



TÜRK DİYABET YILLIĞI 2023-2024

Year Book of
Turkish Diabetology
2023-2024

Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti
tarafından hazırlanmıştır

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2023-2024

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2023-2024
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDITÖR

(Writer, Editor)

Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ

(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

YAYIN YÖNETİM KURULU

(Executive Editorial Board)

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ

(Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı, 2023 Yılı UDDK Koordinatörü)

Prof. Dr. Hasan İLKOVA

(Türk Diyabet Cemiyeti Başkanı)

BİLİMSEL YAYIN KURULU

(Scientific Editorial Board)

Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ (Editör)

(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

Prof. Dr. Taner DAMCI

(60. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Prof. Dr. Tevfik DEMİR

(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Prof. Dr. Ela KESKİN

(60. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Doç. Dr. Serdar ŞAHİN

(60. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Yayına Hazırlık ve Grafik-Tasarım: Tuna Yıldırım

© Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danışmanlık

Organizasyon Yayıncılık Ltd.Şti., 2019

Dr. Refik Saydam Cad. Akarca Sok. No: 53/4 Beyoğlu – İstanbul

Şube: 19 Mayıs Mah. Halaskargazi Cad. Ünsal Çarşısı

No: 172/140 Şişli – İstanbul Tel/Faks: 0 212 291 54 83

E posta: info@clinart.com.tr Yayıncı Sertifika No: 43691

ISBN: 978-605-74449-6-7

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
DPP-4 İnhibitör Tedavisi: Düünden Bugüne Bakışımız Doç. Dr. Alev SELEK	9
PURE Çalışması Prof. Dr. Aytakin OĞUZ	13
Diyabette “Metaverse” Kavramı Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI	21
Diyabetli Hastanın Radyolojik Yöntemler ve Girişimsel İşlemlere Hazırlığı Prof. Dr. Engin GÜNEY	25
İshal ve/veya Konstipasyonu Oyan Diyabetli Bireye Yaklaşım Doç. Dr. Eren GÜRKAN	31
Metformin Hâlâ İlk Seçenek mi? Evet Prof. Dr. Erman ÇAKAL	35
Metabolik Sendromda Mitokondri İşlevselliği Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY	41
100. Yılında Glukagon / Neler Kazandırdı? Neler Öğrendik? Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK	45
Ektopik Yağlanma ve Metabolik Etkileri -Kalp- Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU	53

Diyabetik Bireylerde Ateroskleroz Riskini Azaltma (Güncelleme) Kan Basıncı Kontrol Hedefleri Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK	59
Afetlerde Diyabet Yönetimi Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR	63
Diyabetik Bireylerde Özofagus Motillite Bozuklukları, Reflü ve Dispeptik Şikâyetlere Yaklaşım Prof. Dr. Gülhan AKBABA	67
FGM ve CGM Sistemleri ve Medikal Programlama Dr. Öğr. Üy. Hülya HACIŞAHİNOĞULLARI	71
Hayatın Farklı Evrelerinde Diyabetin Yönetim Planı Değişir mi? - Kronik Hastalıklarda- Doç. Dr. Mustafa KOÇAK	77
Diyabetik Bireyin Ajandasında Aşılar ve Zamanlamaları Doç. Dr. Nazlı GÜLSOY KIRNAP	81
Cumhuriyet Döneminde Diyabet Tarihçesi Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ	85
Hayatın Farklı Evrelerinde Diyabet Yönetim Planı Değişir mi? - Yaşlılarda- Doç. Dr. Nurdan GÜL	109
Prediyabetten Diyabete Yolculuğun Yönetimi Doç. Dr. Özlem Soyluk SELÇUKBİRİCİK	115
Diyabetin Sınıflamaya Girmeyen Özel Formları Prof. Dr. Serpil SALMAN	123

Hipoglisemide Patagonez	127
Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY	
Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Tedavisi	131
Prof. Dr. Züleyha KARACA	
Diyabetik Gebelikte Doğum ve Doğum Sonrası Planlama	137
Doç. Dr. Ziyet ALPHAN ÜÇ	

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 60.'sını düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir. Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti'nin bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türkiye Diyabet Vakfı

Türk Diyabet Cemiyeti

DPP-4 İNHİBİTÖR TEDAVİSİ: DÜNDEN BUGÜNE BAKIŞIMIZ

Doç. Dr. Alev SELEK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-i, gliptinler), inkretin artırıcı ilaçlar; endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Kilo açısından nötr etkilidirler, hipoglisemi yapmazlar. Sulfanilürelere ve metformine göre maliyetleri yüksektir.

İnkretin etki 1900'lerin başlarında bulunmasına rağmen DPP-4 İnhibitörleri ile ilişkili temel çalışmalar 1990'da başlamış ve ilk klinik çalışmalar 2000'leri bulmuştur. Sonrasında hızlanan veriler ile 2006'da ilk sitagliptin FDA ve EMA onayı ile klinik kullanıma girmiştir. Ardından vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin geliştirilmiştir. Uzun yıllardır kullanımda olan bu ilaçların, glisemik, kardiyolojik ve metabolik etkileri ile yan etki profili ile ilgili çalışmalar oldukça fazladır. 50.000 civarında hastanın değerlendirildiği 5 büyük kardiyovasküler sonlanım çalışmasının meta analizinde DPP-4 İnhibitörlerinin kardiyovasküler açıdan güvenli fakat koruyuculuk açısından üstün olmadığı görülmüştür. Ancak takip çalışmaları sonlandıkça yeni veriler elde edilmiş ve 2016 yılında FDA, saksagliptin ve alogliptinin kalp yetmezliği riskini artırabileceğini duyurmuştur. Diyabet tedavi kılavuzlarında DPP4 inhibitörleri, orta etkili, hipoglisemi riski düşük ve kilo için nötral oral antidiyabetik ajanlar olarak kombinasyon tedavisinde yerini almıştır.

Glisemik etkinlik ve kardiyovasküler çalışmalarında yıllar içinde değişiklik olmamış fakat diğer sistemler üzerindeki etkiler ile ilişkili çalışmalar artmıştır; DPP4 inhibitörlerinin nörolojik ve renal hastalık, lipid profili ve anti inflamatuvar sistem üzerine etkisi en sık araştırılan konular olmuştur.

Diyabetin birçok nörodejeneratif hastalık için risk faktörü olduğu ama bunun da ötesinde ortak patofizyolojik yolların olduğu düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik mikro ve makro komplikasyonların da bu konuda katkısı büyüktür. Diyabet tedavisinde kullanılan ajanlarda bu konuda oldukça araştırılmıştır. DPP4 İnhibitörlerinden sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin ile insan çalışmalarında Parkinson hastalığı insidansında ve nöronal dejenerasyonda azalma sağladığı ve motor fonksiyonlarını iyileştirdiği rapor edilmiştir. Nöroprotektif ve terapötik potansiyeli olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde Alzheimer hastalığında da nörodejenerasyonun iyileştirilmesi ve Aβ'nın neden olduğu nörotoksiniteye karşı doğrudan koruma sağladıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. İskemik inme konusunda çalışmalarda koruyuculuk gösterilememiştir ama DPP4 inhibitörleri ile (saksagliptin, sitagliptin ve alogliptin) inme riskinde artışı olmadığı saptanmıştır.

Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53), Linagliptin (CARMELINA) ve Allogliptin (EXAMINE) çalışmalarının renal sonuçları değerlendirildiğinde, mikroalbuminüride anlamlı azalma saptanmış fakat kompozit renal sonuçlarda, son dönem böbrek yet-

mezliğine gidişte ve renal nedenli ölümden iyileşme görülmemiştir. Linagliptin ile; renal fibroziste, podosit apoptozunda ve mezengial genişlemede azalma gösterilmiştir ve bunun renal sonuçlar için olumlu olabileceği öne sürülmüştür.

DPP4 inhibitörlerinin antiinflamatuvar etkileri üzerine yapılmış 22 çalışma ve 1595 hastayı içeren metaanalizde; DPP4 kullanımı ile CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerinde azalma saptanmıştır. DPP4 kullanımının; Glukotoksisite, lipotoksisite ve oksidatif stresi azalttığı, NF- κ B ve sitokin down regülasyonu sağladığı ve immün hücre düzenlemesi yaptığı gösterilmiştir.

Geçmişten bugüne DPP4 inhibitörlerinin yan etki profili değerlendirildiğinde, uzun dönem çalışmaların artması ile bazı konular netlik kazanmıştır. Post marketing 10 yıllık veriler ile FDA ve EMA ortak bildirisinde, DPP4 inhibitörü kullanımı ile pankreatik hastalık ve kanser riskinin diğer oral antidiyabetik ajanlar ile benzer olduğu bildirilmiştir. Ardından yapılan 225,898 hastalık gerçek yaşam çalışması sonucu da bu bildiriye paralel sonuçlanmıştır. Fakat uzun süre kullanımda karaciğer sirozu ve kanseri ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar artmaktadır ama net bir ilişki bildirilmemiştir. Yan etki konusunda dünden bugüne en önemli değişiklik “gliptin ilişkili büllöz penfigoid (BP)” tanımı olmuştur. İlaç ilişkili BP için en riskli ajan gliptinler olarak bildirilmektedir. Bu yan etkinin sınıf etkisi kabul edilmekle beraber, meta analizlerde; en riskli vildagliptin, en az ilişkili sitagliptin gibi görünüyor. Tedavide DPP4 inhibitörü kesilmesi önerilir ama spontan BP vakalarında gliptin kullanımının kontraendike olup olmadığı tartışmalıdır.

