileri arasında peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa (PPARα) ve aktive transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) yer almaktadır (Tan ve ark., 2023, s. 121). Bu düzenleme, FGF21'in özellikle enerji kısıtı ve metabolik yeniden programlanma dönemlerinde aktive edilen bir adaptasyon hormonu olduğunu göstermektedir.

FGF21 biyolojik etkilerini, özellikle fibroblast büyüme faktör reseptörü 1c (FGFR1c) olmak üzere fibroblast büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak ve zorunlu yardımcı reseptör β-Klotho (KLB) ile kompleks oluşturarak göstermektedir (Cui ve ark., 2025, s. 3). β-Klotho ekspresyonunun sınırlı olması, FGF21 etkilerinin belirli metabolik dokularla—özellikle beyaz yağ dokusu, karaciğer ve pankreas—kısıtlı kalmasını sağlamaktadır. Şekil 1'de gösterildiği üzere bu reseptör kompleksinin dokuya özgü dağılımı, FGF21'in sistemik fakat seçici etki profilini açıklamaktadır.



Şekil 1FGF21 reseptör kompleksinin dokuya özgü dağılımı. (Yazar tarafından oluşturulmuştur.)

Metabolik düzeyde FGF21, beyaz yağ dokusunda glukoz alımını artırmakta ve adipositlerde "kahverengileşme" sürecini uyararak enerji harcamasını yükseltmektedir (Tan ve ark., 2023, s. 122). Karaciğerde ise yağ asidi oksidasyonunu artırmakta, de novo lipogenezi baskılamakta ve hepatik trigliserit birikimini azaltmaktadır (Cui ve ark., 2025, s. 4). Bu etkiler karaciğer steatozu ve lipotoksisitenin hafifletilmesine katkı sağlamaktadır. Bu süreçler görselde "karaciğer–yağ dokusu ekseni" üzerinden sistemik enerji yeniden dengelenmesi bağlamında şematik olarak sunulmaktadır.

Klinik düzeyde FGF21 analogları, MASH tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. Özellikle pegozafermin ve efruxifermin gibi uzun etkili FGF21 türevlerinin hepatik yağ birikimini azaltma ve fibroz progresyonunu geriletme potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; Cui ve

ark., 2025, s. 5). Bu bulgular FGF21 ekseninin hepatometabolik hastalıklarda hedeflenebilir bir yolak olduğunu göstermektedir.

FGF21'in kan-beyin bariyerini geçebildiği ve merkezi sinir sistemi düzeyinde beslenme davranışını modüle edebildiği de gösterilmiştir. Özellikle tatlı ve alkol tercihlerini azaltıcı etkileri, bu hormonun yalnızca periferik metabolizmayı değil nörodavranışsal yanıtları da etkilediğini düşündürmektedir (Tan ve ark., 2023, s. 123). Bu durum, FGF21'in enerji homeostazında organlar arası ve sistemler arası koordinasyonu sağlayan çok boyutlu bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Son dönemde dikkat çeken yaklaşımlardan biri, FGF21 ve GLP-1 sinyal yollarının kombinasyonudur. Preklinik bulgular, FGF21'in insülin duyarlılığını artırıcı etkisi ile GLP-1'in iştah baskılayıcı ve glisemik kontrolü iyileştirici etkisinin sinerjik sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (Pan ve ark., 2021, s. 415; Xiang ve ark., 2024, s. 2). Bu kombinasyon stratejisinin tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde tek ajanlı yaklaşımlara kıyasla daha güçlü metabolik iyileşme sağlayabileceği öne sürülmektedir.

Leptin ve FGF21 birlikte değerlendirildiğinde, organizmanın beslenme durumunu organ düzeyinden sistem düzeyine ileten iki temel metabolik haberci olarak konumlanmaktadır. Şekil 1'de leptin daha çok uzun dönemli enerji depolarını merkezi sinir sistemine bildiren bir adipokin olarak; FGF21 ise metabolik stres koşullarında periferik adaptasyonu yöneten bir hepatokin olarak gösterilmektedir. Leptin direncinin aşılması ve FGF21 analoglarının klinik uygulamaya entegrasyonu, yalnızca glisemik kontrolün iyileştirilmesini değil; hepatik yağlanma, obezite ve kardiyovasküler riskin bütüncül biçimde yönetilmesini mümkün kılabilecek dönüştürücü stratejiler olarak değerlendirilmektedir (ADA, 2026, s. S5; Cui ve ark., 2025, s. 6).

Kardiyorenal Metabolik (CKM) Sağlık

Kardiyorenal Metabolik (CKM) sağlık kavramı, tip 2 diyabet (T2D), obezite, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki çift yönlü ve ilerleyici ilişkileri tanımlamak amacıyla geliştirilmiş çağdaş bir klinik çerçevedir (ADA, 2025, s. S3). Bu yaklaşım, metabolik bozuklukların izole bir hastalık olarak değil; kardiyovasküler–böbrek–metabolik süreklilik içerisinde ilerleyen sistemik bir patofizyolojik süreç olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Stachteas ve ark., 2025, s. 2). Dolayısıyla metabolik hastalıkların çoklu organ hasarının ortak bir biyolojik zeminini paylaştığı kabul edilmektedir.

Geleneksel olarak tip 2 diyabet tedavisi, HbA1c düzeylerinin düşürülmesine odaklanmıştır. Ancak ADA'nın 2025 ve 2026 kılavuzları, tedavi paradigmasının yalnızca glisemik kontrolü hedeflemekten çıkıp kalp, böbrek ve karaciğer gibi hayati organların aktif korunmasına evrildiğini belirtmektedir (ADA, 2026, s. S5). Güncel yaklaşımda ilaç seçimi yalnızca hastanın glisemik profiline değil, aynı zamanda kardiyorenal risk durumuna göre yönlendirilmektedir (ADA, 2025, s. S6). Böylece tedavi stratejileri organ koruyucu etkiyi önceleyen bir modele dayandırılmaktadır.

CKM çerçevesinde metabolik sağlığın iyileştirilmesi yalnızca kan glukozunun kontrol altına alınmasını değil; metabolik olarak tetiklenen kronik inflamasyonun baskılanmasını ve hedef organ hasarının önlenmesini de içermektedir (Hotamışlıgil, 2017, s. 861; Xie ve ark., 2025, s. 3). Özellikle böbrek fonksiyonunun korunması CKM yaklaşımının temel unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. Klinik veriler, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate; eGFR) düştükçe kardiyovasküler mortalite riskinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir (Hippensteele, 2025, s. 1). Bu nedenle KBH varlığında sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri,

renin–anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri ve non-steroid mineralokortikoid reseptör antagonistleri (nsMRA; örn. finerenon) gibi ajanların erken dönemde ve birlikte kullanımı önerilmektedir (ADA, 2026, s. S110).

Farmakolojik tedavi açısından SGLT2 inhibitörleri kalp yetmezliği ve böbrek korumasında güçlü kanıtlarla desteklenmekte; GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ise aterosklerotik kardiyovasküler olayların azaltılması ve kilo kontrolünde ön plana çıkmaktadır (Patel ve Niazi, 2025, s. 4). Bu iki ilaç sınıfının birlikte kullanımı CKM sürekliliğinin ilerlemesini yavaşlatmada sinerjik bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Stachteas ve ark., 2025, s. 3). Özellikle semaglutid gibi ajanların böbrek sonuçlarında (FLOW çalışması) ve obeziteye eşlik eden kalp yetmezliği semptomlarında (STEP-HFpEF çalışması) gösterdiği belirgin faydalar CKM yaklaşımında yeni bir klinik standart oluşturmaktadır (Patel ve Niazi, 2025, s. 6).

CKM sürekliliğinin bir diğer önemli bileşeni karaciğer sağlığıdır. Son yıllarda terminoloji değişikliğine gidilerek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik MASLD, non-alkolik steatohepatit (NASH) yerine ise MASH terimleri kullanılmaya başlanmıştır (ADA, 2025, s. S78; Cui ve ark., 2025, s. 1). Bu terminolojik değişiklik hastalığın sistemik metabolik bağlamını vurgulamaktadır. MASLD artık izole bir hepatik patoloji olarak değil; kardiyovasküler komplikasyonlar ve malignite riski ile ilişkili sistemik bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilmektedir (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; Stefan ve Roden, 2024, s. 210).

MASH tedavisinde FGF21 analogları ve GLP-1/GIP çift agonistleri gibi yeni nesil ajanlar hepatik yağ içeriğini azaltma ve fibroz progresyonunu yavaşlatma potansiyeli göstermektedir (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; Cui ve ark., 2025, s. 2). ADA 2026 kılavuzları, biyopsi ile doğrulanmış MASH veya ileri fibroz riski bulunan

hastalarda GLP-1 reseptör agonistlerinin glisemik yönetimde öncelikli seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (ADA, 2026, s. S185).

CKM sağlığının optimizasyonu kapsamında klinik hedefler de yeniden tanımlanmaktadır. Yüksek kardiyovasküler veya böbrek riski taşıyan bireylerde sistolik kan basıncı hedefi <120 mmHg olarak belirlenmiştir (ADA, 2026, s. S93). Bu yaklaşım, hedef organ hasarını önlemede sıkı kan basıncı kontrolünün önemini vurgulamaktadır.

Teknolojik entegrasyon da CKM yaklaşımının önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Sürekli glikoz izleme (continuous glucose monitoring; CGM) sistemleri artık yalnızca yoğun insülin kullanan hastalar için değil; hipoglisemi riski taşıyan veya glisemik kontrolünü optimize etmek isteyen tüm diyabetli bireyler için önerilmektedir (ADA, 2026, s. S120; Jaramillo, 2026, s. 2). CGM verileri erken müdahale olanağı sağlayarak hastalığın ilerleyişini başlangıç aşamasında yönlendirme fırsatı sunmaktadır (Heller, 2026, s. 1).

CKM yaklaşımı, diyabet bakımını disiplinler arası bir model haline getirmiştir. Nefroloji, kardiyoloji, hepatoloji ve endokrinoloji arasındaki sınırlar giderek bütünleşmekte; tedavi başarısı yalnızca glisemik parametrelerle değil, kalp, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının korunması ile değerlendirilmektedir (ADA, 2026, s. S10; Roden ve Shulman, 2019, s. 52). Bu bütüncül strateji metabolik hastalıkların sistemik etkilerini yavaşlatmakta ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önemli bir örneğini oluşturmaktadır (Xie ve ark., 2025, s. 4).

Farmakolojik Tedavide Devrim: İnkretinler ve Ötesi

Metabolik hastalıkların farmakoterapisi son on yılda glukosentrik bir modelden, çoklu organları korumayı hedefleyen daha kapsayıcı bir tedavi paradigmasına dönüşmüştür. Bu dönüşümün önemli bileşenlerinden biri inkretin bazlı tedavilerdir. İnkretiin temelli ajanlar, besin alımını takiben gastrointestinal sistemden salınan hormonların sentetik analogları olup metabolik hastalıkların tedavisinde yeni bir farmakolojik yaklaşım sunmaktadır (Patel ve Niazi, 2025, s. 2). Geleneksel antidiyabetik ilaçlardan farklı olarak bu ajanlar yalnızca glisemik kontrol sağlamamakta; aynı zamanda hipotalamik iştah merkezleri, kardiyovasküler ve renal dokular ile karaciğer metabolizması üzerinde çok yönlü (pleiotropik) etkiler göstermektedir (Riachi ve ark., 2025, s. 3).

Son yıllarda klinik literatürde CKM sağlık kavramının ortaya çıkmasıyla birlikte bu ilaçların rolü yeniden tanımlanmıştır. CKM yaklaşımı, metabolik hastalıkların yalnızca glisemik bir bozukluk değil; kalp, böbrek ve metabolik sistemleri kapsayan ilerleyici bir organ ağı hastalığı olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle modern tedavi stratejilerinde söz konusu ilaçlar yalnızca glukoz düşürücü ajanlar olarak değil, aynı zamanda yaşam süresini uzatmayı ve hedef organ fonksiyonlarını korumayı amaçlayan "hastalık modifiye edici" tedaviler olarak değerlendirilmektedir (ADA, 2025, s. S6; Stachteas ve ark., 2025, s. 4). Bu bağlamda Tablo 2, başlıca metabolik ilaç sınıflarının karşılaştırmalı klinik etkinliğini güncel literatür ve klinik kılavuzlar doğrultusunda özetlemektedir.

Tablo 2: Modern Metabolik İlaç Sınıflarının Klinik ve Organ Koruyucu Profilleri

İlaç Sınıfı	HbA1c Düşüşü	Kilo Kaybı	KV Koruma (MACE)	Böbrek Koruması	MASH/MASLD Etkisi
GLP-1 RA (örn. Semaglutid)	Yüksek [%1,5-2,0]	Orta/Yüksek [%7-15]	Kanıtlanmış Fayda [%14-20 azalma]	Orta (özellikle albüminüri)	Hafif iyileşme/MASH çözünürlüğü
SGLT2 inhibitörleri (örn. Empagliflozin)	Orta	Hafif	Güçlü Fayda (özellikle Kalp Yetmezliği)	Güçlü Koruma (eGFR koruması)	Belirsiz/Yetersiz veri
GIP/GLP-1 Agonist (Tirzepatid)	Çok Yüksek [>%2,0]	Çok Yüksek [%22+]	Kanıtlanmış Fayda (özellikle HFpEF)	Orta (veriler birikiyor)	Güçlü steatoz azalması
Üçlü Agonistler (Retatrutid)	Çok Yüksek	Çok Yüksek [~%24]	Henüz veri yok (potansiyel yüksek)	Veri bekleniyor	Çok Güçlü (karaciğer yağı azalması)
FGF21 Analogları (Pegozafermin)	Belirsiz/Hafif	Orta	Sınırlı veri	Sınırlı veri	Çok Güçlü (Fibrozis iyileşmesi)

Kaynak (Yazar tarafından oluşturulmuştur.)

Kısaltmalar:

HbA1c: Hemoglobin A1c;
GLP-1 RA: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists;
SGLT2: Sodium-Glucose Cotransporter-2;
GIP: Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide;
KV: Kardiyovasküler;
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (Majör advers kardiyovasküler olaylar);
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini glomerüler filtrasyon hızı);
HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği);
MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı);
MASH: Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis

(Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit); *FGF21: Fibroblast Growth Factor-21.*

Modern metabolik farmakoterapide tedavi başarısının değerlendirilmesi artık yalnızca glisemik kontrol ile sınırlı değildir. Bunun yerine kilo kaybı, kardiyovasküler olayların azaltılması, böbrek fonksiyonunun korunması ve karaciğer yağ içeriğinin azaltılması gibi çok boyutlu klinik sonuçlar dikkate alınmaktadır. Tablo 2'de bu bağlamda başlıca ilaç sınıflarının organ spesifik koruyucu profilleri karşılaştırılmaktadır.

GLP-1 RA, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinde belirgin azalma sağlamalarının yanı sıra anlamlı kilo kaybı ile ilişkilidir. Ayrıca özellikle yüksek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski bulunan bireylerde majör advers kardiyovasküler olayların (major adverse cardiovascular events; MACE) azaltılmasında önemli klinik faydalar göstermektedir (Patel ve Niazi, 2025, s. 4). Buna karşılık sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, glisemik etkileri görece daha sınırlı olmasına rağmen kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma konusunda güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Bu nedenle söz konusu ajanlar günümüzde kardiorenal koruma stratejilerinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Stachteas ve ark., 2025, s. 5).

Yeni nesil metabolik tedaviler arasında yer alan GIP/GLP-1 çift agonistleri (örneğin tirzepatid), çoklu metabolik hedefleri aynı anda etkileyebilme kapasitesi nedeniyle giderek daha fazla "hastalık modifiye edici" ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu ilaçların en belirgin etkileri güçlü glisemik kontrol sağlamaları ve anlamlı kilo kaybına yol açmalarıdır (Riachi ve ark., 2025, s. 4). Bunun yanı sıra üçlü inkretin agonistleri henüz klinik kullanımın erken aşamalarında bulunmakta olup uzun dönem kardiyovasküler ve renal sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Bununla birlikte bu ajanların önemli kilo kaybı sağlamaları ve karaciğer yağ içeriğinde belirgin azalma

oluşturabilmeleri, gelecekte metabolik tedavilerde önemli bir rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Karaciğer hedefli tedaviler açısından ise FGF21 analogları, metabolik disfonksiyonla ilişkili MASLD/MASH hastalığında umut verici farmakolojik ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Bu ilaçların glisemik etkileri görece sınırlı olmasına rağmen hepatik yağ birikimini azaltma, inflamasyonu baskılama ve fibroz progresyonunu yavaşlatma potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (Cui ve ark., 2025, s. 3).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde metabolik hastalıkların tedavisinde artık "tek en iyi ilaç" yaklaşımından uzaklaşıldığı görülmektedir. Bunun yerine hastaların kardiyovasküler, renal ve metabolik risk profillerine göre şekillenen kişiselleştirilmiş kardiorenal-metabolik tedavi stratejileri ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşım, CKM sürekliliği boyunca ortaya çıkabilecek çoklu organ hasarını azaltmayı ve metabolik hastalıkların uzun dönem prognozunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır (ADA, 2026, s. S8; Roden ve Shulman, 2019, s. 55).

GLP-1 ve GIP Reseptör Agonistleri

İnkretin etkisi, oral yolla alınan glukozun, intravenöz olarak verilen eşdeğer miktardaki glukoza kıyasla daha güçlü bir insülin yanıtı oluşturması fenomenine dayanmaktadır (Son ve Lim, 2024, s. 208). Bu etkinin temel aracılarından olan glukagon benzeri GLP-1 ve glukoza bağımlı GIP, modern metabolik tedavinin biyolojik temelini oluşturmaktadır. GLP-1, pankreatik β-hücrelerinde glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırırken, pankreas α-hücrelerinden uygunsuz glukagon salınımını inhibe etmektedir (Riachi ve ark., 2025, s. 4).

Klinik uygulamada semaglutid ve liraglutid gibi uzun etkili GLP-1 analogları, gastrik boşalmayı yavaşlatmaları ve hipotalamusta POMC nöronlarını aktive ederek tokluk hissini artırmaları sayesinde anlamlı kilo kaybı sağlamaktadır (Son ve Lim, 2024, s. 210). Bu ajanlar yalnızca kan glukoz düzeyi yükseldiğinde insülin sekresyonunu artırdıkları için hipoglisemi riskini azaltmakta ve güvenli bir glisemik kontrol sağlamaktadır (Patel ve Niazi, 2025, s. 1036).

GIP hormonu ise uzun süre obezite açısından olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiş olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar, GLP-1 ile birlikte kullanıldığında gastrointestinal yan etkileri azaltabileceğini ve merkezi sinir sistemi düzeyinde iştah baskılayıcı etkileri sinerjik biçimde artırabileceğini göstermiştir (Son ve Lim, 2024, s. 211; Sidrak ve ark., 2024, s. 2). Bu mekanizmanın klinik yansıması olarak geliştirilen GIP/GLP-1 çift agonisti tirzepatid, hem HbA1c düzeylerinde belirgin azalma hem de anlamlı kilo kaybı sağlaması nedeniyle GLP-1 reseptör agonistlerine kıyasla üstün etkinlik göstermiş ve metabolik farmakoterapide yeni bir referans tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (Dutta ve ark., 2023, s. 5; Scheen, 2023, s. 3).

Bunun yanı sıra inkretin temelli tedavilerde bir sonraki gelişim aşamasını üçlü agonistler oluşturmaktadır. GLP-1 ve GIP reseptörlerinin yanı sıra glukagon reseptörünü de hedefleyen bu ajanlar, glukagonun enerji harcamasını artırıcı etkisinden yararlanarak metabolik dengeyi çok yönlü biçimde modüle etmektedir. Bu sınıfın en dikkat çekici örneklerinden biri olan retatrutid, klinik çalışmalarda yaklaşık %24'e varan kilo kaybı sağlayarak bariatrik cerrahi sonrası elde edilen sonuçlara yakın metabolik faydalar sunmuştur (Jastreboff ve ark., 2023, s. 209; Son ve Lim, 2024, s. 212).

Bu bulgular, inkretin temelli tedavilerin yalnızca glisemik kontrolü sağlamanın ötesinde, iştah düzenlenmesi, enerji harcaması

ve çoklu organ metabolizması üzerinde etkili olan kapsamlı bir farmakolojik strateji sunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla GLP-1, GIP ve glukagon sinyal yollarını hedefleyen yeni nesil agonistlerin, obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde geleceğin metabolik tedavi paradigmasını şekillendirmesi beklenmektedir.

Organ-Spesifik Koruma

Güncel endokrinoloji yaklaşımlarında ilaç seçimi yalnızca glisemik parametrelere değil, aynı zamanda hedef organ hasarı riskine dayanmaktadır. Bu nedenle Amerikan Diyabet Derneği'nin ADA 2025 ve 2026 standartları, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan, kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde organ koruyucu ajanların (GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri) glisemik durumdan bağımsız olarak erken dönemde başlatılmasını önermektedir (ADA, 2025, s. S6; ADA, 2026, s. S10). Bu yaklaşım, metabolik tedavinin yalnızca kan glukoz düzeylerini düşürmeye yönelik olmaktan çıkıp çoklu organ korumasını hedefleyen bir modele evrildiğini göstermektedir.

Büyük ölçekli kardiyovasküler sonuç çalışmaları bu yaklaşımı desteklemektedir. LEADER, SUSTAIN-6 ve REWIND klinik çalışmaları, GLP-1 reseptör agonistlerinin aterosklerotik kardiyovasküler olayları anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (Son ve Lim, 2024, s. 214). Daha da önemlisi, SELECT çalışması, semaglutidin diyabeti olmayan obez bireylerde MACE yaklaşık %20 oranında azalttığını ortaya koyarak bu ilaçların kardiyovasküler koruyucu etkisinin glisemik kontrolün ötesine geçtiğini göstermiştir (Patel ve Niazi, 2025, s. 1040).

Benzer şekilde tirzepatid ile yürütülen SUMMIT çalışması, bu ilaçların kalp yetmezliği üzerindeki etkilerini vurgulamıştır. Çalışma sonuçları, özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) ve obezite birlikteliği olan bireylerde

semptomatik iyileşme ve kardiyovasküler olay riskinde yaklaşık %38 oranında azalma olduğunu göstermiştir (Packer ve ark., 2025, s. 3). Bu bulgular inkretin temelli tedavilerin kardiyometabolik hastalıkların seyrini değiştirebilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Metabolik homeostazın korunmasında böbrek fonksiyonunun sürdürülmesi de kritik öneme sahiptir. FLOW çalışması, semaglutid tedavisinin kronik böbrek hastalığı (KBH) progresyonunu yaklaşık %24 oranında yavaşlattığını ve böbrek ile ilişkili mortalite riskini azalttığını ortaya koymuştur (Patel ve Niazi, 2025, s. 1042). Bu nedenle ADA'nın 2026 güncellemeleri, özellikle albüminürisi bulunan tip 2 diyabet hastalarında, SGLT2 inhibitörleri ile non-steroid mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (nsMRA; örneğin finerenon) birlikte kullanılmasını ve gerekli durumlarda tedaviye GLP-1 reseptör agonistlerinin eklenmesini güçlü şekilde önermektedir (ADA, 2026, s. S112).

Kardiyorenal-metabolik sürekliliğin bir diğer önemli bileşeni karaciğer sağlığıdır. Güncel terminolojide metabolik disfonksiyonla ilişkili MASLD artık diyabet ve obezite ile yakından ilişkili sistemik bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilmektedir (ADA, 2025, s. S78). Bu bağlamda FGF21 analogları, özellikle MASH tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. Pegozafermin ile yürütülen çalışmalarda hepatik yağ içeriğinde %60'ın üzerinde azalma ve fibrozis progresyonunda gerileme bildirilmiştir (Loomba ve ark., 2023, s. 450; Cui ve ark., 2025, s. 5). Bunun yanı sıra GLP-1 reseptör agonistleri, özellikle semaglutid ve tirzepatid, hepatik metabolizmayı iyileştirmeleri ve inflamasyonu azaltmaları nedeniyle MASH hastalarında önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328; ADA, 2026, s. S185).

Genel olarak değerlendirildiğinde, inkretin temelli tedaviler ve yeni nesil metabolik hormon analogları (örneğin FGF21) moleküler biyolojiden klinik uygulamaya uzanan önemli bir

terapötik dönüşüm başlatmıştır. Bu ajanlar yalnızca kan glukoz düzeylerini düzenlemekle kalmayıp kalp, böbrek ve karaciğer gibi hayati organ sistemlerini koruyarak metabolik hastalıkların çok boyutlu yönetimini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım, metabolik hastalıkların tedavisinde kişiselleştirilmiş ve çok disiplinli bakım modellerinin gelişmesine olanak sağlamaktadır (ADA, 2026, s. S12; Roden ve Shulman, 2019, s. 60).

Diyabet Teknolojisi ve Bireyselleştirilmiş Bakım

Diyabet yönetimi son yıllarda dijital sağlık teknolojileri ve yapay zekâ destekli sistemlerin klinik pratiğe entegrasyonu ile önemli bir dönüşüm sürecine girmiştir. ADA tarafından yayımlanan *Standards of Care in Diabetes* kılavuzlarının 2025 ve 2026 güncellemeleri, teknolojiyi artık tedaviye eklenen yardımcı bir unsur olarak değil, modern diyabet bakımının "temel bileşeni" (foundational component) olarak tanımlamaktadır (ADA, 2025, s. S12; ADA, 2026, s. S15). Bu paradigma değişimi, teknolojinin yalnızca glisemik kontrolü iyileştirmekle kalmayıp hasta yaşam kalitesini artıran, klinik kararları bireyselleştiren ve öngörücü veri sağlayan bir platform işlevi gördüğü anlayışına dayanmaktadır (Jaramillo, 2026, s. 2).

Sürekli glikoz izleme (continuous glucose monitoring; CGM) sistemleri, gerçek zamanlı ve retrospektif glukoz verileri sağlayarak geleneksel parmak ucu ölçüm yöntemlerinin yerini büyük ölçüde almıştır (ADA, 2025, s. S95). 2026 kılavuzları CGM kullanımına yönelik önerileri genişleterek bu teknolojinin yalnızca yoğun insülin tedavisi alan bireylerle sınırlı kalmaması gerektiğini vurgulamaktadır (ADA, 2026, s. S100; Jaramillo, 2026, s. 3). Güncel önerilere göre tanı anından itibaren insülin kullanan tüm çocuk, ergen ve yetişkinlerin yanı sıra hipoglisemi riski taşıyan sülfonilüre veya glinid tedavisi alan tip 2 diyabetli bireylerde de CGM kullanımı önerilmektedir (ADA, 2026, s. S101). Ayrıca gestasyonel diyabetli

kadınlar ve hipoglisemi farkındalığı azalmış yaşlı bireyler CGM teknolojisinin sağladığı erken uyarı ve güvenlik avantajlarından en fazla yarar gören hasta grupları arasında yer almaktadır (ADA, 2026, s. S103; Jaramillo, 2026, s. 4).

Klinik uygulamada CGM sistemleri üç temel kategoride sınıflandırılmaktadır: gerçek zamanlı CGM (rtCGM), reçetesiz erişilebilen tüketici odaklı CGM (over-the-counter CGM; OTC-CGM) ve tanısal amaçlı kullanılan profesyonel CGM sistemleri (ADA, 2026, s. S104). OTC-CGM seçeneklerinin artması bireylerin metabolik yanıtlarını kendi kendine izleme ve yaşam tarzı müdahalelerini veri temelli biçimde düzenleme kapasitesini artırmaktadır.

Otomatik insülin dağıtım sistemleri (automated insulin delivery; AID) ise CGM sensörleri, insülin pompası ve algoritmik karar mekanizmalarını entegre eden kapalı döngü (closed-loop) teknolojileridir (Heller, 2026, s. 2). 2026 kılavuzları, AID sistemlerini tip 1 diyabetli bireyler ve yoğun insülin tedavisi alan tip 2 diyabetli hastalar için tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri olarak tanımlamaktadır (ADA, 2026, s. S110). Bununla birlikte literatürde "performans paradoksu" olarak tanımlanan bir durum dikkat çekmektedir. AID sistemlerinin en belirgin klinik faydayı—HbA1c düzeyinde azalma ve hedef aralıkta kalma süresinde artış—başlangıç HbA1c değeri %8'in üzerinde olan bireylerde sağladığı bildirilmiştir (Heller, 2026, s. 3). Buna karşılık başlangıç glisemik kontrolü iyi olan bireylerde otomasyonun ek faydası daha sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle AID sistemlerinin kullanımında hasta seçimi büyük önem taşımakta; özellikle öz-yönetim kapasitesi sınırlı bireyler ile teknolojiyi etkin biçimde kullanabilecek hastalar önceliklendirilmektedir (Heller, 2026, s. 4).

Güncel kılavuzlar ayrıca glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesini ön plana çıkarmaktadır (ADA, 2025, s. S45). HbA1c hedefi belirlenirken hastanın yaşam beklentisi, eşlik eden

hastalıkları ve hipoglisemi riski dikkate alınmaktadır. Genç ve komorbiditesi düşük bireylerde hedef genellikle HbA1c < %6,5 olarak belirlenirken; ciddi komorbiditesi bulunan veya kırılgan yaşlı bireylerde bu hedef %8'e kadar esnetilebilmektedir (ADA, 2025, s. S47). Sınırlı yaşam beklentisi bulunan bireylerde ise katı glisemik hedefler yerine semptomatik kontrol ve güvenliğin önceliklendirilmesi önerilmektedir (ADA, 2025, s. S48; Heller, 2026, s. 5).