Aslında DPP4 inhibitörleri ile ilişkili en önemli gelişme uzun etkili ajanların kullanıma girmesi olmuştur. Trelagliptin ve Omarigliptin haftada bir gün pozoloji ile Japonya’da onay almış ve 2016’dan beri kullanımdadır. Uitra uzun etkili Cofrogliptin iki haftada bir kullanımı ile Çin’de onay beklemektedir.

Sonuç olarak DPP4 inhibitörlerinin; Endikasyon, glisemik etkinlik, hipoglisemi riski, obezite ve maliyette yeri değişmiştir. Kardiyovasküler ve renal sonuçlarında nötr etkilidir fakat pleotropik olarak lipid düşürücü ve anti inflamatuvar etkileri ile nörodejeneratif hastalıklarda olumlu etkilerine dair veriler artmaktadır. Pankreatik hastalıklar konusunda yan etkileri olmadığı kabul edildi fakat karaciğer hastalıkları konusunda yeni soru işareti oluştu. Ayrıca gliptin ilişkili büllöz penfigoid iyi bilinen bir yan etki olarak tanımlandı. Haftada ya da iki haftada bir pozoloji ile yeni DPP4 inhibitörlerinin kullanımı beklenmekte.

Kaynaklar

1. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Socio-economic aspects of incretin-based therapy. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1859-1868. doi: 10.1007/s00125-023-05962-z. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37433896; PMCID: PMC10474181.
2. Mima A, Nomura A, Fujii T. Current findings on the efficacy of incretin-based drugs for diabetic kidney disease: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115032. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115032. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37331253.
3. Ahrén B. DPP-4 Inhibition and the Path to Clinical Proof. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 19;10:376. doi: 10.3389/fendo.2019.00376. PMID: 31275243; PMCID: PMC6593050.
4. Mathur V, Alam O, Siddiqui N, Jha M, Manaihiya A, Bawa S, Sharma N, Alshehri S, Alam P, Shakeel F. Insight into Structure Activity Relationship of DPP-4 Inhibitors for Development of Antidiabetic Agents. *Molecules*. 2023 Aug 3;28(15):5860. doi: 10.3390/molecules28155860. PMID: 37570832; PMCID: PMC10420935.
5. Li Q, Deng X, Xu YJ, Dong L. Development of Long-Acting Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Structural Evolution and Long-Acting Determinants. *J Med Chem*. 2023 Sep 14;66(17):11593-11631. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00412. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37647598.
6. Xie D, Wang Q, Huang W, Zhao L. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors have anti-inflammatory effects in patients with

- type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Oct;79(10):1291-1301. doi: 10.1007/s00228-023-03541-0. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493797.
7. Zhu J, Zhou Y, Li Q, Wang G. Cost-Effectiveness of Newer Antidiabetic Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2023 Oct;40(10):4216-4235. doi: 10.1007/s12325-023-02612-z. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37515713; PMCID: PMC10499965.
 8. Chouchane K, Di Zenzo G, Pitocco D, Calabrese L, De Simone C. Bullous pemphigoid in diabetic patients treated by gliptins: the other side of the coin. *J Transl Med*. 2021 Dec 20;19(1):520. doi: 10.1186/s12967-021-03192-8. PMID: 34930319; PMCID: PMC8691092.
 9. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):794-7. doi: 10.1056/NEJMp1314078. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2253. PMID: 24571751.
 10. Matthews D, Del Prato S, Mohan V, Mathieu C, Vencio S, Chan JCN, Stumvoll M, Paldanius PM. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020 Nov;11(11):2465-2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975711; PMCID: PMC7547931.

PURE ÇALIŞMASI

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ
İstanbul-Serbest Hekim

İleriye dönük Kentsel ve Kırsal Epidemiyolojik Çalışma (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study: PURE Çalışması), ülkemizin de dahil olduğu, dünya genelinde 27 ülkeden (Arjantin, Bangladeş, Brezilya, Kanada, Şili, Çin, Kolombiya, Ekvador, Hindistan, İran, Kazakistan, Kırgızistan, Malezya, Pakistan, Filistin, Peru, Filipinler, Polonya, Rusya, Suudi Arabistan, Güney Afrika, İsveç, Tanzanya, Türkiye, Birleşik Arap Emirlikleri, Uruguay, Zimbabve) 225.000 kişilik bir kohortun takip edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmanın amacı; yaşanılan çevre, uygulanan politikalar, beslenme, fiziksel aktivite, tütün kullanımı, psikososyal ve sosyoekonomik faktörler ve kardiyovasküler risk faktörlerinin bireysel ve toplumsal bileşenlerinin, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki görece katkılarını değerlendirmektir. Bunların dışında depresyon, demans, böbrek yetmezliği, KOAH, kanser, yaralanmalar ve başlıca kronik hastalıklar da çalışma kapsamında araştırılmaktadır. PURE Çalışması organizasyon şeması Şekil 1’de gösterilmiştir.

Bu küresel çalışma, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklardan kaynaklanan büyük sağlık yükünün nedenleri hakkında önemli ve yeni bilgiler sağlamaktadır. Büyüklüğü, kapsamı (hem toplumsal hem de bireysel etkiler) ve çeşitli ülkelerden bireyleri içermesi hem gerçekten evrensel risk faktörlerini hem de bunların bağlamsal varyasyonlarını ve koşullarını ve kronik hastalıklar üzerindeki etkilerini ayırt etmesini sağlamakta ve bu da daha homojen gruplar üzerinde çalışmanın doğasında bulunan kısıtlılıkları ortadan kaldırmaktadır.

Ülkeler, Dünya Bankası verilerine göre düşük, orta ve yüksek gelirli olarak belirlenmiştir. Koordinatörlüğü Kanada McMaster Üniversitesi Toplum Sağlığı Araştırma Enstitüsü (Population Health Research Institute: PHRI) tarafından, Prof. Salim Yusuf’un liderliğinde yürütülen çalışmada Türkiye orta-üst gelir grubundaki ülkeler arasında yer almaktadır.

Veriler yaşanılan bölge, hane/hane halkı ve bireysel düzeyde toplanmaktadır. Bölgesel düzeydeki veriler, bazı belirleyiciler (örneğin yaşanılan çevre ve sosyal sermaye) için bireysel düzeydeki veriler ile trafik ve imar yasaları, gıda fiyatlandırması ve bulunabilirliği ve tütün reklamları vb. hakkındaki yerel bilgilerin toplamından oluşmaktadır. Hane halkı düzeyindeki veriler, demografik bilgileri (yani hanedeki birey sayısı, cinsiyet oranı, çocuk ve diğer akraba sayısı), tütün kullanımını, ortalama eğitim düzeyi ve hanede yaşayan tüm kişilerin hastalıklarını kaydeden bir Aile Sayımı Anketi kullanılarak toplanmaktadır.

Hane halkı Anketi, hane yapısı, olanaklar, su ve sanitasyona erişim ile ilgili alanları kapsamaktadır.

PURE Türkiye kohortuna TÜİK verilerine göre ülkemizin NUTS bölgelerini temsilen 8 ilimizin (İstanbul, Kocaeli, Samsun, Malatya, Gaziantep, Antalya, Aydın, Nevşehir) kırsal ve kentsel kesimlerinden 44 yerleşimde (kır n=13, kent n=31) yaşayan

Verinin sağlandığı seviye	Anket	Kapsanan Alanlar
Toplum	Kırsal profil Kentsel profil	<ul style="list-style-type: none"> Ana yollara erişim Kent merkezleriyle bağlantı Okulların/sağlık merkezlerinin/çeşitli dükkan ve mağazaların varlığı Elektrifikasyon/su kaynakları/ TV'ye erişim
Toplum/Hane halkı	Geçiş Profili	<ul style="list-style-type: none"> Çevredeki yapılaşmanın özellikleri: Kişilerin algısına bağlı değerlendirme Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) veya coğrafi haritalama kullanılarak nesnel değerlendirme Kaliteli (prudent) beslenmenin karşılanabilirliği Mevzuat ve uygulama: beslenme ve tütün Sosyal sermaye
Hane halkı/Aile	Aile sayımı	<ul style="list-style-type: none"> Tüm aile üyelerinin numaralandırılması Temel demografik bilgiler ve hastalık prevalansı
Hane halkı/Aile	Hane halkı anketi	<ul style="list-style-type: none"> Evin yapısı Hane geliri/gıda harcamaları Evdeki eşyalar Bağımlılık oranı Aile/hane halkı ilişkileri Tarım
Bireysel	Yetişkin anketi	<ul style="list-style-type: none"> SES (eğitim, meslek, gelir) Sosyal Destek (grup üyeliği, arkadaş ağı, aile yapısı) Tütün ve alkol tüketimi Tıbbi geçmiş ve ilaçlar Aile tıbbi öyküsü Cinsiyete özgü sorular Stres ve "locus of control"(kontrol kimde) Antropometri (boy, kilo, bel ve kalça çevresi, orta kol ve baldır çevresi, triseps ve baldır deri kıvrımı) Spirometri (FEV1, FVC, PEFR) Kan basıncı, kalp atış hızı, EKG Kan ve idrar örnekleri
Bireysel	Fiziksel Aktivite Anketi	<ul style="list-style-type: none"> İş, ev işleri ve boş zaman aktivitesi ile ilgili enerji harcamasının ayrıntılı değerlendirmesi
Bireysel	Yarı Kantitatif Gıda Sıklığı Anketi	<ul style="list-style-type: none"> Kültüre özgü gıdalar Karbonhidrat rafinerizasyonu Vitamin takviyesi

Tablo 1: PURE çalışması veri toplama seviyeleri ve verilerin kapsamı

35-70 yaş arası 4.056 kişi (1.425 kişi kırsal, 2.631 kişi kentsel yerleşimden) 2008-2009 yıllarında dahil edilmiştir. Bu iller Türkiye nüfusunu ve her bölgeyi temsil edecek şekilde, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerinden yola çıkarak üç il seçenekli olarak kura ile belirlenmiştir. Örneklemin kentsel alan kriterleri; yerleşim yerinin il veya ilçe merkezi olma-

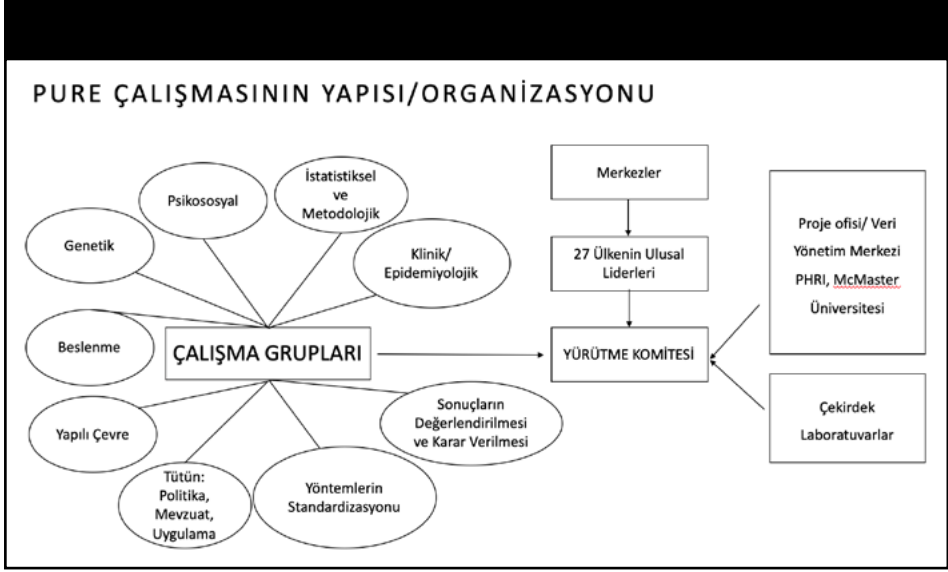
sı, nüfusunun 10.000'den çok olması ve belediye yapısı ile idare edilmesi, kırsal alan kriterleri; belediyesi olmayan ve nüfusu 10.000'in altında olan yerleşim yerleri olarak belirlenmiştir. Kırsal ve kentsel bölgelerin evrensel olarak uygulanabilir bir tanımı olmadığından PURE çalışmasında mevcut ülkeye özgü tanımlar, nüfus büyüklüğü, tarımla uğraşanların oranı ve

büyük kent merkezlerinden uzaklık göz önüne alınarak kullanılmıştır. Türkiye'nin toplam nüfusunun %65'i kentsel alanlarda, geri kalanı kırsal alanlarda yaşamaktadır. Nüfusun genel yapısı, sosyokültürel, demografik, ekonomik, endüstriyel özellikleri ve gelir dağılımı dikkate alınarak yapıldığı standart sınıflama kullanılmıştır. Ülkemizde bölgelerden alınması kararlaştırılan kişi sayısı; bölgenin Türkiye nüfusu içinde toplam nüfusunun yüzdesi kadarı olup araştırmanın toplam örneklem içinde aynı yüzde ile belirlenen kişi sayısı olarak hesaplanmıştır. Seçilen her il için yerel yönetimlerden sağlanan verilerden yola çıkılarak köylerden ve düşük, orta ve yüksek gelir gruplarına göre düzenlenmiş mahallelerden sıra numarası verilerek kura çekilmiştir. Yerleşim yerine ait bilgiler mahalle veya köy isimleri ve nüfusları il nüfus müdürlüklerinden ve/veya belediyelerden temin edilmiştir. Her bir gelir grubunun genel nüfus içindeki yüzdesi il örneklem sayısına yansıtılarak mahallelerden alınacak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Belirlenen yerleşim yerlerinde belirlenen sayıda kişilerin çalışmaya alınması bu şekilde protokole bağlandıktan sonra, bu yerlerde hangi kişilerle görüşüleceği belirlenmiştir. Bu mahalle veya köylere ait liste oluşturulmuş ve sıra numarası verilmiş ve sıra numarası ile kura çekilmiştir. O ilin kentsel ya da kırsal bölgesine düşen sayı-

ya ulaşıncaya kadar bu işlem tekrarlanmıştır. Mahallelerin veya köylerin toplam nüfusu ile araştırmaya alınacak nitelikteki kişiler belirlenemeyeceğinden bir mahalle veya köydeki çalışma tamamlanmadan bir sonraki için kura işlemine geçilmemiştir. İllerde bir mahalle veya köyde hedef nüfus, mahallenin ya da köyün muhtarlıklarından başlanılarak aynı yöne doğru (sağ veya sol kura ile belirlenecek) haneler tek tek ziyaret edilerek hedef örneklem sayısına kır-kent olarak ulaşılmıştır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; evlerde yapılan ön görüşmelerde 35 ve 70 yaş arasında olmak, o hanenin bir üyesi olmak ve gelecekteki 4 yıl içinde aynı yörede yaşamayı planlıyor olmaktır. Ev ziyaretlerinde; hane üyesi olduğu halde o anda bulunamayanlar ve/veya evde kimsenin olmaması gibi durumlarda, aynı haneye daha sonra günün değişik zamanlarında ve biri hafta sonuna ya da mesai saatleri dışına gelecek şekilde toplam üç ziyaret yapılmıştır. Son ziyarette evde kimse bulunmuyorsa o hane araştırma kapsamından çıkarılmıştır. Hanelerdeki kişileri çalışmaya dahil etmek için eğitimli anketörler tarafından devletin resmi kurumlarının yetkilendirme yazısı, araştırmada görev aldıkları ve çalıştıkları kurum ve/veya kendi sağlık mesleğine ait kimlik gösterilmesi, bu araştırmanın kişilerin sağlığına olumlu katkı yapacağını, ücret alınmayacağını, en son sağlık

<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon, • Diyabet, • Miyokard İnfarktüsü, • İnme, • Angina, • Kalp Yetersizliği, • Atriyal Fibrilasyon, • Kanser, • Tüberküloz, • AIDS, 	<ul style="list-style-type: none"> • Sıtma, • KOAH, • Astım, • Pnömoni, • Böbrek Yetmezliği, • COVID-19, • Hastaneye Yatışlar, • Yaralanmalar, • Ölümler
---	---

Tablo 2: Yıllık İzlemlerde Sorgulanan Hastalık ve Tıbbi Olaylar



Şekil 1: PURE Çalışması organizasyon şeması

durumlarının bulgularını kendileri ile paylaşılacağı açıkça ifade edilmiştir. Kişiler evde olduğu halde görüşmeyi reddettiği durumlarda yanıt vermeyen hane anketi ve aile nüfusu anketi doldurulmuş ve o hanede anket sonlandırılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerin aydınlatılmış onam formunu imzalaması sonrasında anket uygulamasına geçilmiştir. Seçilen bölgelerde anket formlarının doldurulmasında mevsim ve diğer çalışma koşulları göz önüne alınarak anketörler tarafından hanelerde ve/veya kamuya ait bir sağlık merkezinde ve/veya PURE çalışması için oluşturulan sağlık merkezlerinde yüz yüze görüşme metoduyla sorular yüksek sesle okunarak doldurulmuştur. Anket uygulaması esnasında anketörler tarafından araştırmanın yalnızca görüşmeden ibaret olmayıp, bireylerden kan örnekleri alınarak laboratuvar tahlillerinin yapılacağı, EKG çekilerek kalp ritim problemlerinin saptanacağı, spirometre ile solunum fonksiyon testlerinin değerlendirileceği, kan basıncı ölçümü ve antropometrik ölçüm-

leri içeren tıbbi ölçümleri kapsayan işlemlerin yapılacağı anlatılmıştır. Bireylerden onayları istenmiş ve onay verildiği takdirde PURE çalışması için tıbbi uygulama ekibi ile anketör telefon ile görüşerek gün ve saat saptaması yapılarak ikinci bir randevu günü belirlenmiştir.

Yaşanılan çevrenin değerlendirilmesinde yapılı çevre değerlendirilmesi; binalar (konutlar, okullar, işyerleri); arazi kullanımı (endüstriyel veya konut); kamu kaynakları (parklar, müzeler); imar düzenlemeleri ve ulaşım sistemi gibi insanlar tarafından oluşturulan veya değiştirilen tüm alanları ve ürünleri ifade eder. Yapılı çevre algısı NEWs (Mahalle Çevresi Yürüyüş Ölçeği) kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu ölçek, bir mahallenin yürüyüş ve fiziksel aktivite için ne kadar elverişli olduğuna dair bireysel algıları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Nüfus yoğunluğu, arazi kullanımını karışımı, hizmetlere erişim, mahalle estetiği, trafik güvenliği, suç güvenliği ve mahalle memnuniyeti ölçülmektedir. Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) haritalaması,

mevcut olan yerlerde toplumdaki yapılı çevrenin objektif bir ölçümünü sağlamak için kullanılmaktadır.