Teknolojik araçların klinik başarısı büyük ölçüde hastanın teknoloji okuryazarlığı ve öz-yönetim becerileri ile ilişkilidir (ADA, 2026, s. S115). Bu nedenle Diyabet Öz-Yönetim Eğitimi ve Desteği (Diabetes Self-Management Education and Support; DSMES) programlarında mobil uygulamalar, dijital koçluk platformları ve simülasyon temelli eğitim araçlarının kullanımı teşvik edilmektedir (ADA, 2025, s. S130; Jaramillo, 2026, s. 5). Özellikle yaşlı diyabetli bireylerde tedavinin sadeleştirilmesi (de-intensification) önemli bir klinik hedef olarak kabul edilmekte; CGM sistemleri hipoglisemiye bağlı düşme ve bilişsel bozulma riskini azaltmak amacıyla önerilmektedir (ADA, 2026, s. S118).

Dijital diyabet teknolojileri ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri metabolik homeostazın sürdürülmesinde klinik pratiği dönüştüren temel araçlar haline gelmiştir (Roden & Shulman, 2019, s. 61; Jaramillo, 2026, s. 6). Modern tıp teknolojiyi artık yalnızca destekleyici bir araç olarak değil, hastanın metabolik seyrini proaktif biçimde yönlendiren kişiselleştirilmiş bir karar destek sistemi olarak konumlandırmaktadır (ADA, 2026, s. S120; Heller, 2026, s. 6). Gelecekte CGM verilerinin yapay zekâ algoritmaları ile analiz edilmesi ve kardiyorenal-metabolik risklerin gerçek zamanlı değerlendirilmesi, diyabet bakımını daha öngörülebilir, güvenli ve bütüncül bir yapıya kavuşturacaktır (ADA, 2026, s. S122; Jaramillo, 2026, s. 7).

Sonuç ve Gelecek Prospektifleri

Metabolik homeostazın endokrin düzenlenmesi, son on yılda moleküler biyoloji alanındaki keşiflerin klinik uygulama stratejilerine hızla entegre edildiği, modern tıbbın en dinamik dönemlerinden birini temsil etmektedir. Bu bölümde ele alınan veriler, metabolik dengenin yalnızca glisemi düzeyleriyle sınırlı olmadığını; aksine organlar arası yoğun bir iletişim ağına ve hücresel enerji sensörlerinin milisaniyeler düzeyindeki yanıtlarına dayandığını ortaya koymaktadır (Gallardo ve ark., 2025; Roden & Shulman, 2019, s. 52). Geleneksel "glukosentrik" yaklaşımın yerini organ korumasını merkeze alan CKM modele bırakması yalnızca terminolojik bir değişim değil, hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen köklü bir paradigma dönüşümünü ifade etmektedir (ADA, 2025, s. S6; Patel & Niazi, 2025, s. 1034).

Geleceğin metabolik bakımının CKM sağlık sürekliliği üzerine inşa edilmesi beklenmektedir (ADA, 2025, 2026). Tip 2 diyabet artık izole bir hastalık olarak değil; obezite, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve metabolik disfonksiyonla ilişkili MASLD ile yakından ilişkili sistemik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir (Ayesh ve ark., 2024, s. 2328). Bu bağlamda klinik pratikte yalnızca glisemik hedeflerin değil, aynı zamanda "organ sağlığı hedeflerinin" de önceliklendirilmesi gerekmektedir. SGLT2 inhibitörleri ile glukagon benzeri GLP-1 RA erken dönemde ve kombinasyon halinde kullanılması bu yaklaşımın temel unsurlarından biri olarak öne çıkmaktadır (Hippensteele, 2025, s. 2). Özellikle semaglutid ve tirzepatid gibi ajanların kardiyovasküler olayları ve böbrek hastalığı progresyonunu azaltmadaki başarıları, farmakolojik tedavinin yalnızca semptomatik değil, aynı zamanda "hastalık modifiye edici" bir rol üstlenmeye başladığını göstermektedir (Patel & Niazi, 2025, s. 1039; Stachteas ve ark., 2025, s. 5).

Hücresel düzeyde metabolik düzenlemenin merkezinde yer alan AMPK yolu, gelecekteki ilaç tasarımları açısından önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Trefts & Shaw, 2021, s. 3678). Mevcut geniş etkili (pan-AMPK) aktivatörlerin bazı kardiyak yan etkilerinin bulunması nedeniyle, belirli dokulara özgü AMPK izoformlarını hedefleyen yeni nesil ajanların geliştirilmesi metabolik esnekliğin yeniden sağlanması açısından umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir (Trefts & Shaw, 2021, s. 3678). Benzer şekilde FGF21 analogları (örneğin pegozafermin ve efruxifermin), MASLD ve metabolik disfonksiyonla ilişkili MASH tedavisinde önemli terapötik adaylar arasında yer almaktadır (Cui ve ark., 2025, s. 3; Harrison ve ark., 2023, s. 410). FGF21 sinyalizasyonunun β-Klotho reseptörü aracılığıyla optimize edilmesi yalnızca hepatik yağ birikimini azaltmakla kalmayıp sistemik insülin duyarlılığını da iyileştirebilmektedir (Cui ve ark., 2025; Tan ve ark., 2023).

Metabolik farmakoterapideki en dikkat çekici gelişmelerden biri ise çoklu reseptör agonistlerinin ortaya çıkmasıdır. GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini aynı molekülde hedefleyen çift ve üçlü agonistler (örneğin tirzepatid, retatrutid ve survodutid) farklı hormonal yolları sinerjik biçimde aktive ederek metabolik kontrolü çok boyutlu olarak iyileştirmektedir (Patel & Niazi, 2025; Son & Lim, 2024). Bu ajanlar klinik çalışmalarda bariatrik cerrahi sonrası elde edilen sonuçlara yaklaşan düzeyde kilo kaybı ve belirgin HbA1c düşüşü sağlamıştır (Son & Lim, 2024; Stachteas ve ark., 2025). Glukagonun enerji harcamasını artırıcı etkisinin GLP-1'in insülinotropik etkisiyle dengelenmesi, metabolik hastalıkların tedavisinde daha hassas ve bireyselleştirilmiş dozlama stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Stachteas ve ark., 2025). Bu "unimoleküler" yaklaşım, polifarmasi yükünü azaltırken terapötik etkinliği artırma potansiyeline sahiptir (Son & Lim, 2024).

Teknolojik gelişmeler de diyabet bakımında önemli bir dönüşüm yaratmıştır. Günümüzde teknoloji artık yalnızca bir

seçenek değil, modern diyabet yönetiminin temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (ADA, 2026, s. S15). CGM sistemleri ve AID teknolojileri, klinisyenlerin hastaların metabolik seyrini gerçek zamanlı olarak izlemesine ve tedaviye hızlı müdahalede bulunmasına olanak sağlamaktadır (Jaramillo, 2026, s. 3). Bununla birlikte literatürde "performans paradoksu" olarak tanımlanan durum, özellikle başlangıç glisemik kontrolü iyi olan bireylerde otomasyon sistemlerinin ek faydasının sınırlı olabileceğini göstermektedir (Heller, 2026, s. 4). Bu nedenle klinisyenlerin görevi, teknolojiden elde edilen verileri hastanın bireysel fenotipi ve klinik bağlamı doğrultusunda yorumlayabilmektir. Yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemlerinin (örneğin Open Evidence gibi platformların) klinik uygulamalara entegrasyonu, kanıta dayalı bilgilerin hasta bakımına hızlı ve etkin biçimde aktarılmasını sağlayacaktır (Jaramillo, 2026).

Sonuç olarak metabolik homeostazın endokrin düzenlenmesi, moleküler biyoloji, dijital sağlık teknolojileri ve bütüncül klinik yaklaşımların kesiştiği çok disiplinli bir alan haline gelmiştir (Xie ve ark., 2025). Gelecekte leptin duyarlılığını artıran ajanlar, dokuya özgü AMPK aktivatörleri ve çoklu reseptör agonistleri gibi yenilikçi tedaviler diyabet ve obeziteyi yalnızca yönetilebilir kronik hastalıklar olmaktan çıkararak hücresel düzeyde geri çevrilebilir metabolik süreçler haline getirebilir. ADA'nın 2026 kılavuzlarında da vurgulandığı üzere, bireyin sosyal belirleyicileri, teknoloji okuryazarlığı ve hedef organ hasarı riski tedavi başarısının temel belirleyicileri olacaktır (ADA, 2026). Bu bütüncül perspektif, metabolik sağlığın korunmasında daha hassas, daha proaktif ve daha insan merkezli bir klinik yaklaşımın habercisi olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça

AmericanDiabetesAssociation Professional PracticeCommittee. (2025). Standards of care in diabetes—2025. *DiabetesCare, 48*(Supplement_1), S1-S352. https://doi.org/10.2337/dc25-SINT

AmericanDiabetesAssociation Professional PracticeCommittee. (2026). Summary of revisions: Standards of care in diabetes—2026. *DiabetesCare, 49*(Supplement_1), S6-S12. https://doi.org/10.2337/dc26-SREV

Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Ryan, D. H., veStill, C. D. (2015). Pharmacologicalmanagement of obesity: An EndocrineSocietyclinicalpracticeguideline. *TheJournal of ClinicalEndocrinologyveMetabolism, 100*(2), 342-362. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415

Ayesh, H., Beran, A., Suhail, S., Ayesh, S., veNiswender, K. (2024). Comparativeanalysis of Resmetirom vs. FGF21 analogs vs. GLP-1 agonists in MASLD and MASH: Network meta-analysis of clinicaltrials. *Biomedicines, 12*(10), 2328. https://doi.org/10.3390/biomedicines12102328

Cui, X., Sun, Q., ve Wang, H. (2025). Targeting fibroblast growthfactor (FGF)-21: A promisingstrategyformetabolicdysfunction-associatedsteatoticliverdiseasetreatment. *Frontiers in Pharmacology, 16*, 1510322. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1510322

Dutta, P., Kumar, Y., Babu, A. T., GiriRavindran, S., Salam, A., Rai, B., ve ve ark. (2023). Tirzepatide: A promisingdrugfortype 2

diabetesandbeyond. *Cureus, 15*, e38379. https://doi.org/10.7759/cureus.38379

EndocrinologyIndia. (2025, Aralık). *2026 ADA Standards of Care: Summary of Changes* [Video]. YouTube.

Frayn, K. N. (2013). *Metabolicregulation: A humanperspective* (3. bs.). John WileyveSons.

Gallardo, N., Artigas-Jerónimo, S., Mazuecos, L., veAndrés, A. (2025). Neuroendocrinecontrol of glucosehomeostasis: Integrativemechanismsfromthehypothalamustothebrainstem. *Frontiers in Endocrinology, 16*, 1731725. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1731725

Heller, D. (2026, 25 Ocak). Standard of care: Whodefines it, how, andwhy it matters. *Substack*.

Hippensteele, A. (2025, 23 Mart). APhA 2025: GLP-1 receptoragonistsvs SGLT2 inhibitorsshowvariedbenefitforcardiovascularoutcomes in patientswithdiabetes. *Pharmacy Times*.

Hu, W., Zhu, H., veGong, F. (2025). Leptinandleptinresistance in obesity: Currentevidence, mechanismsandfuturedirections. *EndocrineConnections, 14*(9), e250521. https://doi.org/10.1530/EC-25-0521

Jaramillo, L. (2026, 6 Ocak). The 2026 ADA Standards of Care in diabetesembracetechnologytosupportholisticcare. *MedCentral*.

Jastreboff, A. M., Kaplan, L. M., Frías, J. P., Wu, Q., Du, Y., Gurbuz, S., ve ve ark. (2023). Triple–hormone-receptor agonist retatrutideforobesity—A phase 2 trial. *The New EnglandJournal of Medicine, 389*, 514-526. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972

Kirichenko, T. V., Markina, Y. V., Bogatyreva, A. I., Tolstik, T. V., Varaeva, Y. R., veStarodubova, A. V. (2022). The role of adipokines in inflammatorymechanisms of obesity. *International Journal of MolecularSciences, 23*(23), 14982. https://doi.org/10.3390/ijms232314982

Loomba, R., Sanyal, A. J., Kowdley, K. V., Bhatt, D. L., Alkhouri, N., Frias, J. P., ve ve ark. (2023). Randomized, controlledtrial of the FGF21 analoguepegozafermin in NASH. *The New EnglandJournal of Medicine, 389*, 998-1008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304286

Morton, G. J., Meek, T. H., ve Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of foodintake in healthanddisease. *Nature ReviewsNeuroscience, 15*(6), 367-378. https://doi.org/10.1038/nrn3745

Packer, M., Zile, M. R., Kramer, C. M., Baum, S. J., Litwin, S. E., Menon, V., ve ve ark. (2025). Tirzepatideforheartfailurewithpreservedejectionfractionandobesity. *The New EnglandJournal of Medicine, 392*, 427-437. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410027

Patel, S., veNiazi, S. K. (2025). Emergingfrontiers in GLP-1 therapeutics: A comprehensiveevidencebase (2025). *Pharmaceutics, 17*(8), 1036. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081036

Pearson, M. J., Unger, R. H., ve Holland, W. L. (2016). Clinicaltrials, triumphs, andtribulations of glucagonreceptorantagonists. *DiabetesCare, 39*(7), 1075-1077. https://doi.org/10.2337/dci15-0033

Riachi, R., Khalife, E., Kędzia, A., veNiechciał, E. (2025). Understanding insulin actionsbeyondglycemiccontrol: A narrativereview. *Journal of ClinicalMedicine, 14*(14), 5039. https://doi.org/10.3390/jcm14145039

Roden, M., veShulman, G. I. (2019). Theintegrativebiology of type 2 diabetes. *Nature, 576*(7785), 51-60. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8

Scheen, A. J. (2023). Dual GIP/GLP-1 receptoragonists: New advancesfortreating type-2 diabetes. *Annalesd'Endocrinologie, 84*(2), 316-321. https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.12.423

Sidrak, W. R., Kalra, S., veKalhan, A. (2024). Approvedandemerginghormone-based anti-obesitymedications: A reviewarticle. *IndianJournal of EndocrinologyandMetabolism, 28*, 445-460. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_442_23

Son, J. W., veLim, S. (2024). Glucagon-like peptide-1 basedtherapies: A new horizon in obesitymanagement. *EndocrinologyandMetabolism, 39*, 206-221. https://doi.org/10.3803/EnM.2024.1940

Stachteas, P., Nasoufidou, A., Karakasis, P., Koiliari, M., Karagiannidis, E., Koufakis, T., ve ve ark. (2025). Efficacy of dualglucagonandglucagon-like peptide-1 receptoragonistsacrossthecardiometaboliccontinuum: A review of currentclinicalevidence. *Reviews in CardiovascularMedicine, 26*(7), 39691. https://doi.org/10.31083/RCM39691

Stark, R., Ashley, S. E., ve Andrews, Z. B. (2013). AMPK andtheneuroendocrineregulation of appetiteandenergyexpenditure. *Molecularand Cellular Endocrinology, 366*(2), 215-223. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.012

Tan, H., Yue, T., Chen, Z., Wu, W., Xu, S., veWeng, J. (2023). Targeting FGF21 in cardiovascularandmetabolicdiseases: Frommechanismtomedicine. *International Journal of BiologicalSciences, 19*(1), 66-88. https://doi.org/10.7150/ijbs.73936

Trefts, E. F., ve Shaw, R. J. (2021). AMPK: Restoringmetabolichomeostasisoverspaceand time. *Molecular Cell, 81*(18), 3677-3690. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.015

Xie, C., Lin, Y., Qi, C., Wang, W., Yuan, Y., Song, D., Wang, Z., Liu, H., Feng, X., veGao, H. (2025). Neuro-endocrine-immuneregulation of metabolichomeostasis. *CytokineveGrowthFactorReviews, 85*, 165-178. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.08.001

BÖLÜM 4

LUPUS NEFRİTİNE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

GAMZE ERGÜN[1]

Giriş

Böbrek tutulumu, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığında sık görülür. Lupus nefritinin (LN) tanısı sırasında hastaların büyük bir kısmında yüksek plazma kreatinin konsantrasyonu ve/veya idrar tahlili anormalliği mevcuttur (Almaani ve ark., 2017: 825).