Onay veren ve uygun olan tüm bireylerde ayrıntılı ek bilgiler kaydedilmektedir. Beslenme, valide edilmiş gıda sıklığı anketi (FFQ), mesleki fiziksel aktivite ve boş zamanlardaki fiziksel aktivite birçok ülkede geçerliliği kanıtlanmış bir anket olan IPAQ kullanılarak değerlendirilmektedir. Bireysel ve çevresel tütün maruziyeti, istihdam geliri, eğitim ve sosyal sermaye, tutum ve davranışlar gibi psikososyal, sosyoekonomik faktörler ve INTERHEART çalışmasıyla belirlenmiş risk skoruna etki eden kardiyovasküler risk parametrelerini belirlemek amacıyla anketler, fiziksel ölçümler, EKG, solunum fonksiyon testleri, el kavrama gücü, kan ve idrar analizleri gibi yöntemler uygulanmaktadır (Tablo 1).

PURE Toplumun sağlığının çevresel profili çalışmaları: (EPOCH, Environmental Profile of a Community's Health)

EPOCH 1 (Toplumsal çevrenin direk gözlemi); PURE Merkez Proje Ofis çalışanları tarafından 2010 yılında Mart-Haziran ayları arasında toplum sağlığının çevresel profilini değerlendirmek için standartlaştırılmış ve güvenilir profil oluşturmak için kullanılan gözlemsel veri toplama yöntemidir. Reklamlar ve dükkanların gözlemi, tek el büfelerinin değerlendirilmesi, marketlerin değerlendirilmesi, restoran değerlendirme, eczaneden ilaçlara ulaşım, toplumun yaşam alanının tanımlanması (kaldırım, yollar, yeşil alan tanımlanması vb.), okul, hastane, postane, üniversite, duraklar, parklar ve ulaşımaya yönelik bilgilerin toplandığı, toplumsal/ulusal düzeyde, tütün politikasına ilişkin bilgiler (sigara yasakları, reklam ve promosyon, paketleme ve etiketleme ile ilgili yasalar, sağlığa ilgili uyarılar, yaptırım derecesi, vergilendirme ve uluslararası geçerlilikte bir ölçü olan reklam kısıtlama puanını (ADR) hesaplama imkanı veren

diğer bilgiler), tütün kullanımı karşısında gösterilen kültürel tutum, fiyat, tütünlü ilgili sağlık bilinci konularında bilgi sahibi olunmuştur. Veriler çalışma başlangıcında, 6. ve 12. yıllarda tütün kullanma düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.

EPOCH 2 (Toplumsal farkındalık, tutum ve sosyal normlar araştırması); Bireylerin tutumları ve sosyal normlarını ölçen anketler mülakat yoluyla doldurulmuştur. Her ilde eğitilen iki anketör kendi illerindeki her toplumdan kır, kentte düşük, yüksek, orta gelir düzeyini temsil eden mahallelerden (n=34/her toplumda) Merkez Ofis tarafından seçilen bireylerle tütün ürünlerini kullanım alanları (iç mekân, dış mekân) beslenme farkındalığı, tutumları, abur cubur tüketimi, fiziksel aktivite, bireyin ev ve iş çevresi, bölgesel yasal ve yönetsel düzenlemelerle ilgili farkındalığı ve sağlık tutumlarını sorgulamıştır.

Katılımcılar her üç yılda bir buldukları bölgede ziyaret edilmekte ve yüz yüze görüşülerek anketler ve ölçümler tekrarlanmaktadır. Ayrıca, tüm katılımcılar kapsamlı bir değerlendirmeyi içeren yıllık telefon vizitleri ile de izlenmektedir. İzlemlerde ek olarak sorgulanan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Adjudication yapılan olaylar ise ölüm, miyokard infarktüsü, inme, kanser ve konjestif kalp yetmezliğidir. Kararları verirken; vaka raporu formları (CRF'ler), **sözlü** (verbal) otopsi raporları, geçerli destekleyici kaynak belgeleri kullanılmaktadır. Saha araştırma koordinatörü, ölüm, miyokard infarktüsü, inme, kanser, konjestif kalp yetmezliği olaylarının detaylarını uygun olay CRF'e kaydeder, katılımcının cevaplarını kelimesi kelimesine kaydeder, ifadeyi değiştirmez, varsa, rapor edilen olay için geçerli destekleyici belgeleri alır, anlattığı özetleri, destekleyici belgelerle birlikte fotoğraf veya pdf olarak yükler, Adjudicator bu belgeleri ve hastanın tüm araştırma dosyasını inceledikten ve gerekirse verbal otopsi de yaptıktan sonra olayla ilgili kararı yazar. PURE protokolünde her birinin

değerlendirme kriterleri ve kanıt değerlerine göre derecelendirme önerileri ayrıntılı olarak belirtilmiş olan olaylar adjudicator tarafından “kesin”, “muhtemel”, “mümkün” olmak üzere üç dereceden biri olarak tasdik edilir veya reddedilir.

Ülkemizde 2008-2009 yıllarında sekiz vilayetimizin kırsal ve kentsel bölgelerindeki 2578 haneden 4056 kişinin katılımıyla başlamış bir ileriye dönük epidemiyolojik çalışma olan PURE çalışması Türkiye dahil 27 ülkede halen devam etmektedir.

Sonuçlar: PURE çalışmasından elde edilen bölgesel ve global veriler çeşitli dergilerde yayınlanmış ve yayınlamaya devam edilmektedir (1-30).

PURE Türkiye çalışması **Metabolik Sendrom Derneği**'nin destekleriyle yapılmaktadır. Çalışmanın giderlerinin tamamına yakını Metabolik Sendrom Derneği tarafından karşılanmaktadır. McMaster Üniversitesi PHRI çalışmanın koordinasyonu yanında, Dünya Sağlık Örgütü ve çeşitli kuruluşlardan elde edilen desteklerle, finansal katkı da sağlamaktadır. Çalışmanın başlangıç yıllarında PURE Türkiye çalışması için Astra Zeneca ve Sanofi firmaları da nakdi ve lojistik destek sağlamıştır.

PURE Türkiye Araştırmacıları: Aytekin Oğuz (Ulusal Koordinatör), Neşe İmer-yüz, Yüksel Altuntaş, Ahmet Temizhan, Kubilay Karşıdağ, Sadı Güleç, Burcu K. Tümerdem Çalık, A. Arzu Akalın, Özge Telci Çaklılı, Miraç Vural Keskinler.

Serçilmiş PURE yayınları

1. Attaei, Marjan W., et al. “Availability and affordability of blood pressure-lowering medicines and the effect on blood pressure control in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data.” *The Lancet Public Health* 2.9 (2017): e411-e419.
2. Chow, Clara K., et al. “Availability and affordability of essential medicines for diabe-

tes across high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study.” *The Lancet Diabetes & endocrinology* 6.10 (2018): 798-808.

3. Chow, Clara K., et al. “Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries.” *JAMA* 310.9 (2013): 959-968.
4. Corsi, Daniel J., et al. “Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries.” *American heart journal* 166.4 (2013): 636-646.
5. Dagenais, Gilles R., et al. “Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study.” *The Lancet* 395.10226 (2020): 785-794.
6. Dagenais, Gilles R., et al. “Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: results from the prospective urban and rural epidemiological study.” *Diabetes care* 39.5 (2016): 780-787.
7. Dehghan, Mahshid, et al. “Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study.” *The Lancet* 390.10107 (2017): 2050-2062.
8. Duong, MyLinh, et al. “Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study.” *The Lancet Respiratory medicine* 1.8 (2013): 599-609.
9. Iqbal, Romaina, et al. “Associations of unprocessed and processed meat intake with mortality and cardiovascular disease in 21 countries [Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study]: a prospective cohort study.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 114.3 (2021): 1049-1058.
10. Khatib, Rasha, et al. “Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data.” *The Lancet* 387.10013 (2016): 61-69.
11. Leong, Darryl P., et al. “Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study.” *The Lancet* 386.9990 (2015): 266-273.

12. Mente, Andrew, et al. "Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries." *European Heart Journal* 44.28 (2023): 2560-2579.
13. Miller, Victoria, et al. "Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study." *The lancet global health* 4.10 (2016): e695-e703.
14. Mohan, Deepa, et al. "Associations of fish consumption with risk of cardiovascular disease and mortality among individuals with or without vascular disease from 58 countries." *JAMA internal medicine* 181.5 (2021): 631-649.
15. O'Donnell, Martin, et al. "Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events." *New England Journal of Medicine* 371.7 (2014): 612-623.
16. Oğuz, Aytekin, et al. "Risk Factors, Use of Preventive Drugs, and Cardiovascular Events in Diabetes Mellitus: The PURE Türkiye Cohort." *Anatolian journal of cardiology* 27.8 (2023): 453.
17. Oğuz, Aytekin, et al. "Risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: Results of a population-based prospective cohort study (PURE Turkey)." *Anatolian Journal of Cardiology* 24.3 (2020).
18. Palafox, Benjamin, et al. "Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle-and low-income countries." *International journal for equity in health* 15.1 (2016): 1-14.
19. Rajan, Selina, et al. "Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries." *JAMA psychiatry* 77.10 (2020): 1052-1063.
20. Smyth, Andrew, et al. "Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study." *The Lancet* 386.10007 (2015): 1945-1954.
21. Swaminathan, Sumathi, et al. "Associations of cereal grains intake with cardiovascular disease and mortality across 21 countries in Prospective Urban and Rural Epidemiology study: prospective cohort study." *Bmj* 372 (2021).
22. Teo, Koon, et al. "Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle-and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study." *JAMA* 309.15 (2013): 1613-1621.
23. Teo, Koon, et al. "The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries." *American heart journal* 158.1 (2009): 1-7.
24. Walli-Attaei, Marjan, et al. "Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study." *The Lancet* 400.10355 (2022): 811-821.
25. Walli-Attaei, Marjan, et al. "Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study." *The Lancet* 396.10244 (2020): 97-109.
26. Wang, Chuangshi, et al. "Association of estimated sleep duration and naps with mortality and cardiovascular events: a study of 116 632 people from 21 countries." *European heart journal* 40.20 (2019): 1620-1629.
27. Wang, Ying, et al. "Household Air Pollution and Adult Lung Function Change, Respiratory Disease, and Mortality across Eleven Low-and Middle-Income Countries from the PURE Study." *Environmental health perspectives* 131.4 (2023): 047015.
28. Yusuf, Salim, et al. "Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries." *New England Journal of Medicine* 371.9 (2014): 818-827.
29. Yusuf, Salim, et al. "Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study." *The Lancet* 395.10226 (2020): 795-808.
30. Yusuf, Salim, et al. "Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey." *The Lancet* 378.9798 (2011): 1231-1243.

DİYABETTE “METAVERSE“ KAVRAMI

Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları

“Metaverse” terimi ilk kez 1992 yılında Neal Stephenson tarafından ortaya atılmıştır. “Snow Crash” adlı bilim kurgu romanı sürükleyici ve alternatif bir sanal gerçekliği konu almaktadır ve bu internet bağlantılı evren bir gerçeklik haline gelmektedir. Metaverse terimi, sanallık anlamına gelen “meta” ve dünya anlamına gelen “verse” öneklerinden oluşmaktadır (1). Bu romanda Metaverse, internet ve artırılmış gerçeklik aracılığıyla sanal dünyaları tek bir ortak alana taşıyan bir sanal dünyadır. İnsanlar burada seçtikleri avatarlarla kendilerini özgürce ifade edebilmektedirler. Metaverse, dijital ve fiziksel dünyalar arasında bir köprü oluşturan, karmaşık bir sanal gerçeklik ekosistemidir. Metaverse, birden fazla kullanıcının sosyal, ekonomik ve kültürel faaliyetler yürüttüğü, avatarlar ve çevreleri aracılığıyla fiziksel bir ayırım olmaksızın birbirleriyle etkileşimde bulunduğu üç boyutlu ve gerçek zamanlı sanal dünyalar olan sürükleyici, iş birliğine dayalı ortamlardır. Metaverse 30 yıl önce tanıtılmış olmasına rağmen, sınırlı bir gelişme göstermiştir. Bunun nedeni iletişim, ortak anlayış ve koordinasyon süreçlerindeki teknik zorluklardır (2).

Artırılmış ve sanal gerçeklik teknolojisini kullanan metaverse, insanların avatarlar ve hologramlar kullanarak gerçek ve simüle edilmiş ortamlarda doğal bir şekilde etkileşime girmesini sağlayarak fiziksel dünyayı genişletebilir (3). Metaverse, Facebook’un 10 milyar dolarlık yatırımı ve diğer şirketlerin de milyarlarca dolarlık yatırımlarıyla yaygınlaşmaktadır.

McKinsey ve Company’ye göre, Metaverse için ayrılan bütçe 2030 yılında 5 trilyon dolara ulaşacaktır. Oyun, eğlence, eğitim ve pazarlama gibi sektörlerde Metaverse’ün kullanımının giderek artması beklenmektedir (4).

Metaverse’in dijital dönüşüm ortamını değiştireceği için gelecekte popüler olacağı tahmin edilmektedir. Geçmişte, diğer destekleyici teknolojiler mevcut değildi ya da yetersizdi, bu nedenle metaverse pek çok kişinin ilgisini çekmemiştir (5). 2021’de sağlık sektörü de dahil olmak üzere birçok sektör metaverse fenomenine uyum sağlamaya çalışmaya başlamıştır. Sağlık sektörlerinde yapay zekâ, makine öğrenimi, blok zinciri ve kişisel büyük veri gibi teknolojik gelişmelerdeki çeşitli eğilimler, dijital asistanların rolünü artırmıştır (6). Beyin-bilgisayar arayüzü gibi teknik gelişmelerin ortaya çıkması da metaverse’in çeşitli alanlarda artan rolünü ön görmektedir (1). Metaverse ve diyabet olarak PubMed üzerinden araştırdığımızda çok az sayıda çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle literatürde diğer tıp branşlarının yaptığı şekilde konu ele alınmıştır (1,7).

Metaverse, insanların “gerçek” veya hayali kendilerini temsil eden avatarları kullanarak günlük aktivitelerini gerçekleştirdikleri internet tabanlı 3 boyutlu (3D) sanal bir dünyadır. Bu sanal alan, avatarların veya dijital profillerin sosyal faaliyetlere ve sanal kültürel etkinliklere katıldığı ve aynı zamanda ekonomik bir hayata sahip olduğu alternatif bir yaşam için gerçek dünya

haline gelmiştir (8).

Metaverse'in arkasındaki yapı ve teknolojiler hakkında, dört farklı kategoriye ayrılabilir: artırılmış gerçeklik (Augmented reality), yaşam günlüğü (lifelogging), ayna dünya (mirror world) ve sanal gerçeklik (virtual reality):

Artırılmış gerçeklik, mevcut, fiziksel ve gerçek bir dünyaya gerçek zamanlı olarak dijital bir grafik ortamı ekler. Gözlükler, lensler veya akıllı telefonlar kullanır. Metaverse'de fikir, gerçek çevre üzerine daha fazla bilgi eklemektir. Pokemon Go ve 3D tıbbi animasyonlar örnek olarak verilebilir.

Yaşam günlüğü aynı zamanda içsel kelimenin büyüülmesidir. Artırılmış gerçeklikten farklı olarak, akıllı cihazlar günlük yaşamları internet üzerinden kaydetmek için kullanılmıştır. Örnek olarak Instagram, Facebook, Twitter ve sağlık monitörleri verilebilir.

Ayna dünya, gerçek dünyanın bir simülasyonudur. Gerçek görünüm, bilgi ve yapı sanal bir alana aktarılarak faaliyetlerin internet ya da mobil uygulamalar aracılığıyla gerçekleştirilmesine olanak tanır. Örnek olarak Google Maps veya Earth, "dijital laboratuvarlar" ve "sanal eğitim alanları" gibi eğitim alanlarının yanı sıra Zoom, Webex, Google Meet ve Teams verilebilir.

Sanal gerçeklik, avatarlar ve iç dünyayı simüle eden bir anlık iletişim aracı ile sanal bir çevrimiçi sofistike 3D gerçekliktir. Avatar kişiselleştirilebilir ve kültürel, fiziksel ve sosyal özellikleri gerçeklikten farklıdır. Avatar diğer varlıklarla iletişim kurabilir ve hedeflere ulaşabilir. Örnekler çevrimiçi çok oyunculu video oyunları, sanal hastaneler ve konsültasyon odalarıdır.

Diyabet ve Metaverse kavramının birleşimi hem bireysel hem de toplumsal sağlık yönetimi açısından önemli potansiyeller sunabilir. Metaverse, son dönemlerde bilim, eğitim ve tıp alanlarında büyük bir ilgi görmekte

ve özellikle çocuklar ve gençler başta olmak üzere, ekran karşısında zaman geçiren bireyler için sağlık konularında bilgilendirmek ve motive etmek için bir yol olarak görülmektedir (9). Teknolojik gelişmeler, Metaverse'in sağlık alanında, özellikle diyabet gibi kronik hastalıkların yönetiminde nasıl bir rol oynayabileceği üzerine tartışmaları gündeme getirmiştir.

Metaverse teknolojileri, hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki iletişimi artırarak bakım erişimini iyileştirebilir, teşhislerin doğruluğunu ve cerrahi kalitesini artırabilir ve bakım sunumu, tıbbi eğitim ve veri yönetiminde maliyetleri düşürebilir (10). Metaverse'in sağlık alanında bir uygulaması olarak, bir avatar, bir hastanın dijital kimliği olarak tanımlanabilir ve sanal bir dünyada bu hastayı temsil edebilir. Diyabet teşhisi konmuş bir bireyin durumu, bu sanal ortamda avatarı aracılığıyla temsil edilebilir (11).

Metaverse, sağlık hizmetlerinin sunumunu dönüştürme potansiyeline sahiptir. Geleneksel olarak, sağlık hizmetleri, sağlık hizmeti sağlayıcısı ve hastalar arasındaki fiziksel, yüz yüze etkileşime dayanırken, tele-medicine ve sanal ziyaretlerin yükselişi, hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki ilişkinin dijital araçlar aracılığıyla da var olabileceğini ve gelişebileceğini göstermiştir. Metaverse kavramı, bu dijital sağlık çözümlerini daha da ileri taşıyarak, bakım sunumu için bir başka platform oluşturabilir.

Sonuç olarak, metaverse ve diyabet yönetimi arasındaki bu potansiyel etkileşim, diyabet eğitimi, danışmanlığı ve sosyal destek sistemlerini yeniden şekillendirme ve optimize etme olanağı sunar. Ancak bu etkileşimin pratik ve etik boyutları, detaylı bir şekilde incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu alan, gelecek araştırmalar ve uygulamalar için zengin bir zemin sunar ve diyabet yönetiminin gelecekte nasıl evrileceği üzerine derinlemesine düşünmeyi gerektirir.