Epidemiyoloji

SLE hastalarının çoğunda, LN hastalığın erken döneminde gelişir (Almaani ve ark., 201: 825; KDIGO 2021: 1; Rojas-Rivera ve ark., 2023: 1384; Ortega, 2010: 557; Parikh ve ark., 2020: 265). Klinik olarak belirgin böbrek hastalığı, SLE'li hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar ve LN'li hastaların yaklaşık yüzde 10'unda son dönem böbrek hastalığı gelişir (Almaani ve ark., 2017: 825; Lim ve ark., 2014: 357; Sommers ve ark., 2014: 369; Izmirly ve ark., 2017: 2006; Dall'Era, 2017: 1996; O'Flynn ve ark., 2011: 75; Alarcon, 2011: 3; Cervera ve ark., 1993: 113; Wang, 1997: 248; Cervera, 2003: 299; Kasitanon ve ark., 2005: 4003; To ve ark., 2005: 4003; Alarcon ve ark., 2005: 4003)

[1] Uzman Doktor, Bartın Devlet Hastanesi, Nefroloji, Orcid: 0000-0003-1605-7231

Avrupa ile karşılaştırıldığında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki SLE'li hastalarda LN insidansı daha yüksektir ve bu kısmen ırksal ve etnik farklılıkları yansıtabilir (Cervera ve ark., 1993: 113; Cervera, 2003: 299; Kasitanon ve ark., 2005: 4003; To ve ark., 2005: 4003). LN insidansı, SLE'li Siyah hastalarda (%34 ila 51), Hispanik hastalarda (%31 ila 43) ve Asyalı hastalarda (%33 ila 55) beyaz hastalardan (%14 ila 23) daha yüksektir (Parikh, 2020: 265; Lim ve ark., 2014: 357; Sommers ve ark., 2014: 369; Izmirly ve ark., 2017: 2006; Dall'Era, 2017: 1996; Feldman ve ark., 2013: 65). LN Siyah hastalar ve Hispanik hastalarda, beyaz hastalara kıyasla daha şiddetli altta yatan histopatoloji, daha yüksek serum kreatinin konsantrasyonları ve daha fazla proteinüri ile ortaya çıkma eğilimindedir (Lim ve ark., 2014: 357; Contreras ve ark., 2006: 1846). Ek olarak, siyah hastalar, hispanik hastalar ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlar, beyaz hastalara ve daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Ancak, siyah popülasyonlarda LN'nin daha yüksek sıklığı, sosyoekonomik faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile devam etmektedir (Feldman ve ark., 2013: 65; Contreras ve ark., 2006: 1846; Barr ve ark., 2003: 2039).

Patofizyoloji

LN, klasik bir immün kompleks glomerülonefriti formu olarak kabul edilse de, patofizyolojisi karmaşıktır. Patogenez, hem periferik kanda hem de böbreklerde genlerin ekspresyonunu içerebilir bu da; nötrofil aktivasyonuna ve interferon ekspresyonunun artmasına,

miyeloid hücre ve proinflamatuar transkriptomların regülasyonuna yol açabilir (Almaani ve ark., 2017: 825; Rovin ve ark., 2029: 2081; Banchererau, 2016: 551; Arazi ve ark., 2019: 902; Der ve ark., 2014: 915). Nötrofiller ve ölmekte olan nötrofiller, antijene özgü otoantikor üretimine izin veren nükleer antijenlerin kaynağı haline gelen kromatin, histonlar ve immünostimülatör proteinlerden oluşan nötrofil ekstraselüler tuzaklarını serbest bırakır (Villanueva ve ark., 2011: 538). LN'deki kompleman aktivasyonu, endotel hasarı ve böbrekte inflamasyonun artması yoluyla böbreğe zarar verebilir (Birmingham ve ark., 2017: 47).

SLE'de (ve diğer immun kompleks aracılı glomerüler hastalıklarda) görülen glomerüler hasar örüntüsü genellikle immun birikimin oluşum yeri ile ilişkilidir ve bunlar öncelikli olarak anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA) antikorlarından kaynaklanır. (O'Flynn ve ark., 2011: 75).

Klinik

Böbrek hastalığı genellikle SLE hastaların çoğunda, plazma kreatinin konsantrasyonunun artışı veya anormal idrar tahliliyle tespit edilir.LN hastalarda en sık görülen renal patoloji proteinüridir (Almaani ve ark., 2017: 825; Ortega, 2010: 557; Parikh, 2020: 265). Diğer yaygın klinik bulgular arasında eritrosit silendirleri, silendir olmadan mikroskobik hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu, nefritik düzeyde proteinüri, nefrotik sendrom ve hipertansiyon

bulunur (Almaani ve ark., 2017: 825). Sonuç olarak, SLE'li tüm hastalar rutin olarak böbrek hastalığı açısından izlenmelidir.

Çoğu LN, SLE tanısı konulduktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar (genellikle ilk 6 ila 36 ay içinde) (Almaani ve ark., 2017: 825; Seligman ve ark., 2002: 726). SLE'li hastaların yaklaşık %30' unda plazma kreatinin konsantrasyonu yükselir (Anders ve ark., 2020: 7).

Nadiren, hastalarda böbrek tutulumuna dair herhangi bir klinik belirti olmaksızın böbrek biyopsisinde önemli anormallikler gözlemlenen sessiz LN olabilir. Böbrek hastalığının klinik kanıtı olmayan hastalarda böbrek biyopsisi yapılan çalışmalarda bazı hastalarda mezangiyal, fokal veya diffüz proliferatif glomerülonefrit bulunmuştur. Sessiz LN'li hastalarda böbrek hastalığı genellikle klinik olarak sessiz kalır ve iyi böbrek prognozu ilişkilidir (Gonzalez-Crespo, 1996:568; Wada ve ark., 2004: 105, Zabaleta-Lanz, 206: 845).

Tanı

LN tanısı ideal olarak böbrek biyopsisi ile doğrulanır (KDIGO 2021, 1; Rojas-Rivera ve ark, 2023: 1384; KDIGO, 2024: 105). Böbrek biyopsisi, böbrek tutulumunu tanımlamak, böbrek hasarının diğer nedenlerini dışlamak ve LN'nin histopatolojik alt tipini belirlemek için önemlidir. Biyopsiler ayrıca hastalık aktivitesini ve kronisitesini değerlendirmek için de oldukça önemlidir.

Böbrek tutulumuna dair klinik veya laboratuvar bulgusu olan (örneğin proteinüri, aktif idrar sedimenti, yükselmiş serum kreatinin ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı [GFR]) SLE'li çoğu hastada böbrek biyopsisi yapılmalı ve doğru tanı konulmalı ve LN'nin histolojik alt tipi belirlenmelidir. Ancak, diğer tüm invaziv prosedürlerde olduğu gibi, prosedürü uygulamadan önce kişiselleştirilmiş bir risk-fayda değerlendirmesi gereklidir.

Genellikle aşağıdaki klinik belirtilerden bir veya daha fazlasına sahip hastalarda böbrek biyopsisi önerilir:

● Günde 500 mg'dan fazla idrar protein atılımı.

● Kalıcı hematüri (çoğu dismorfik olan büyük büyütmeli alan başına beş veya daha fazla eritrosit) ve/veya sellüler silendir içeren aktif bir idrar sedimenti.

● Başka bir mekanizmaya açıkça atfedilemeyen yükselen bir serum kreatinini

Yaklaşımımız, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (eski adıyla Avrupa Romatizma Karşı Birliği)/ Avrupa Böbrek Derneği-Avrupa Diyaliz ve Transplant Derneği (EULAR/ERA-EDTA) ortak kılavuzlarında yer alan böbrek biyopsisi endikasyonlarıyla tutarlıdır (Fanouriakis, 2020: 713).

LN'nin doğasını ve sınıfını belirlemek aşağıdaki nedenlerden dolayı önemlidir:

● Tedavi histolojik alt tipe (yani, Uluslararası Nefroloji Derneği/Böbrek Patolojisi Derneği [ISN/RPS] sınıfı, aktivite derecesi ve kronisite) ve interstisyel nefrit ve trombotik mikroanjiyopati gibi komplike lezyonlara göre yönlendirilir.

● Biyopsi ayrıca LN dışındaki patolojileri da belirleyebilir. Klinik prezentasyon, histolojik bulguların ciddiyetini doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Örnek olarak, nadiren, hastanın minimal proteinürisi ve normal serum kreatinin seviyesi olsa bile proliferatif lupus mevcut olabilir.

Genellikle, günde 500 mg'dan az proteinürisi olan ve aktif idrar sedimenti olmayan hastalarda böbrek biyopsisi önerilmez. Bu tür hastalarda fokal veya diffüz LN veya lupus membranöz nefropatisi olma olasılığı düşüktür. Bu hastalarda minimal mesangial veya mesangial proliferatif hastalık olabilir ve bunların hiçbiri immünosüpresif tedavi gerektirmez. Bu tür hastalar, artan proteinüri, aktif idrar sedimentinin ortaya çıkması ve/veya serum kreatinin seviyesinde artış gibi ilerleyici hastalık belirtileri açısından izlenmelidir. Bu belirtiler daha şiddetli bir lezyona dönüşümü gösterir ve böbrek biyopsisini gerektirir (Wang ve ark., 2022: 1150).

Histopatolojik klasifikasyon

Böbrek biyopsisinden elde edilen klinikopatolojik korelasyonlara dayalı olarak SLE ile ilişkili glomerüler bozukluklar altı farklı

klasifikasyona ayrılır. LN aktivitesi ve kroniklik indeksleri ayrıca aktif ve kronik lezyonların tanısına daha fazla ayrıntı sağlamak için önerilmiştir (Bajema ve ark., 2018: 789).

- Minimal mezengial lupus nefriti (Sınıf I)
- Mezengialproliferatif lupus nefriti (Sınıf II)
- Fokal lupus nefriti (Sınıf III)
- Diffüz lupus nefriti (Sınıf IV)
- Membranöz lupus nefriti (Sınıf V)
- İlerisklerozan lupus nefriti (Sınıf VI)

Tedavi

Lupus nefritinin (LN) optimal tedavisi, böbrek biyopsisinde mevcut olan morfolojik bulguların sınıflandırılmasına göre değişir. İmmünosüpresif tedavi, aktif fokal (sınıf III) veya difüz (sınıf IV) LN veya lupus membranöz nefropati (sınıf V LN) veya fokal veya difüz (sınıf III/IV) ve membranöz (sınıf V) LN'nin bir kombinasyonunu tedavi etmek için kullanılır.

Lupus nefriti olan tüm hastalara, hastalık aktivitesinin derecesi ve türü ne olursa olsun, kontrendike olmadıkça hidroksiklorokin tedavisi verilmelidir.

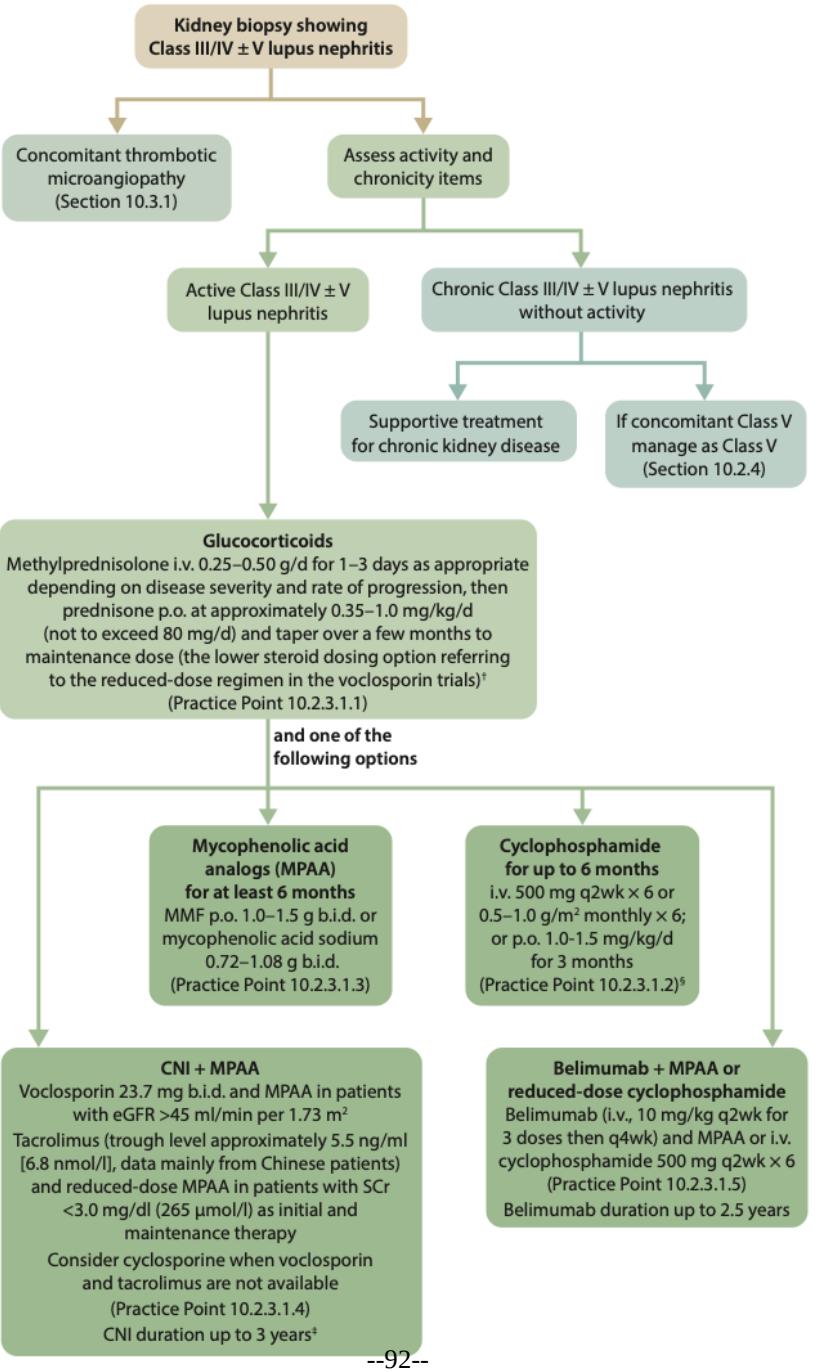
Böbrek hastalığı için destekleyici önlemler -LN'li tüm hastalarda genel destekleyici önlemler arasında diyet sodyum ve protein kısıtlaması, kan basıncı kontrolü, renin-anjiyotensin sistem inhibisyonu ile proteinürinin en aza indirilmesi ve dislipidemi tedavisi (varsa) bulunur. Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2)

inhibitörleri de faydalı olabilir. Bu yaklaşım, LN'nin yönetimi için Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) klinik uygulama kılavuzları ile tutarlıdır (KDIGO, 2024: 105).