Kaynaklar

1. Wu TC, Ho CTB. A scoping review of metaverse in emergency medicine. *Australas Emerg Care*. 2023 Mar 1;26(1):75–83.
2. Owens D, Mitchell A, Khazanchi D, ZIgurs I. An empirical investigation of virtual world projects and metaverse technology capabilities. *ACM SIGMIS Database DATABASE Adv Inf Syst*. 2011 ubat;42(1):74–101.
3. Dwivedi YK, Hughes L, Baabdullah AM, Ribeiro-Navarrete S, Giannakis M, Al-Debei MM, et al. Metaverse beyond the hype: Multidisciplinary perspectives on emerging challenges, opportunities, and agenda for research, practice and policy. *Int J Inf Manag*. 2022 Oct 1;66:102542.
4. Baltacı Ş. Metaverse Üzerine Bir Değerlendirme. *TRT Akad*. 2023 Jan 31;8(17):472–9.
5. Matsubara M, Oguchi M. Evaluation of metaverse server in a widely-distributed environment. In: *Proceedings of the 2010 international conference on On the move to meaningful internet systems*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 307–16. (OTM’10).
6. DE KERCKHOVE, Derrick. The personal digital twin, ethical considerations. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 2021, 379.2207: 20200367.
7. Zhang C, Feng S, He R, Fang Y, Zhang S. Gastroenterology in the Metaverse: The dawn of a new era? *Front Med [Internet]*. 2022 [cited 2023 Oct 1];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.904566>
8. Kye B, Han N, Kim E, Park Y, Jo S. Educational applications of metaverse: possibilities and limitations. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:32.
9. Petrigna L, Musumeci G. The Metaverse: A New Challenge for the Healthcare System: A Scoping Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022 Aug 30;7(3):63.
10. BCG Global [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 8]. The Health Care Metaverse Is More Than a Virtual Reality. Available from: <https://www.bcg.com/publications/2023/reaping-the-benefits-of-the-healthcare-metaverse>
11. Dowling M. Rectangle Health. 2022 [cited 2023 Oct 8]. What the metaverse means to healthcare. Available from: <https://www.rectanglehealth.com/blog/what-the-metaverse-means-to-healthcare/>

DİYABETLİ HASTANIN RADYOLOJİK YÖNTEMLER VE GİRİŞİMSSEL İŞLEMLERE HAZIRLIĞI

Prof. Dr. Engin GÜNEY

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü/İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Radyolojik yöntemler ve girişimsel işlemler sırasında kontrast madde kullanımına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkabilmektedir. Kontrast madde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin ve girişimsel işlemlerin giderek artan kullanımı nedeniyle, kontrast nefropatisi günümüzde renal disfonksiyonun en başta gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Bu durum özellikle yatkınlığı olan kişilerde daha belirgin olarak görülmektedir. Diyabetli hastalarda kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı riskinin yüksek olması nedeniyle kontrast madde kullanılacak işlemler öncesinde gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

Kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı, kontrast madde uygulanmasından sonraki 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde 0,5 mg/dl ya da bazal değerden %25 oranında artış görülmesi olarak tanımlanır (1). Kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı, kontrast madde uygulanmasından sonraki 3 gün içinde ortaya çıkar, 3-5 gün içinde en yüksek noktaya ulaşır (2). Bu süreçte rol oynayan patogenetik mekanizmalar, indirek etkiler, direk etkiler ve oksidatif stres olarak 3 ana başlıkta değerlendirilir. Kontrast maddenin renal hemodinamikleri değiştirmesi sonucunda ortaya çıkan renal vazokonstriksiyon ve medulla iskemisi indirek etkileri oluşturur. Kontrast maddenin yüksek ozmolaritesi nefronlarda direk olarak sitotoksisteye de yol açabilmektedir. Bunun sonucunda renal tübüler epitelyal ve endotelial hücrelerde mitokondrial disfonksiyon, apoptoz ve interstisyel inflamasyon gelişir. Serbest oksijen

radikallerinin ortaya çıkışı veya antioksidan enzim aktivitesinde azalma sonucu oksidatif stres ortaya çıkar ve bu da renal fonksiyonların bozulmasına yol açar. Ek olarak, medüller hipoksi de oksidatif stresi artırır ve mitokondrial disfonksiyona yol açar (3).

Diabetes Mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, ileri yaş, hipertansiyon, hiperürisemi ve yüksek kontrast madde volümü kullanımının, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı için risk faktörleri olduğu görülmektedir (3). Kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı insidansı, kronik böbrek hastalığı ve diyabet varlığı gibi riskli hastalarda %25'e ulaşmaktadır. Kontrast nefropatisi görülme riski glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır. Glomerüler filtrasyon hızı 10-15 ml/dk olan hastalarda bu risk %50'nin üzerine çıkmaktadır (4). Diyabetik hastalarda ise kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı insidansı her glomerüler filtrasyon hızı için beklenen oranın iki katı olarak gerçekleşmektedir⁵. Diyabetik hastalarda böbrek oksijen desteğindeki değişiklikler sonucunda renal parenkimal hipoksida artış, renal oksijen tüketiminde artış ve oksidatif strese artış görülmesi, kontrast nefropatisine daha yatkın olmalarına neden olmaktadır. Nitrovazodilatasyonda bozukluk, artmış endotelin üretimi ve adenozinle ilişkili vazokonstriksiyon yanıtında artış gibi nedenlerle peritübüler kan akımı değişikliği görülür. Bunlara ek olarak diyabetik hastalarda görülen mikro ve makrovasküler bozukluklar, kronik tübülointerstisyel değişiklikler ve renal

antioksidan kapasitedeki azalma da sürece katkıda bulunur (4). Sonuç olarak diyabetik böbrek, kontrast madde tarafından oluşturulan hipoksi ve oksidatif stres gibi durumlara özellikle yatkındır.

Kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı görülen hastalarda hastaneye yatışların uzaması yanı sıra uzun dönemde morbidite ve mortalite artışı görülmektedir. Birçok hastada kronik böbrek yetmezliği ortaya çıkabildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişip kalıcı diyaliz gereksinimi olabilmektedir. Mortalite riski ile ilişkili olarak da %3.8-64 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Kontrast nefropatisinin başarılı bir tedavisi olmadığı için önleme stratejileri en önemli seçenektir (6).

Diyabetli hastanın radyolojik yöntemler ve girişimsel işlemlere hazırlığı, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarını önlemeye yönelik çabaları kapsamaktadır. Önleme stratejilerinin başında intravasküler volüm ekspansiyonu gelmektedir. Hidrasyon, vazopressin salgılanmasının baskılanması, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonu ve prostaglandin sentezinin artışı sonucunda vazokonstriktif etkinin azaltılmasını sağlar. Yine hidrasyon ile elde edilen proksimal tübüler tuz miktarının azalması ve intratübüler viskozitenin azalması, direk tübüler toksisitenin önlenmesini sağlar (7).

Kontrast nefropatisini önlemek amacıyla intravasküler volüm ekspansiyonu uygulanmasının araştırıldığı ilk çalışma Solomon ve arkadaşları tarafından 1994'te yayınlanmıştır. Bu çalışmada %0,9 NaCl uygulanmasının kontrast madde kullanımı sonrası serum kreatinin düzeyinde artış riskini azalttığı saptanmıştır (8). Bunu geniş kapsamlı çok sayıda çalışma izlemiştir. 1.620 hastayı kapsayan randomize bir çalışmada salin infüzyonunun kontrastla ilişkili nefropati olasılığını azalttığı ve bu etkinin diyabetik hastalarda, kadınlarda ve yüksek doz kontrast madde uygulananlarda daha belirgin olarak görüldüğü sap-

tanmıştır (9). Oral sıvı alımı ile ilişkili çalışmalar da yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İşlem öncesi oral sıvı alımı ile kontrastla ilişkili akut böbrek hasarının önlenemediğini gösteren çalışmalar yanı sıra, oral sıvı alımının, intravenöz sıvı alımına başarı oranının çok daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (10). Bu yüzden genel olarak radyolojik işlem ya da girişimden 3-12 saat önce başlayıp işlem ya da girişimden 6-12 saat sonrasına kadar devam etmek üzere 1-1,5 ml/kg/saat %0,9 NaCl infüzyonu yapılması en çok tercih edilen yöntemdir. Ancak hastanede yatış süresini azaltmak amacıyla Pioli ve arkadaşları tarafından yayınlanan yeni bir seride işlem öncesi 24 saat ve sonraki 24 saatte 2 lt sıvı alımına ek olarak hastanedeki bekleme sürecinde, işlem sırasında ve sonraki izlem sırasında (6 saat) 1 ml/kg/saat %0,9 NaCl infüzyonu uygulanmış ve başarılı sonuç elde edilmiştir (11).

Kontrast nefropatisini önlemek için salin yerine sodyum bikarbonat kullanılması da gündeme gelmiştir. Sıvı replasmanında sodyum bikarbonat kullanılmasının, renal medullada alkalinizasyon sağlayarak serbest radikal oluşumunu azalttığı ve böbreği hasardan koruduğu düşünülmektedir. Metaanalizlerde sodyum bikarbonat infüzyonu yapılan hastalarda salin infüzyonuna göre kontrast nefropatisi görülme oranının benzer hatta daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak diyalize gereksinim ve mortalite oranlarında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte serum bikarbonat ve potasyum düzeyinde riskli olabilecek düzeyde anlamlı değişiklikler görülmesi nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır (12).

Sıvı replasmanına ek olarak birçok farmakolojik ajanın kontrastla ilişkili akut böbrek hasarının önlenmesi üzerine etkileri de araştırılmıştır. Kontrast nefropatisi gelişiminde oksidatif stresin oynadığı önemli rol nedeniyle antioksidan ilaçlar bunların başında gelmektedir. Statinlerle

yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir, olumlu sonuçların elde edildiği ya da anlamlı sonuç elde edilemediğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (13). Statinlerin kontrast nefropatiyi önleyici etkilerini, kontrast maddenin renal tübüler hücrelerde tutulumunun inhibisyonu, endotelial disfonksiyon ve oksidatif stresin azaltılması, anti-inflamatuvar etkiler, mezangial hücrelerde antiproliferatif etki ve podositlerin korunması yoluyla gösterdikleri düşünülmektedir (14). Son yıllarda yayınlanan ve statin kullanımının kontrast nefropatisi gelişimini önlediğini gösteren bir metaanalizin subgrup analizinde DM ve KBY olan hastalarda statinlerin kontrast nefropatisi gelişimini üzerine olumlu etkileri görülürken, diyabetik olmayan KBY hastalarında bu etki saptanmamıştır. Bu metaanalizde atorvastatin ve rosuvastatinin etkileri de karşılaştırılmış ve kontrast nefropatisi üzerine etkileri arasında fark saptanmamıştır (15). Statinlerin bu etkilerinin dozla ilişkili olduğu, yüksek dozlarda bu etkinin daha belirgin olduğu, düşük dozda etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir (16). Uzun süredir atorvastatin kullanan hastalarda 80 mg atorvastatin yüklemesi yapılmasının sonuçlarının araştırıldığı bir çalışmada, özellikle diyabetik hastalarda kontrast nefropatisinin önlenmesinde yüksek doz statin tedavisi ile başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (17).

N-Asetilsisteinle yapılan bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmesine karşın birçok çalışmada da kontrast nefropatisi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (13). 2308 hastayı kapsayan geniş kapsamlı bir çalışmada anjiyografi uygulanan hastalarda N-Asetilsistein kullanımı ile ölüm ya da diyalize gereksinim oranlarında bir değişiklik saptanmamıştır (18). Buna karşın bir metaanalizde N-Asetilsisteinin kontrastla ilişkili nefropati riskini azalttığı bildirilmiştir (19). Tartışmalı sonuçlara karşın, olası yararları ve toksisite riskinin ve maliyetinin düşük olması nedeniyle

yüksek riskli hastalarda kullanımı yaygındır. Genel olarak girişimden önceki gün ve girişim günü, günde 2 kez 600 mg kullanılması önerilmektedir.

Askorbik asit ile olumlu sonuç elde edilen çalışmalar yayınlanmakla birlikte daha sonra birçok çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiştir (13,20). E vitamininin kontrast nefropatisi üzerine etkisi ile de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Olumlu sonuçlar yanı sıra anlamlı etki görülmeyen sonuçlar bildirilmiştir (21,22).

Bunun dışında dopamin, fenoldopam, teofilin, nebivolol, atrial natriüretik peptid, prostaglandinler, resveratrol, fasudil gibi birçok ilacın kontrastla ilişkili akut böbrek hasarını önleme amaçlı kullanımını ile ilişkili çalışmalar yayınlanmıştır. Bazı çalışmalarda olumlu veriler saptanmakla birlikte bu ilaçların kontrast nefropatisini önlemeye yönelik kullanımının önerilmesini sağlayacak yeterli veri yoktur (3).

Diyabetik hastalarda radyolojik yöntemler ve girişimsel işlemler sırasında kontrast nefropatisi riskinin azaltılması için metformin kullanımına ara verilmesi önerilmekle birlikte son zamanlarda yayınlanan çalışmalar ve metaanalizde metformin kullanımına devam edilmesinin kontrastla ilişkili nefropati riskini artırmadığı gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak, kontrastla ilişkili akut böbrek hasarı sık karşılaşılan ve morbidite ve mortalite artışına yol açan bir sorundur. Bu yüzden kontrast nefropatisi riski taşıyan hastaların belirlenmesine ve önleme çabalarına önem verilmelidir. Diyabetik hastalarda kontrast nefropatisi gelişme riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle glomerüler filtrasyon hızında azalma olanlar başta olmak üzere diyabetik hastalarda radyolojik yöntemler ve girişimsel işlemler öncesinde izotonik NaCl ile hidrasyon sağlanması gereklidir. Buna ek olarak, yüksek riskli hastalarda N-Asetilsistein, statinler ve antioksidan ilaçların kullanımı da düşünülmelidir. An-

çak ilaç tedavileri ile ilişkili veriler yeterli değildir. Kontrastla ilişkili nefropati oranlarının halen çok yüksek olduğu göz önüne alındığında bu alanda daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172(11):1461-71.
2. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76(908):513-8.
3. Kusirisin P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med* 2020;18(1):400.
4. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaïsi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int* 2013;2013:123589.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103(5):368-75.
6. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas GD. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(3):300-5.
7. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):273-80.
8. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331(21):1416-20.
9. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162(3):329-36.
10. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93(1):C29-34.
11. Pioli MR, Couto RM, Francisco JA, Antoniassi DQ, Souza CR, Olivio MY, Anhô GF, Giopatto S, Sposito AC, Nadruz W, Coelho-Filho OR, Modolo R. Effectiveness of Oral Hydration in Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Individuals Undergoing Elective Coronary Interventions. *Arq Bras Cardiol* 2023;120(2):e20220529.
12. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, Urm SH, Kim DS, Kim DK, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, Lee SW. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circ J* 2012;76(9):2255-65.
13. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2014;2014:236930.
14. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, Mehta A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(13):1465-73.
15. Zhou YL, Chen LQ, Du XG. Efficacy of short-term moderate or high-dose statin therapy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e1876.
16. Yan SX, Gao M, Yang TH, Tian C, Jin S. The preventive effects of different doses of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury after CT perfusion. *J Clin Lab Anal* 2022;36(7):e24386.
17. Hammami R, Masmoudi O, Jdidi J, Turki M, Charfi R, Ben Mrad I, Bahloul A, Ellouze T, Gargouri R, Kammoun S, Charfeddine S, Ayedi F, Abid L. Impact of atorvastatin reload on the prevention of contrast-induced nephropathy in patients on chronic statin therapy: A prospective randomized trial. *PLoS One*. 2023;18(5):e0270000.
18. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*

- 2011;124(11):1250-9.
19. Walker H, Guthrie GD, Lambourg E, Traill P, Zealley I, Plumb A, Bell S. Systematic review and meta-analysis of prophylaxis use with intravenous contrast exposure to prevent contrast-induced nephropathy. *Eur J Radiol* 2022;153:110368.
 20. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110(18):2837-42.
 21. Cho MH, Kim SN, Park HW, Chung S, Kim KS. Could Vitamin E Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 2017;32(9):1468-73.
 22. Samadi K, Naghibi M, Shabestari M, Sharifipour F, Khajeh Dalooee M, Raeesi V, Moosavi Nik S, Samadi M. Evaluation the Effects of Alpha-tocopherol in Comparison with N-acetylcystein for Prevention of Contrast Induced Nephropathy (CIN) in CKD Patients. *Iran J Kidney Dis* 2020;14(1):26-30.
 23. Sakellariou XM, Kolettis TM, Nikas DN. Renal Complications after Percutaneous Coronary Interventions on Concurrent Metformin Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Clin Med Res* 2023;21(1):26-35.

İSHAL VE/VEYA KONSTİPASYONU OLAN DİYABETLİ BİREYE YAKLAŞIM

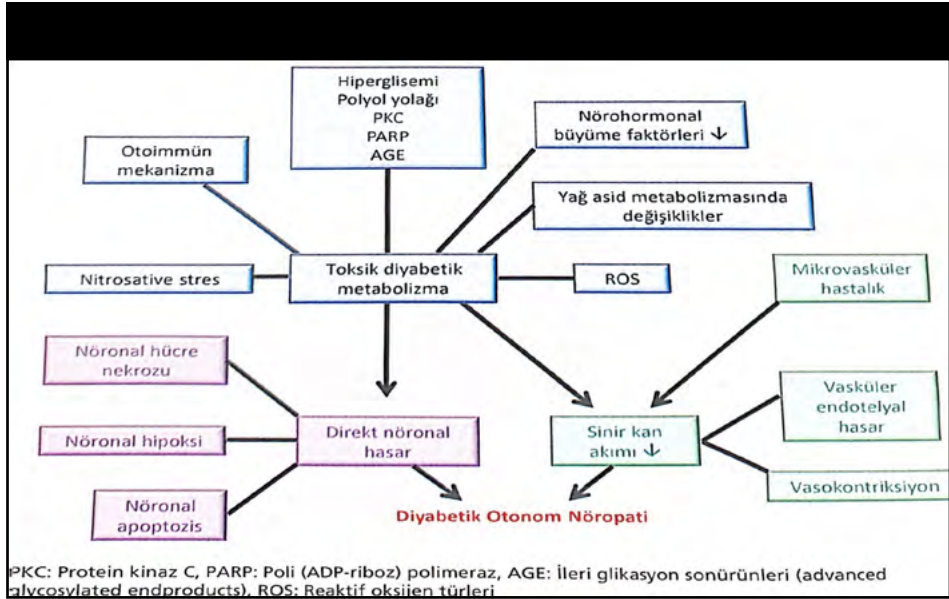
Doç. Dr. Eren GÜRKAN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Diyabetik nöropati, DM'nin sık karşılaşılan, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlarından birisidir (1). Diyabetik nöropati duysal, motor ve otonom nöropati şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik otonom nöropati multiorgan tutulumu ve yavaş gelişimi nedeniyle sıklıkla hem hasta hem de hekim tarafından geç fark edilir. Ancak diyabet hastalarında semptomlar ayrıntılı incelenmeden diyabetik otonom nöropati tanısı koyma

kolaylığına da düşülmemelidir. Diyabetik otonom nöropati patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte metabolik, mikrovasküler ve otoimmün teoriler üzerinde durulmaktadır (Şekil 1) (2,3).