Sınıf I ve Sınıf II Lupus Nefriti Tedavisi

Sınıf I ve sınıf II lupus nefritinde nefrotik düzeyde proteinüri yok ise ekstrarenal patolojiler tedavi edilir**,** nefrotik düzeyde proteinürisi var ise minimal değişiklik hastalığı gibi tedavi verilir (KDIGO, 2024: 105).

Sınıf III ve Sınıf IV Lupus Nefriti Tedavisi


Kidney biopsy showing Class III/IV ± V lupus nephritis
Concomitant thrombotic microangiopathy (Section 10.3.1)
Assess activity and chronicity items
Active Class III/IV ± V lupus nephritis
Chronic Class III/IV ± V lupus nephritis without activity
Supportive treatment for chronic kidney disease
If concomitant Class V manage as Class V (Section 10.2.4)
Glucocorticoids
Methylprednisolone i.v. 0.25–0.50 g/d for 1–3 days as appropriate depending on disease severity and rate of progression, then prednisone p.o. at approximately 0.35–1.0 mg/kg/d (not to exceed 80 mg/d) and taper over a few months to maintenance dose (the lower steroid dosing option referring to the reduced-dose regimen in the voclosporin trials)†
(Practice Point 10.2.3.1.1)
and one of the following options
Mycophenolic acid analogs (MPAA) for at least 6 months
MMF p.o. 1.0–1.5 g b.i.d. or mycophenolic acid sodium 0.72–1.08 g b.i.d.
(Practice Point 10.2.3.1.3)
Cyclophosphamide for up to 6 months
i.v. 500 mg q2wk × 6 or 0.5–1.0 g/m² monthly × 6; or p.o. 1.0-1.5 mg/kg/d for 3 months
(Practice Point 10.2.3.1.2)§
CNI + MPAA
Voclosporin 23.7 mg b.i.d. and MPAA in patients with eGFR >45 ml/min per 1.73 m²
Tacrolimus (trough level approximately 5.5 ng/ml [6.8 nmol/l], data mainly from Chinese patients) and reduced-dose MPAA in patients with SCr <3.0 mg/dl (265 µmol/l) as initial and maintenance therapy
Consider cyclosporine when voclosporin and tacrolimus are not available
(Practice Point 10.2.3.1.4)
CNI duration up to 3 years‡
Belimumab + MPAA or reduced-dose cyclophosphamide
Belimumab (i.v., 10 mg/kg q2wk for 3 doses then q4wk) and MPAA or i.v. cyclophosphamide 500 mg q2wk × 6
(Practice Point 10.2.3.1.5)
Belimumab duration up to 2.5 years

Kaynak: Kidney International (2024) 105 (Suppl 1S), S1–S69

Fokal veya diffüz LN tedavisinin iki ana bileşeni vardır: böbrek hasarını yavaşlatmak veya durdurmak için antiinflamatuar ve immünosupresif ajanlarla ilk tedavi, ardından SLE'nin kronik otoimmün süreçlerini kontrol etmek ve hasarlı nefronların onarımını teşvik etmek için uzun süreli idame immünosupresif tedavi.

Böbrek biyopsisinde aktif lezyonları olan fokal veya diffüz LN olan hastalar immünosüpresif tedavi almalıdır. Aktivitesi olmayan tek başına kronik lezyonları olanlar genellikle immünosupresif tedavi ile tedavi edilmemeli ve bunun yerine kronik böbrek hastalığı (KBH) için destekleyici tedavi görmelidir. Bununla birlikte, bu hastalar SLE'lerinin ekstra-renal belirtilerini tedavi etmek için immünosüpresif tedaviye ihtiyaç duyabilir (KDIGO, 2024: 105).

Aktif fokal veya diffüz LN'li hastalar için, ilk tedavi için birinci basamak seçenekler şunları içerir:

- Çift immünosüpresif tedavi

Bu tedavi glukokortikoidlerden ve aşağıdaki ajanlardan birinden oluşur:

  - Mikofenolat mofetil (MMF) veya enterik kaplı mikofenolat sodyum (EC-MPS).
  - İntravenöz (IV) veya çok daha az yaygın olarak oral siklofosfamid.

- Üçlü immünosupresif tedavi – Bu tedavi glukokortikoidlerden artı aşağıdaki ajan kombinasyonlarından birinden oluşur:
  - Belimumab artı MMF (veya EC-MPS) veya siklofosfamid.
  - Bir kalsinörin inhibitörü (CNI; voklosporin, takrolimus veya siklosporin) artı MMF (veya EC-MPS).

Çoğu hasta için, diğer ikili veya üçlü tedaviler yerine ilk tedavi için glukokortikoidler artı MMF veya glukokortikoidler artı MMF ve belimumab veya bir CNI ile üçlü tedavi önerilir. MMF alamayan veya almak istemeyen hastalar için siklofosfamid (yani sırasıyla siklofosfamid artı glukokortikoidler veya siklofosfamid artı belimub artı glukokortikoidler) ile ikili veya üçlü tedavi makul bir alternatiftir (Fanouriakis, 2024: 15).Bazı hasta özellikleri ve tercihlerinin yanı sıra tedavinin potansiyel toksisiteleri de ilk tedavi seçimini etkileyebilir:

● Hızla bozulan böbrek fonksiyonu ve/veya biyopside şiddetli LN-Hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve/veya böbrek biyopsisinde ciddi aktivite (örneğin yüksek kresent oranı) olan hastalarda, bazı klinisyenler yüksek doz IV siklofosfamid içeren bir rejimi tercih eder.

● Proteinüri derecesi- Daha yüksek başlangıç proteinüri (≥3 g/gün) olan hastaların glukokortikoidler artı MMF ve bir CNI ile üçlü tedaviden yararlandığı gösterilmiştir (Fanouriakis, 2024: 15). Buna karşılık, belimumab bu tür hastalarda o kadar etkili olmayabilir (Rovin ve ark., 2022: 403).

● Önceki LN alevlenme geçmişi -belimumab, glukokortikoidler ve MMF veya siklofosfamid ile üçlü tedavi, belimumab'ın LN alevlenme riskini azalttığını öne süren bir post hoc analizden elde edilen verilere dayanarak, önceki LN alevlenme öyküsü olan hastalar için yararlı olabilir (Rovin ve ark., 2021: 2070).

● Temel böbrek fonksiyonu- Bu ilaçların potansiyel nefrotoksisitesi nedeniyle böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde azalmış hastalarda CNI'lar dikkatli kullanılmalı veya kaçınılmalıdır.

● SLE'nin ekstrarenal belirtileri -SLE'nin ekstrarenal belirtilerinin varlığı, LN için tedavi seçimini etkileyebilir. Örnek olarak, belimumab'ın şiddetli veya refrakter artritli hastalar için yararlı olduğu bulunmuştur; bu nedenle, belimumab, glukokortikoidler ve MMF veya siklofosfamid ile üçlü tedavi, bu durumda alternatif rejimlere tercih edilebilir. Ek olarak, intravenöz siklofosfamid içeren LN rejimleri, enflamatuar veya demiyelinizan merkezi sinir sistemi

hastalığı, şiddetli diffüz alveolar kanama ve/veya şiddetli miyokardit gibi SLE'nin belirli ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastalarda tercih edilebilir.

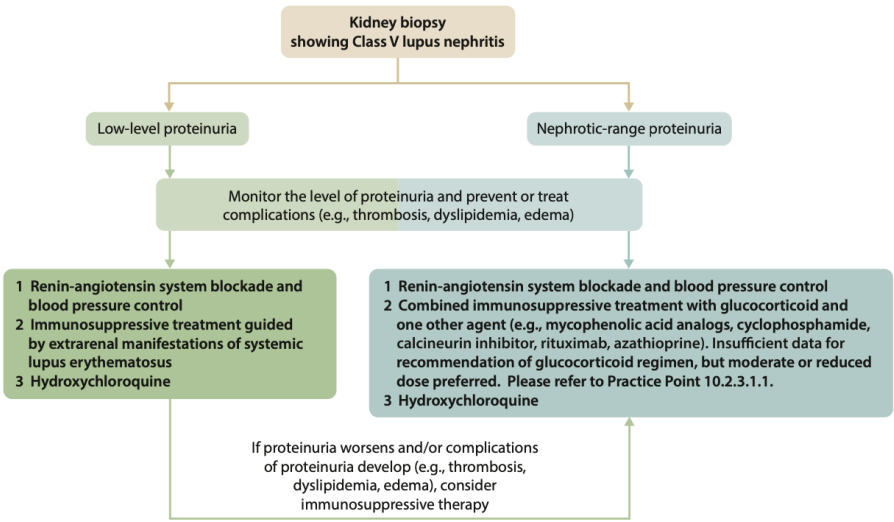
● Glukokortikoid maruziyeti- CNI (özellikle voklosporin), MMF ve glukokortikoidler ile üçlü tedavi, glukokortikoidlerin daha hızlı azaltılmasını kolaylaştırabilir (Rovin ve ark., 2021: 2070), bu da glukokortikoidlere ve bunlarla ilişkili yan etkilere maruz kalmayı azaltabilir.

● Doğurganlık -Siklofosfamid doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebileceğinden, doğurganlıkla ilgili endişeleri olan hastalar için MMF bazlı bir rejim tercih edilir. Bununla birlikte, MMF teratojeniktir ve LN'li hastalarda hamilelik, hamilelikle uyumlu ilaçlarda remisyon elde edilene kadar ertelenmelidir.

● Uyum- Oral tedaviye bağlı kalmakta zorlanabilecek hastalar için, IV siklofosfamid bazlı bir rejim MMF tabanlı bir rejime tercih edilebilir.

Bu rejimlerin kullanılmasına rağmen, klinik yanıt oranları düşük kalmaktadır (Fanouriakis ve ark., 2020: 713). Klinik yanıt tanımları çalışmalar arasında değişiklik gösterse de, çağdaş randomize çalışmalardan elde edilen veriler yaklaşık yüzde 20 ila 40'lık tam yanıt oranları göstermiştir (Izmirly ve ark., 2024: 54).

Sınıf V Lupus Nefriti Tedavisi



Kaynak: Kidney International (2024) 105 (Suppl 1S), S1–S69

İmmünosüpresif tedavi endikasyonları- Saf (yani, eşzamanlı fokal veya diffüz LN olmadan) membranöz lupus nefritli hastalarda immünosüpresif tedavi endikasyonları konusunda fikir birliği eksikliği vardır. Genel olarak, çoğu uzman, immünosüpresif ilaçların; saf membranöz LN'li hastalara nefrotik sendromlu veya nefrotik sendromun yokluğunda, immünosüpresif olmayan tedaviye rağmen kalıcı proteinüri>3,5 g/gün, serum kreatininde bazalinin üzerinde ilerleyici bir artış veya böbrek biyopsisinde karışık membranöz ve proliferatif lezyonlar var ise uygulanması gerektiği

konusunda hemfikirdir. Daha az proteinüri derecesi olan hastalarda immünosüpresif tedavinin rolü konusunda daha az anlaşma vardır. Bazı uzmanlar, böbrek biyopsisinde geniş kronik hasar kanıtı olmayan (örneğin, glomerüloskleroz, interstisyel fibroz ve tübüler atrofi) membranöz LN ve proteinüri ≥1 g/gün (bazı uzmanlar ≥0,5 ila 0,7 g/gün eşik kullanır) olan hastaların immünosupresif tedavi alması gerektiğini önermektedir. Bu yaklaşımın gerekçesi, bu hastaların genellikle kendiliğinden remisyon yaşamaması ve bu miktarda proteinüri uzun vadede ilerleyici böbrek hasarı riskini artırmasıdır (Fanouriakis ve ark., 2020: 713). Proteinüri<1 g/gün olan hastalarda ise membranöz LN'i immünosupresif tedavi ile tedavi edilmez, bunun yerine immünosüpresyon ihtiyacı ekstrarenalbelirtilere göre şekillendirilir (Fanouriakis ve ark., 2020: 713).İmmünosüpresif olmayan tedaviye ek olarak immünosüpresif tedaviyi tek başına immünosüpresif olmayan tedavi ile karşılaştıran saf membranöz LNli hastalarda randomize çalışma yoktur. Bu nedenle, hangi hastaların immünosupresif tedavi alması gerektiğine dair kararlar, uzmanların klinik deneyimleri de dahil olmak üzere daha düşük kaliteli verilere dayanarak verilir.

İmmünsüpresif tedavi seçimi – Eşzamanlı membranöz LN ve fokal veya diffüz LN'ye sahip hastalar, tek başına diffüz LN fokalına sahip olanlarla aynı yaklaşımla tedavi edilir (Fanouriakis ve ark., 2024: 15). İmmünosüpresyon için seçilen saf membranöz LN li hastalar için, ilk tedavi seçenekleri aşağıdakileri içerir (KDIGO, 2024: 105):

● Çift immünosüpresif tedavi- Çift immünosüpresif tedavi glukokortikoidlerden ve şu ajanlardan birinden oluşur: MMF veya EC-MPS, IV siklofosfamid, bir kalsinörin inhibitörü (CNI; takrolimus veya siklosporin).

● Üçlü immünosupresif tedavi- Üçlü immünosüpresif tedavi glukokortikoidlerden artı şu ajan kombinasyonlarından birinden oluşur:Bir CNI (voklosporin, takrolimus veya siklosporin) artı MMF (veya EC-MPS), Belimumab artı MMF (veya EC-MPS) veya siklofosfamid.

İleri Sklerozan Lupus Nefriti

Sınıf VI LN'de kronisite yüksek olduğundan dolayı immunsupresif tedavi önerilmez (KDIGO, 2024: 105).

Sonuç

Sonuç olarak, SLE hastalarında renal tutulum çok sık görülür, hastalar nu açıdan mutlaka izlenmelidir. LN optimal tedavisi ise, böbrek biyopsisinde mevcut olan morfolojik bulguların sınıflandırılmasına göre değişir.

Kaynakça

Almaani S, Meara A, Rovin BH. (2017). Update on Lupus Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* , 12: 825.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases WorkGroup. KDIGO 2021 Clinical PracticeGuideline forthe Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021, 100: S1.

Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, Fulladosa X, Goicoechea M, Macía M, Morales E, Quintana LF, Praga M. (2023). Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) *Clinical kidney journal.* Mar 22;16(9):1384-1402. doi: 10.1093/ckj/sfad055. PMID: 37664575; PMCID: PMC10468759.

Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. (2010) Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*, 19:557.

Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. (2020) Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum. *American journal of kidney diseases*, 76:265.

Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. (2014) The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatology.*, 66:357.

Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, Leisen J, Shaltis D, McCune WJ (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatology*, 66:369.

Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, Askanase A, Bathon JM, Geraldino-Pardilla L, Ali Y, Ginzler EM, Putterman C, Gordon C, Helmick CG, Parton H. (2017) The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatology*, 69:2006.

Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. (2017) The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatology*, 69:1996.

O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW, van Kooten C, van der Vlag J, Berden JH, Daha MR.. (2011) Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Molecular immunology*, 49:75.

Alarcón GS. (2011) Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us? *Reumatología clinica* 7:3.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E. (1993) Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 72:113.

Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. (2002) Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American journal of medicine*, 112:726.

Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. (1997) Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in differentracial and gendergroups. *Lupus*, 6:248.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR. (2003) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 82:299.

Kasitanon N, Magder LS, Petri M. (2006) Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 85:147.

To CH, Petri M. (2005) Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheumotology*, 52:4003.

Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. (2002) Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*, 11:95.

Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, Winkelmayer WC, Costenbader KH. (2013) Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaidcoverage, 2000-2004. *Arthritis Rheumotology*, 65:75

Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, Nahar N, de La Cuesta C, Hurtado A, Fornoni A, Beltran-Garcia L, Asif A, Young L, Diego J, Zachariah M, Smith-Norwood B (2006) Outcomes in African Americans andHispanics with lupus nephritis. *Kidney international,* 69:1846.

Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, Radhakrishnan J. (2003) Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18:2039.

Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J. (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*; 95:281.

Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, Cepika AM, Acs P, Turner J, Anguiano E, Vinod P, Kahn S, Obermoser G, Blankenship D, Wakeland E, Nassi L, Gotte A, Punaro M, Liu YJ, Banchereau J, Rossello-Urgell J, Wright T, Pascual V. (2016) Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*, 165:551.

Arazi A, Rao DA, Berthier CC, Davidson A, Liu Y, Hoover PJ, Chicoine A, Eisenhaure TM, Jonsson AH, Li S, Lieb DJ, Zhang F, Slowikowski K, Browne EP, Noma A, Sutherby D, Steelman S, Smilek DE, Tosta P, Apruzzese W, Massarotti E, Dall'Era M, Park M, Kamen DL, Furie RA, Payan-Schober F, Pendergraft WF 3rd, McInnis EA, Buyon JP, Petri MA, Putterman C, Kalunian KC, Woodle ES, Lederer JA, Hildeman DA, Nusbaum C, Raychaudhuri S, Kretzler M, Anolik JH, Brenner MB, Wofsy D, Hacohen N,

Diamond B. (2019) The immunecell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nature Immunology,* 20:902.

Der E, Suryawanshi H, Morozov P, Kustagi M, Goilav B, Ranabothu S, Izmirly P, Clancy R, Belmont HM, Koenigsberg M, Mokrzycki M, Rominieki H, Graham JA, Rocca JP, Bornkamp N, Jordan N, Schulte E, Wu M, Pullman J, Slowikowski K, Raychaudhuri S, Guthridge J, James J, Buyon J, Tuschl T, Putterman C. (2019) Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nature Immunology,* 20:915.

Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgin JB, Khandpur R, Lin AM, Rubin CJ, Zhao W, Olsen SH, Klinker M, Shealy D, Denny MF, Plumas J, Chaperot L, Kretzler M, Bruce AT, Kaplan MJ. (2011) Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltratet issues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *Journal of immunologyl,* 187:538.

Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, Nagaraja HN, Rovin BH, Hebert LA. (2016) Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 11:47.

Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. (2020) Lupus nephritis. *Nature reviews. Disease primers,* 6:7.

Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. 1996 Outcome of silent lupus nephritis. *Seminars in Arthritis Rheumotology*, 26:468.

Wada Y, Ito S, Ueno M, Nakano M, Arakawa M, Gejyo F. (2004) Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with silent lupus nephritis. *Nephron Clinical Practice*, 98:105.

Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, Pinto JA, Bianco NEl. (2006) Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*, 15:845.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. (2024) *Kidney International*; 105: S1.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. (2019) Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of Rheumatic Disease*, 79:713.

Wang S, Spielman A, Ginsberg M, Petri M, Rovin BH, Buyon J, Broder A. (2022) Short- and Long-Term Progression of Kidney Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Low-Grade Proteinuria. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 17:1150.

Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB.. (2018) Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International*, 93:789.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT.. (2024) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of Rheumatic Disesase*, 83:15.

Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, Ji B, Green Y, Gonzalez-Rivera T, Bass D, Gilbride J, Tang CH, Roth DA. (2022) A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Internationale*, 101:403.

Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, Gibson K, Kaplan J, Lisk L, Navarra S, Parikh SV, Randhawa S, Solomons N, Huizinga RB. (2021) Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 397:2070.

Izmirly PM, Kim MY, Carlucci PM, Preisinger K, Cohen BZ, Deonaraine K, Zaminski D, Dall'Era M, Kalunian K, Fava A, Belmont HM, Wu M, Putterman C, Anolik J, Barnas JL, Diamond B, Davidson A, Wofsy D, Kamen D, James JA, Guthridge JM, Apruzzese W, Rao DA, Weisman MH. (2024) Longitudinal patterns and predictors of response to standard-of-caretherapy in lupus nephritis: data from the Accelerating Medicines Partnership Lupus Network. *Arthritis Researche Therapies,* 26:54.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. (2020) 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 79:713.

BÖLÜM 5

HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Cengiz KARACAER[1]

Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*), kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ve gastrik adenokarsinom gelişiminde temel rol oynayan Gram-negatif, spiral şekilli bir bakteridir (Malfertheiner et al., 2022). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısını etkileyen bu enfeksiyon, özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda daha yüksek prevalans göstermektedir (Hooi et al., 2017). Enfeksiyon genellikle çocukluk döneminde kazanılmakta ve eradike edilmediği sürece yaşam boyu devam etmektedir (Sugano et al., 2015). Bu yaygınlık, *H. pylori*'nin küresel hastalık yükü içindeki yerini belirginleştirmekte ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik baskı oluşturmaktadır. Ayrıca erken yaşta edinilen enfeksiyonun, yaşam boyu süren inflamatuvar bir süreç üzerinden komplikasyonlara zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bunun yanında, coğrafi ve sosyodemografik farklılıklar enfeksiyonun doğal seyrini ve klinik sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Erken tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejileri bu nedenle küresel sağlık politikalarında öncelik kazanmaktadır.

H. pylori enfeksiyonu, gastrik karsinogenez sürecinin başlatıcısı olarak kabul edilmekte ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıf I karsinojen olarak tanımlanmaktadır (IARC, 2012).

[1] Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-7164-4810, e-posta: karacaerc@sakarya.edu.tr

Bu nedenle eradikasyon tedavisi yalnızca semptom kontrolü amacıyla değil, aynı zamanda gastrik kanserin önlenmesine yönelik bir halk sağlığı stratejisi olarak da değerlendirilmektedir (Ford et al., 2020). Güncel gastroenteroloji literatüründe *H. pylori* eradikasyonu, primer korunma yaklaşımının temel bileşenlerinden biri olarak vurgulanmaktadır (Sung et al., 2021). Bu yaklaşım özellikle yüksek riskli popülasyonlarda mortaliteyi azaltma potansiyeli taşımaktadır. Aynı zamanda, eradikasyonun erken dönemde uygulanmasının premalign lezyonların progresyonunu yavaşlatabileceği ileri sürülmektedir. Popülasyon temelli tarama ve eradikasyon programlarının maliyet-etkinliği de giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu stratejiler, uzun vadede gastrik kanser insidansını azaltmaya yönelik güçlü araçlar sunmaktadır.

Güncel Tedavi Paradigması

Son yıllarda *H. pylori* tedavisinde önemli bir paradigma değişimi yaşanmıştır ve klasik klaritromisin bazlı üçlü tedavi rejimleri giderek terk edilmektedir (Savoldi et al., 2018). Bunun temel nedeni, global ölçekte artan antibiyotik direncinin tedavi başarısını ciddi şekilde azaltmasıdır (Megraud et al., 2021). Güncel kılavuzlar, ampirik tedavide direnç paternlerinin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır (Chey et al., 2024). Bu değişim, tedavi algoritmalarının daha dinamik ve bölgeye özgü hale gelmesine yol açmıştır. Klinik uygulamada "herkese aynı tedavi" yaklaşımı yerini bireyselleştirilmiş stratejilere bırakmaktadır. Ayrıca gerçek yaşam verileri, kılavuz önerilerinin klinik sonuçlara doğrudan yansıdığını göstermektedir. Sağlık sistemlerinde antibiyotik yönetim programları bu dönüşümü desteklemektedir.

Modern yaklaşımın temel ilkeleri arasında 14 günlük tedavi süresi, güçlü asit baskılama ve eradikasyonun doğrulanması yer almaktadır (Malfertheiner et al., 2022). Ayrıca hedef eradikasyon oranının en az %90 olması gerektiği vurgulanmaktadır (Graham et al., 2020). Bu yaklaşım, "yüksek başarı odaklı tedavi stratejisi" olarak tanımlanmaktadır (Graham et al., 2020). Bu hedefe ulaşmak için tedavi uyumu ve doğru ilaç seçimi kritik öneme sahiptir. Ayrıca tedavi başarısızlıklarının sistematik olarak analiz edilmesi, klinik

pratiğin geliştirilmesine katkı sağlar. Kalite göstergeleri ve performans metrikleri ile merkezler arası karşılaştırmalar yapılabilmektedir. Bu sayede sürekli iyileştirme döngüsü oluşturulmaktadır.

Asit Baskılama ve Tedavi Mekanizmaları

H. pylori eradikasyonunda intragastrik pH düzeyi antibiyotik etkinliğini belirleyen önemli bir faktördür (Graham et al., 2014). Özellikle amoksisilin gibi zaman bağımlı antibiyotiklerin optimal etkisi için pH'nın ≥6 seviyesinde olması gerekmektedir (Graham et al., 2014). Proton pompa inhibitörleri bu etkiyi sağlamakla birlikte bireyler arası farmakogenetik farklılıklar tedavi başarısını etkileyebilmektedir (Furuta et al., 2007). Bu durum bazı hastalarda suboptimal asit baskılanmasına ve tedavi başarısızlığına yol açabilir. Bu nedenle farmakokinetik farklılıklar klinik karar sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır. Doz optimizasyonu ve bölünmüş doz stratejileri bu sorunu kısmen azaltabilir. Ayrıca hasta bazlı metabolik profiller gelecekte tedavi seçiminde rol oynayabilir.

Vonoprazan gibi potasyum kompetitif asit blokerleri, daha hızlı ve daha güçlü asit baskılama sağlayarak eradikasyon oranlarını artırmaktadır (Li et al., 2023). Bu farmakolojik üstünlük, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Murakami et al., 2016). Ayrıca vonoprazanın genetik varyasyonlardan daha az etkilenmesi, tedavi standardizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu özellik, özellikle dirençli enfeksiyonlarda önemli bir avantaj sağlamaktadır. PCAB sınıfı ajanların genişlemesi ile benzer etkinliğe sahip alternatiflerin ortaya çıkması beklenmektedir. Bu gelişme, tedavi seçeneklerini çeşitlendirecektir.

Birinci Basamak Tedavi Rejimleri

Bizmutlu Dörtlü Tedavi

Bizmutlu dörtlü tedavi, güncel kılavuzlarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Malfertheiner et al., 2022). Bu rejim, klaritromisin direncinden bağımsız olarak yüksek eradikasyon oranları sağlamaktadır (Graham et al., 2014). Özellikle yüksek

direnç bölgelerinde bu tedavi yaklaşımı ön plana çıkmaktadır. Klinik uygulamada güvenilirliği nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Tedaviye bağlı yan etkiler çoğunlukla hafif-orta şiddettedir ve yönetilebilir. Uygun hasta eğitimi ile tedavi uyumu artırılabilir.

Bu tedavi proton pompa inhibitörü, bizmut, tetrasiklin ve metronidazol kombinasyonundan oluşur (Chey et al., 2024). Klinik çalışmalarda eradikasyon oranlarının %90'a kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (Fallone et al., 2016). Ancak tedaviye uyum, çoklu ilaç kullanımı nedeniyle sınırlayıcı olabilir. Yan etki profili genellikle yönetilebilir düzeydedir. Doz aralıklarının net anlatılması uyumu artırır. Gerekli durumlarda yan etki yönetimi için destek tedavileri eklenebilir.

Konkomitan Tedavi

Konkomitan tedavi dört antibiyotiğin eş zamanlı kullanımına dayanır ve dirençli suşlara karşı daha etkili olabilir (Malfertheiner et al., 2022). Meta-analizlerde bu tedavinin üçlü tedavilere göre daha yüksek eradikasyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (Zagari et al., 2018). Bu rejim özellikle alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Tedavi başarısı, doğru hasta seçimi ile artmaktadır. Çoklu antibiyotik kullanımı yan etki riskini artırabilir. Bu nedenle hasta bilgilendirmesi önemlidir.

Klaritromisin Bazlı Üçlü Tedavi

Klaritromisin bazlı üçlü tedavi günümüzde yalnızca düşük direnç oranlarına sahip bölgelerde önerilmektedir (Savoldi et al., 2018). Direnç varlığında eradikasyon oranlarının belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir (Megraud et al., 2021). Bu nedenle ampirik kullanım giderek azalmaktadır. Klinik karar sürecinde direnç verileri kritik rol oynamaktadır. Duyarlılık testleri ile seçilmiş olgularda hâlen etkin olabilir. Ancak geniş popülasyonda kullanımı sınırlıdır.

Vonoprazan ve Dual Tedavi Yaklaşımı

Vonoprazan bazlı tedaviler son yıllarda en önemli gelişmelerden biridir (Murakami et al., 2016). Vonoprazan-

amoksisilin dual tedavisi, daha az antibiyotik kullanımı ile yüksek eradikasyon oranları sağlamaktadır (Li et al., 2023). Bu yaklaşım antibiyotik direncini azaltma potansiyeline sahiptir. Ayrıca hasta uyumunu artırabilecek daha basit bir rejim sunmaktadır. Daha kısa ve sade rejimler klinik pratikte tercih edilmektedir. Bu durum gerçek yaşam başarısını artırabilir.

Son meta-analizler, bu yaklaşımın klasik üçlü tedavilere kıyasla daha iyi tolerabilite ve benzer veya daha yüksek etkinlik sunduğunu göstermektedir (Jung et al., 2023). Bu nedenle dual tedavi, geleceğin standart tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilmektedir (UpToDate, 2025). Bu eğilim, tedavi paradigmasının antibiyotik yoğunluğundan fizyoloji temelli yaklaşıma kaydığını göstermektedir. Klinik uygulamada bu dönüşüm giderek daha belirgin hale gelmektedir. Uzun dönem sonuçlar bu yaklaşımın sürdürülebilirliğini desteklemektedir. Ayrıca sağlık maliyetlerini azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

İkinci Basamak ve Kurtarma Tedavileri

İlk tedavi başarısızlığında alternatif antibiyotik kombinasyonları kullanılmalıdır (Chey et al., 2024). Levofloksasin bazlı tedaviler geçmişte etkili olmakla birlikte artan direnç nedeniyle etkinlikleri azalmaktadır (Savoldi et al., 2018). Bu durum yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı artırmaktadır. Klinik uygulamada tedavi sıralaması giderek daha stratejik hale gelmektedir. Basamaklı yaklaşım hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Tedavi geçmişinin dikkatli analizi gereklidir.

Rifabutin bazlı tedaviler, çoklu tedavi başarısızlığı olan hastalarda etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (Perri et al., 2001). Bu tedavinin başarı oranları %70–80 arasında bildirilmektedir (Gisbert et al., 2012). Ancak hematolojik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle hasta seçimi büyük önem taşır. İzlem sırasında kan sayımı takibi önerilir. Riskli hastalarda alternatifler değerlendirilmelidir.

Antibiyotik Direnci

H. pylori tedavisinde antibiyotik direnci en önemli sorunlardan biridir (Savoldi et al., 2018). Klaritromisin direnci 23S rRNA mutasyonları ile ilişkilidir (Megraud et al., 2021). Florokinolon direnci ise DNA giraz mutasyonları ile bağlantılıdır (Megraud et al., 2021). Bu moleküler mekanizmalar tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Direnç oranlarının izlenmesi klinik stratejilerin belirlenmesinde kritik rol oynar. Ulusal sürveyans programları bu verilerin güncellenmesini sağlar. Bölgesel farklılıklar tedavi seçiminde belirleyicidir.

Global veriler, klaritromisin direncinin birçok bölgede %20'nin üzerine çıktığını göstermektedir (Savoldi et al., 2018). Bu durum ampirik tedavi seçiminde önemli bir kısıtlayıcı faktördür (Chey et al., 2024). Özellikle yüksek direnç bölgelerinde alternatif rejimler ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle bölgesel veri kullanımı önemlidir. Klinik rehberler bu veriler ışığında güncellenmektedir. Direnç yönetimi antibiyotik kullanım politikalarıyla yakından ilişkilidir.

Kişiselleştirilmiş Tedavi

Moleküler direnç testleri, tedavi başarısını artırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Malfertheiner et al., 2022). Bu yaklaşım özellikle tekrarlayan tedavi başarısızlığı olan hastalarda önerilmektedir (Chey et al., 2024). Bu yöntemler hedefe yönelik tedavi seçimini mümkün kılar. Aynı zamanda gereksiz antibiyotik kullanımını azaltır. Kişiselleştirilmiş yaklaşım yan etki riskini de düşürebilir. Klinik sonuçlarda iyileşme sağlayabilir.

PCR tabanlı testler ile direnç genlerinin hızlı şekilde saptanması mümkün hale gelmiştir (Megraud et al., 2021). Bu teknolojiler klinik pratiğe giderek daha fazla entegre edilmektedir. Gelecekte standart yaklaşım haline gelmesi beklenmektedir. Tanı süresinin kısalması tedaviye erken başlanmasını sağlar. Bu durum klinik başarıyı artırabilir.

Tedavi Sonrası Değerlendirme

Eradikasyonun doğrulanması tedavi başarısı açısından zorunludur (Chey et al., 2024). Üre nefes testi ve gaita antijen testi en güvenilir yöntemlerdir (Malfertheiner et al., 2022). Klinik semptomların düzelmesi tek başına yeterli değildir. Objektif testler gereklidir. Yanlış negatif sonuçların önlenmesi için uygun zamanlama önemlidir. Test öncesi ilaç kesilmesi kritik bir basamaktır.

Testler tedavi sonrası en az 4 hafta sonra yapılmalıdır (Chey et al., 2024). Ayrıca PPI kullanımının kesilmesi önerilmektedir. Bu durum yanlış negatif sonuçları önlemek açısından önemlidir. Takip protokollerinin standartlaştırılması önerilmektedir. Böylece kalite kontrol sağlanabilir.

Özel Klinik Durumlar

Penisilin allerjisi olan hastalarda bizmutlu dörtlü tedavi tercih edilir (Malfertheiner et al., 2022). Gebelikte tedavi genellikle ertelenmektedir (Chey et al., 2024). Bu hasta gruplarında tedavi seçimi daha dikkatli yapılmalıdır. Risk-yarar dengesi göz önünde bulundurulmalıdır. Multidisipliner yaklaşım faydalı olabilir. Hasta bilgilendirmesi önemlidir.

MALT lenfoma ve gastrik kanser riski olan hastalarda eradikasyon tedavisi kritik öneme sahiptir (Sugano et al., 2015). Bu durumlarda tedavi sadece semptomatik değil, prognostik fayda da sağlar. Erken müdahale klinik sonuçları iyileştirebilir. Uzun dönem izlem gereklidir. Bu hastalarda tedavi başarısı yakından takip edilmelidir.

Gelecek Perspektifi

H. pylori tedavisinde gelecekte kişiselleştirilmiş yaklaşımlar ve mikrobiyota temelli stratejiler ön plana çıkacaktır (Sung et al., 2021). Ayrıca aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (D'Elios et al., 2018). Bu yaklaşımlar tedavi başarısını daha da artırabilir. Aynı zamanda antibiyotik kullanımını azaltabilir. Yeni nesil ajanlar

geliştirilme aşamasındadır. Klinik araştırmalar bu alanda hızla artmaktadır.

Sonuç

H. pylori tedavisi son yıllarda önemli değişimler geçirmiştir (Chey et al., 2024). Güncel yaklaşımlar antibiyotik direncini dikkate alan ve güçlü asit baskılama içeren tedavi stratejilerine dayanmaktadır (Malfertheiner et al., 2022). Bu gelişmeler klinik başarı oranlarını artırmıştır. Aynı zamanda tedavi stratejilerinin daha bilimsel temellere oturmasını sağlamıştır. Klinik uygulamada standartlar giderek netleşmektedir. Bu durum hasta sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Vonoprazan ve dual tedavi yaklaşımları gelecekte daha fazla önem kazanacaktır (Li et al., 2023). Bu yaklaşımlar tedavi paradigmasını yeniden şekillendirmektedir. Gelecekte daha az antibiyotik içeren rejimler ön plana çıkacaktır. Bu dönüşüm antibiyotik direncini azaltabilir. Aynı zamanda hasta uyumunu artırabilir.

Kaynaklar

Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Selgrad M, Sugano K, El-Omar EM. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Sep;71(9):1724-1762.

Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2024 Feb;119(2):173-195.

Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014 May 20;348:g3174.

Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Gastroenterology. 2014 May;146(5):1205-1212.

Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-1367.

Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2018 Nov;155(5):1372-1382.e17.

Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Systematic review with meta-analysis: vonoprazan-based dual therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 2023 Apr;28(2):e12930.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):420-429.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Biological agents. Volume 100B: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.

Sung JJY, Coker OO, Chu E, Szeto CH, Luk STY, Lau HCH, Yu J, Ng SC, Chan FKL. Gastric microbiome and Helicobacter pylori-related carcinogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Dec;18(12):789-802.

Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep;18(9):613-624.

Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent Helicobacter pylori treatment guidelines in a time of increasing resistance. Gastroenterology. 2016 Jul;151(1):51-69.

Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Maconi G, Rugge M, Gasbarrini

A. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy. Gut. 2018 Nov;67(11):1870-1885.

Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan versus lansoprazole for Helicobacter pylori eradication: a randomised clinical trial. Lancet. 2016 Jul 2;388(10060):31-40.

Jung YS, Kim EH, Park CH. Effectiveness of vonoprazan-based therapies for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;21(3):e45-e56.

Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Andriulli A. Randomized study of two “rescue” therapies for Helicobacter pylori-infected patients after failure of standard triple therapies. Gut. 2001 Apr;48(4):485-489.

Gisbert JP, Calvet X. Rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection: a systematic review. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jan;35(2):209-221.

D’Elios MM, Andersen LP. Helicobacter pylori inflammation, immunity, and vaccines. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Oct;15(10):609-621

UpToDate. Helicobacter pylori infection: Treatment and management. Wolters Kluwer; 2025.

BÖLÜM 6

İNSİDENTALOMALAR

MUSTAFA BOZKURT[1]
SENAY MOLVALILAR[2]

Giriş

Son yıllarda görüntüleme teknolojisindeki hızlı ilerleme, tıbbi uygulamada radikal bir değişime yol açmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, böbreküstü (sürrenal/adrenal) bezde tesadüfen kitleler saptanması giderek daha sık karşılaşılan bir durum olmuştur. Herhangi bir sürrenal patolojiye ait belirti veya bulgu olmaksızın, başka bir yakınma nedeniyle yapılan radyolojik inceleme sırasında tesadüfen saptanan bu kitlelere "insidentaloma" adı verilmektedir.

1997 yılında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme BD'nda hazırlanan bu tezde 50 vakalık bir seri sunulmuştu. O günden bu yana geçen süre zarfında, konuya ilişkin bilgilerimiz çarpıcı biçimde genişlemiş; tanı ölçütleri, hormonal değerlendirme yöntemleri ve cerrahi

[1] Uzm Dr, Acıbadem Atakent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Orcid: 0000-0002-2843-6485
[2] Prof Dr, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıları ABD Endokrinoloji, Matbolizma ve Beslenme BD

endikasyonlar yeniden tanımlanmıştır. Bu bölümde 1997 tarihli tezin temel bulguları yeniden irdelenmiş, 2016 ve 2023 Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) ile Avrupa Adrenal Tümörleri Ağı (ENSAT) kılavuzları çerçevesinde güncellenmiştir.

Tanım ve Epidemiyoloji

"Adrenal insidentaloma" terimi, sürrenal bezle ilgili belirti veya bulgu olmaksızın, başka bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında ≥1 cm boyutunda, tesadüfen saptanan adrenal kitleyi tanımlar (Fassnacht ve ark., 2023, G1). Bilinen malign bir hastalığı olan hastalarda saptanan adrenal kitleler ise insidentaloma kapsamı dışında değerlendirilir; bu grupta metastazın dışlanması ayrı bir değerlendirme gerektirir.

Abdominal BT incelemeleri yapılan erişkin bireylerde adrenal insidentaloma prevalansı %2,5–4 arasında bildirilmektedir. Otopsi çalışmalarında bu oranın yaşa paralel olarak arttığı ve 70 yaş sonrasında %7–8'e ulaşabildiği gösterilmiştir (Terzolo ve ark., 2011, 851). 1997'deki tezimizde abdominal BT'lerin %1–4'ünde insidentaloma saptandığı belirtilmişti; güncel veriler bu tahminleri doğrulamaktadır. Yıllık artan BT kullanımı nedeniyle her yıl büyük miktarda yeni vaka tanımlanmaktadır.

Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler retroperitoneal alanda her iki böbreğin üst pollerinde yerleşik olup sağ bez vena cava inferior'a yakın iken sol bez sol renal vene drene olur. Bez embriyolojik açıdan iki farklı dokudan oluşur: mezodermal kökenli steroid üreten adrenal korteks ve nöroektodermal kökenli katekolamin üreten adrenal medulla. Korteks zona glomeruloza (mineralokortikoidler), zona fasikülata (glukokortikoidler) ve zona retikülatris (androjenler) olarak üç tabakalıdır. Normal adrenal bez BT'de homojen, ince medial yaprağa sahip bir görünümdedir (medial yaprak kalınlığı <5 mm); bu sınırı aşan kalınlaşma hiperplazi ya da kitle ile uyumludur.

Etyoloji ve Patolojik Sınıflandırma

Adrenal insidentalomalar geniş bir patolojik yelpazede yer alır. Büyük serilerde en sık neden non-fonksiyonel adrenokortikal adenomdur (%50–80). 1997 tarihli tezimizde 50 vakalık serimizde adenom %28, karsinom %18, feokromositoma %6 ve metastaz %6 oranında saptanmıştı; güncel büyük seri verileri bu dağılımla uyumludur.

Tablo 1. Adrenal insidentalomalarda patolojik tanı dağılımı

Patolojik Tanı	Sıklık (%)
Non-fonksiyonel adrenokortikal adenom	50–80
Hafif otonom kortizol sekresyonu (MACS)	5–30
Feokromositoma	1,5–14
Primer hiperaldosteronizm	1–10
Adrenokortikal karsinom	1,2–11
Metastaz	0,7–2,5
Miyelolipom, kist, ganglionörom, diğer selim	Geri kalan

Kaynak: Fassnacht ve ark., 2023; Terzolo ve ark., 2011; Bozkurt M., 1997 (İstanbul Tıp Fakültesi Tezi) verileri güncellenerek uyarlanmıştır.

Adrenokortikal karsinom (ACC) nadir fakat öldürücü bir tümördür. Geniş serilerde insidentaloma vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. 1997'deki serimizde karsinom oranı %18 gibi görece yüksek bir değerdeydi; bu, çalışmanın ameliyat edilen hasta grubundan oluşmasından kaynaklanmaktaydı. ACC'nin 5 yıllık sağkalımı evre I–II hastalıkta %40–85, evre III–IV'de ise %10–35 düzeyindedir (Else ve ark., 2014, 282).

Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal insidentalomada görüntüleme, kitlenin benign mi yoksa malign mi olduğunu belirlemede kritik rol oynar. 1997'deki tezimizde bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografinin temel yöntemler olduğu, MRG'nin henüz sınırlı kullanıldığı ve sintigrafinin de değerlendirmeye alındığı belirtilmişti. Teknolojideki

ilerlemelerle birlikte bu tabloya kimyasal kayma (chemical shift) MRG ve 18F-FDG PET/BT eklenmiştir

Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi: Adrenal kitlenin değerlendirilmesinde birinci basamak yöntemdir. Homojen yapıda ve Hounsfield birimi (HU) ≤10 olan kitleler, boyuttan bağımsız olarak benign adrenal adenom ile uyumludur ve ek görüntüleme gerektirmez. HU 11–19 arasında ise ek değerlendirme gereklidir. HU ≥20 olan veya inhomojen kitleler malignite açısından risk taşır (Fassnacht ve ark., 2023, G1). 1997'deki tezde dansite ve homojenite özelliklerinin önemine dikkat çekilmiş olmakla birlikte HU eşik değerleri o dönemde net tanımlanmamıştı.

Kontraslı BT Yıkama Protokolü (Washout): Kontrastsız BT'de adenom lehine kesin sonuç alınamayan vakalarda kontraslı BT yıkama protokolü uygulanabilir. Adenom tipik olarak hızlı kontrast yıkaması gösterir: mutlak yıkama ≥%60, göreli yıkama ≥%40 adenomu düşündürür. Ancak 2023 ESE kılavuzu bu yöntemin rutin kullanımını ikinci plana taşımıştır.

Kimyasal Kayma MRG: Kimyasal kayma (chemical shift) MRG, adrenal adenomlardaki intraselüler yağı saptamada yüksek duyarlılık (%89–99) ve özgüllük (%60–93) sunar. Adenomların çoğunda oppose-phase (ters-fazlı) görüntülerde sinyal kaybı gözlenir. BT'de sonuç alınamayan vakalarda altın standart yöntemdir ve radyasyon maruziyeti olmadığından özellikle genç hastalarda tercih edilir.

18F-FDG PET/BT: Malignite şüphesi yüksek adrenal kitlelerde 18F-FDG PET/BT maligniteyi saptamada %93–100 duyarlılık ve %80–100 özgüllük sunar. Karaciğer tutulumuna eşit veya üstünde olan adrenal tutulum malignite lehine değerlendirilir (ortalama duyarlılık %97, özgüllük %91). 2023 ESE kılavuzu, özellikle orta-yüksek malignite riskli vakalar ve bilinen primer

malignitesi olan olgular için PET/BT kullanımını önermektedir (Fassnacht ve ark., 2023, G1).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: 1997'deki serimizde biyopsi yapılan 10 vakadan altısında doğru tanı konulmuş, ikisinde yanıltıcı sonuç alınmıştı. Güncel kılavuzlar sitolojinin adenom-karsinom ayırımındaki yetersizliğini vurgular. Biyopsi, feokromositoma mutlaka dışlandıktan sonra ve ancak bilinen primer malignitesi olan hastalarda metastaz etyolojisinin doğrulanması gerektiğinde endikedir. Primer adrenal lezyonlarda rutin biyopsi önerilmez (Fassnacht ve ark., 2023, G1).

Hormonal Değerlendirme

1997 tarihli tezimizde hormonal tetkiklerin vakaların büyük çoğunluğunda yapılamadığı ve bunun sessiz Cushing sendromu, sessiz feokromositoma ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi tanıların gözden kaçmasına yol açtığı belirtilmişti. Günümüzde hormonal değerlendirme standart hale gelmiş, sınır değerleri ve terminoloji revize edilmiştir.

Kortizol Hipersekresyonu – Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu (MACS): "Sessiz Cushing sendromu" yerine 2016'dan itibaren "hafif otonom kortizol sekresyonu" (mild autonomous cortisol secretion, MACS) terimi kullanılmaktadır; zira bu tablo nadiren açık Cushing sendromuna dönüşmektedir (<1%). Tanı için 1 mg gece deksametazon supresyon testi (DST) altın standarttır. 2023 ESE kılavuzuna göre DST sonrası sabah kortizolünün 50 nmol/L (>1,8 µg/dL) üzerinde olması MACS olarak kabul edilir. MACS'lı hastalarda diyabet, hipertansiyon, osteoporoz ve kardiyovasküler morbidite riskinin arttığı gösterilmiştir (Fassnacht ve ark., 2023). Örtük Cushing düşünülürse sabah ACTH düzeyi ve tekrar DST ile doğrulama yapılmalıdır.

Feokromositoma Dışlanması: Feokromositoma dışlanması cerrahi planlama ve biyopsi öncesinde zorunludur. 1997'de

serimizde üç feokromositoma vakası mevcuttu; ikisine ameliyat öncesinde ön tanı konulamamasına karşın şans eseri komplikasyon gelişmemişti. Güncel kılavuzlar tüm adrenal kitlelerden feokromositoma dışlanmasını öngörür. Kontrastsız BT'de HU ≤10 olan kitlelerde plazma serbest metanefrin ölçümü zorunlu değildir; diğer tüm olgularda plazma serbest metanefrini veya 24 saatlik idrar fraksiyonlu metanefrin ölçümü yapılmalıdır (Fassnacht ve ark., 2023, G1).

Primer Hiperaldosteronizm: 1997'deki serimizde aldosteron-renin oranı rutin olarak çalışılmamıştı. Oysa primer hiperaldosteronizm, hipertansif hastalardaki ikincil hipertansiyonun en sık nedenidir. ≥1 cm üzerinde adrenal kitleyle birlikte hipertansiyonu olan, rezistan hipertansiyonu bulunan veya hipokalemik hastalar aldosteron-renin oranı (ARO) ile taranmalıdır. ARO yüksek ise tuzlu su yüklemesi testi ile doğrulama yapılır; cerrahi planlanan hastalarda adrenal ven örneklemesi lateralizasyon için gereklidir (Aronova ve ark., 2022, 227).

Diğer Hormonal Testler: Adrenal androjenler (DHEA-S), klinik virilizasyon veya feminizan bulgular varlığında ya da malignite şüphesi ile birlikte istenmelidir. 17-OH progesteron, KAH düşünülen hastalarda ACTH stimülasyon testiyle birlikte değerlendirilir.

Yönetim ve Tedavi

Adrenal insidentalomada yönetim iki ana soruya yanıt arar: (1) kitle habis mi, selim mi? (2) hormon salgılıyor mu? Bu soruların yanıtları cerrahi kararını şekillendirir.

Kesin Malignite Göstergeleri: Komşu dokuya invazyon, uzak metastaz veya adrenal ven trombozu varlığı cerrahi için mutlak endikasyondur. Feokromositoma ve primer hiperaldosteronizm (tek taraflı) da cerrahi ile tedavi edilir.

Boyut Kriterleri ve Güncel Değişimler: 1997'deki tezimizde 6 cm'nin üzerindeki tüm kitlelere cerrahi önerildiği, ancak 3 cm eşiğinin de tartışıldığı belirtilmişti. Günümüzde, 2023 ESE kılavuzunda, homojen yapısı olan ve 10 HU altında olan kitleler boyuttan bağımsız olarak selim kabul edilir ve cerrahi gerekmez. Aşağıdaki ölçütlere uyan hastalarda cerrahi önerilir: (1) Örtük Cushing sendromu veya MACS ile birlikte ilgili komorbidite varlığı; (2) inhomojen yapı ve/veya HU>20 ile birlikte >4 cm boyut; (3) herhangi bir boyuttaki feokromositoma veya tek taraflı primer hiperaldosteronizm (Fassnacht ve ark., 2023, G1).

Laparoskopik Adrenalektomi: 1997'den bu yana cerrahide en önemli gelişme minimal invaziv laparoskopik adrenalektominin standart hale gelmesidir. Laparoskopik yöntem kısa hastane kalışı, daha az komplikasyon ve hızlı iyileşme açısından açık cerrahiye üstündür. ACC şüphesi olmayan olgularda laparoskopik adrenalektomi tercih edilir. Ancak ACC şüphesi varlığında veya büyük kitlelerde tümör kapsülünün bütünlüğünün korunması için açık cerrahi önerilebilir (Fassnacht ve ark., 2023, G1).

MACS'ta Cerrahi Karar: MACS tek başına cerrahi endikasyonu değildir. Ancak diyabet, hipertansiyon, osteoporoz veya obezite gibi kortizol ile ilişkilendirilen komorbiditelerle birlikte MACS saptandığında, özellikle genç hastalarda (<40 yaş), adrenalektomi bireyselleştirilmiş yaklaşımla değerlendirilmelidir. Örtük Cushing'da cerrahi sonrası iyileşme büyük serilerde gösterilmiştir (Sherlock ve ark., 2020, 775).

Takip Protokolleri

1997'deki tezimizde ameliyat önerilmeyen vakaların 6 aylık aralarla poliklinik kontrolüne alındığı belirtilmişti. Güncel kılavuzlar takip sıklığını risk katmanlarına göre yeniden tanımlamıştır.

2023 ESE kılavuzuna göre; kontrastsız BT'de HU ≤10 olan homojen kitleler ek görüntüleme gerektirmez ve tek defaya mahsus tekrar hormonal değerlendirme yeterlidir. HU 11–19 veya yüksek klinik risk grubunda ise 6–12 ay içinde tekrar görüntüleme ve hormonal değerlendirme önerilir. Stabil, hormonal açıdan normal seyirli vakalarda 2 yıldan sonra rutin takibe gerek olmayabilir (Fassnacht ve ark., 2023, G1). Boyut artışı ≥0,8 cm olması veya yeni hormonal aktivite gelişmesi cerrahiyi yeniden gündeme getirir.

Bilateral Adrenal Kitleler

1997'deki serimizde 5 hastada (%10) bilateral kitle mevcuttu. Güncel verilerde bilateral insidentaloma, tüm adrenal insidentalomaların yaklaşık %10–15'ini oluşturur. Bilateral kitlede ek olarak konjenital adrenal hiperplazi (KAH), ACTH-bağımlı Cushing sendromu, bilateral hiperplazi ve bilateral infiltrasyon (lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz, bilateral metastaz) özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Bilateral adrenal tutulumun adrenokortikal yetmezlik riskini artırabileceği hatırlanmalı; gerekirse ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmelidir. 17-OH progesteron ile KAH dışlanması da bilateral olgularda önerilir.

Orijinal Tez Bulgularının Güncel Yorumu

İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1982–1996 yılları arasında izlenen 50 vakalık seride hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkekti; yaş ortalaması 48 ± 14,7 idi. Kitleler sıklıkla sol sürrenal bezde yer alıyordu (sol %46, sağ %44, bilateral %10). En sık başvuru yakınması abdominal ağrıydı (%54). Histolojik tanılar arasında en sık adenom (%28), bunu karsinom (%18) ve histolojisi bilinmeyen kitle (%16) izledi.

Serimizde ortalama kitle boyutu 6,1 ± 4,7 cm bulunmuştu. Adenomlarda maksimum çap 5 cm'ye ulaşırken karsinomlarda en küçük çap 6 cm'nin üzerindeydi. Bu bulgu güncel kılavuzlardaki boyut-malignite ilişkisiyle uyumludur, ancak günümüzdeki

görüntüleme ölçütleri boyutun ötesinde HU değeri ve yapı özelliklerini ön plana çıkarmaktadır. Tezimizde üç feokromositoma vakasından yalnızca birine ameliyat öncesi tanı konulabilmesi, güncel kılavuzların tüm olgularda rutin metanefrin ölçümünü öngörmesini meşrulaştırmaktadır. Deksametazon supresyon testi yalnızca beş vakada uygulanmış, biri suprese olmamış ve ameliyat sonrası adrenal yetmezlik gelişmemişti; bu tablo sessiz Cushing sendromu, yani MACS ile uyumludur.

Tablo 2. İstanbul Tıp Fakültesi 1997 serisinin histolojik tanıya göre dökümü

Tanı	n (%)	Kadın	Erkek	Ort. Çap (cm)
Adenom	14 (%28)	1	3	3,1 ± 0,9
Karsinom	9 (%18)	4	5	12,9 ± 4,7
Histolojisi bilinmeyen	8 (%16)	5	3	2,3 ± 1,0
Hiperplazi	5 (%10)	4	1	2,9 ± 0,6
Feokromositoma	3 (%6)	2	1	7
Metastaz	3 (%6)	0	3	10
Diğer (miyelolipom,kist vb.)	8 (%16)	4	4	Değişken

Kaynak: Bozkurt M. İnsidentalomalar. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1997.

Sonuç

Adrenal insidentaloma, görüntüleme teknolojisinin yaygınlaşmasıyla birlikte sık karşılaşılan ve multidisipliner değerlendirme gerektiren bir klinik sorun olarak kabul görmektedir. 1982–1996 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi deneyimini yansıtan orijinal tezimiz, konunun Türkiye'de erken tanımlanmasına katkı

sağlamıştır. O dönemde eksik kalan hormonal değerlendirme ve biyopsi yorumu sorunları artık standart protokollerle giderilmiştir.

2016 ve 2023 yıllarında ESE/ENSAT tarafından yayımlanan kılavuzlar, kitlenin radyolojik özelliklerini (HU değeri, homojenite, boyut) hormonal değerlendirme ile birleştiren kapsamlı algoritmalar sunmaktadır. MACS terminolojisi örtük Cushing kavramının yerini almış, kimyasal kayma MRG ve 18F-FDG PET/BT ayırıcı tanıya girmiş ve laparoskopik adrenalektomi standart cerrahi yaklaşım haline gelmiştir. Tüm bu gelişmeler ışığında adrenal insidentalomalı hastalarda endokrinoloji, radyoloji ve cerrahi uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir ekibin değerlendirmesi en uygun yaklaşım olmaya devam etmektedir.

Kaynakça

Aronova, A., Fahey, T. J., & Zarnegar, R. (2022). Management of hypertension in primary aldosteronism. *World Journal of Cardiology*, 6(5), 227–233. https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.227

Bozkurt, M. (1997). İnsidentalomalar [Uzmanlık tezi]. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi.

Else, T., Kim, A. C., Sabolch, A., Raymond, V. M., Kandathil, A., Caoili, E. M., Jolly, S., Miller, B. S., Giordano, T. J., & Hammer, G. D. (2014). Adrenocortical carcinoma. *Endocrine Reviews, 35*(2), 282–326. https://doi.org/10.1210/er.2013-1029

Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., Tabarin, A., Terzolo, M., Tsagarakis, S., & Dekkers, O. M. (2016). Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology, 175*(2), G1–G34. https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467

Fassnacht, M., Tsagarakis, S., Terzolo, M., Tabarin, A., Sahdev, A., Newell-Price, J., Trainer, P., Droste, M., Kocer, D., Bancos, I., Giordano, R., Engeland, W. C., & Dekkers, O. M. (2023). European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology, 189*(1), G1–G42. https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066

Sherlock, M., Scarsbrook, A., Abbas, A., Fraser, S., Limumpornpetch, P., Gittoes, N., & Stewart, P. M. (2020). Adrenal incidentaloma. *Endocrine Reviews, 41*(6), 775–820. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa008

Terzolo, M., Stigliano, A., Chiodini, I., Loli, P., Furlani, L., Arnaldi, G., Reimondo, G., Pia, A., Toscano, V., Zini, M., Borretta, G., Papini, E., Garofalo, P., Allolio, B., Dupas, B., Mantero, F., & Tabarin, A. (2011). AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology, 164*(6), 851–870. https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147

BİDGE