Diyabetik enteropati, bir otonom nöropati formudur. Yaş, diyabet süresi, kötü glikemik kontrol ve diğer diyabet komplikasyonlarının varlığı genel olarak otonom nöropati ve özeldir diyabetik enteropati gelişiminde etkilidir. Otonom nöropatisi



Şekil 1: Diyabetik otonom nöropati gelişimi

olan diyabetli hastalarda ishal, kabızlık ve gaita inkontinansı sorgulanmalıdır.

Diyabette diyare otonom nöropati veya ishal ile ilişkili faktörlerle açıklanmaktadır. Anormal bağırsak hareketleri, ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (SIBO), anorektal disfonksiyon, bağırsak lümenine doğru gerçekleşen anormal sekresyon otonom nöropati ile ilişkili durumlardır (4,5). İshal ile ilişkili faktörler ise, diyet amaçlı alınan gıdalar, eş zamanlı çölyak hastalığının varlığı, ekzokrin pankreas yetmezliği, giardiazis gibi faktörlerdir.

Diyabetli hastalarda ishale diyabet tedavisinde kullandığımız ilaçlar ve tatlandırıcılar da yol açabilmektedir. Metformin, alfa-glukosidaz inhibitörleri, GLP-1 agonistleri, DPP4 inhibitörleri, yapay tatlandırıcılar (Ör: Sorbitol veya polioller) bu gruptadır (6).

Diyabetik diyarede klinik ve ayırıcı tanı

İshal genellikle sulu, ağrısız ve geceleri ortaya çıkabilir. İshal bazen dış ve iç anal sfinkter ve rektum kasılmasının işlev bozukluğu nedeniyle gaita kaçırma ile ilişkili olabilir (7). Bu nedenle ishal ve gaita inkontinans ayrı ayrı sorgulanmalıdır. İshal nöbetleri aralıklı normal bağırsak alışkanlıklarıyla ve hatta kabızlık dönemleriyle dönüşümlü olarak oluşabilir.

Ayırıcı tanıda irritable bağırsak sendromu, mikroskobik kolit, çölyak hastalığı, ekzokrin pankreas yetmezliği, giardiazis ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Destekleyici tedavi

Sıvı-elektrolit tedavisi, glisemik kontrol ve beslenme yetersizliklerinin tedavisi (eser element, vitamin gibi) öncelikle yapılmalıdır. Bazı hastalara IV beslenme uygulanabilir.

Altta yatan nedene yönelik tedavi

Enfeksiyöz kaynaklı olduğu düşünülüyorsa antibiyotik verilmelidir (Rifaksimin

200 mg 3x1-2). Eş zamanlı çölyak hastalığı veya ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar sırasıyla glutensiz diyet ve pankreatik enzim takviyesi ile tedavi edilmelidir.

İshal ve fekal inkontinanstaki tedavi

Bu amaçla loperamid 4x2-4 mg, kodein 4x30 mg, difenoksilat 4x5 mg kullanılabilir. Diyabetik ishali olan hastalarda oktreotid ve klonidin kullanımını destekleyen sınırlı veri vardır ve rutin olarak önerilmez. Fekal inkontinans tedavisinde hacim artırıcı ajanlar ve loperamid kullanılır). Sfinkter tonusunun zayıf olduğu olgularda biofeedback tedavisi onay almıştır. Sakral sinir stimülasyonu ve yapay anal sfinkter oluşturulması uygun vakalarda denenmelidir.

Diyabetli hastada kabızlık yönetimi

Konstipasyon yaygın bir sorundur ve birçok nedene bağlı olabilir. Sistemik hastalıklar ve ilaçlar etyoloji önemli rol oynamaktadır (Tablo 1). Sekonder nedenler ekarte edilince tanı idiyopatik konstipasyondur. Bu durum normal veya azalmış kolonik geçiş, defekasyon disfonksiyonu veya her ikisine bağlı olabilmektedir. Kronik kabızlığı olan hastanın ilk değerlendirmesinde öykü ve fizik muayene ile birlikte rutin laboratuvar değerlendirmesi ile yapılmalıdır.

Hematokezya, kilo kaybı, ailede kolon kansinomu veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü, anemi, gaitada gizli kan pozitifliği, yaşlı hastada akut başlangıçlı kabızlık durumlarının varlığı alarm semptomları olarak değerlendirilmelidir (9). Alarm semptomları veya organik hastalık şüphesi olmayan fakat konservatif tedavi denemesi başarılı olmamış hastalarda da ileri laboratuvar tetkikleri, endoskopik değerlendirme ve radyolojik çalışmalar yapılmalıdır.

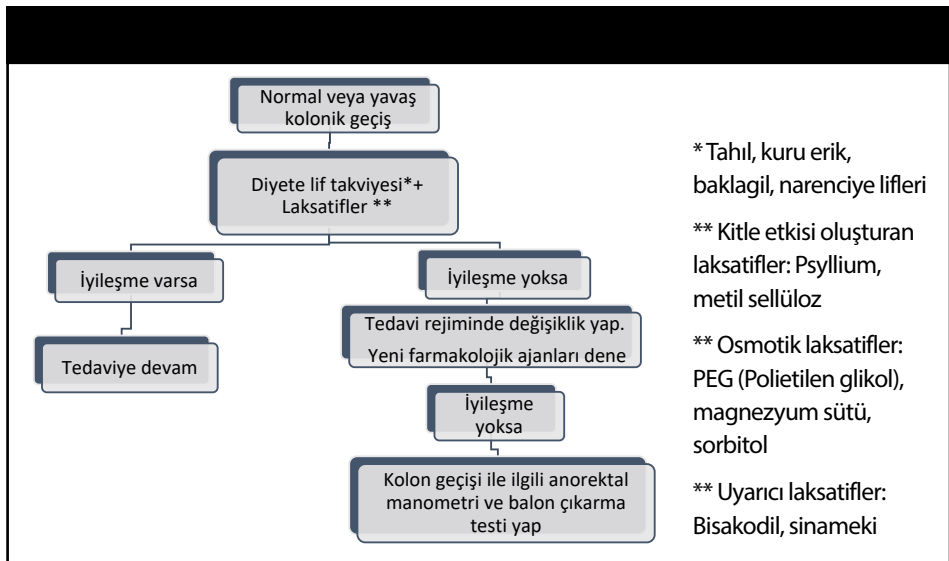
I. Nörojenik bozukluklar	II. Nörojenik olmayan bozukluklar	III. İlaçlar
Periferik nedenler	Hipotiroidizm	Antikolinergikler ve antihistaminikler
DM	Hipokalemi	Analjezikler (NSAI), antispazmodikler
Otonom nöropati	Hipermagnezemi	Antidepresanlar ve antipsikotikler
Hirschsprung hastalığı	Hiperkalsemi	Katyon içeren ajanlar
Chagas hastalığı	Panhipopitüitarizm	Demir prep., antasitler, sükralfat ve baryum
Bağırsak psödoobstrüksiyonu	Sistemik skleroz	Nöral aktif ajanlar
Santral nedenler	Miyotonik distrofi	Opiyatlar
Multipl skleroz	İdiyopatik kabızlık	Antihipertansifler (kalsiyum kanal blokerleri)
Omurilik yaralanması	Normal kolon geçişi	Ganglion blokerleri
Parkinson hastalığı	Yavaş geçiş konstipasyonu	Vinka alkaloidleri
Huzursuz bağırsak sendromu	İrritabl Barsak Sendromu	5-HT3 antagonistleri

Tablo 1: Kronik konstipasyon nedenleri

Kolonik motiliteyi bozan birçok sistemik veya nörolojik hastalık vardır. Bu hastalıklara sahip kişilerde kabızlığa ek olarak başka semptom ve bulgular (örneğin, Par-

kinson hastalığında tremor ve yürüyüş bozulması gibi) sorgulanmalıdır.

Diyabetli hastada kronik konstipasyona yaklaşım Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Diyabette kronik konstipasyonlu hastaya yaklaşım

Kaynaklar

1. Vinik AI, Erbas T, Pflifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russel JW: Diabetic Autonomic Neuropathy. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus (sixth edition) (editors) Daniel Porte Jr, Robert S Sherwin, Alain Baron. Mc Graw Hill, 2002, pp:789-804.
2. Stevens MJ, Obrosova I, Pop-Busui R, Greene DA, Feldman EL. Pathogenesis of diabetic neuropathy. in Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus (Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A eds.), McGraw Hill, New York, 2002, pp. 747-770.
3. Vinik A.I, Erbas T, Casellini C. M; Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Investig. 2013 Jan;4(1):4-18.
4. von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Aug;7(8):730-6.
5. Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the Small Intestine. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017 Dec;15(4):490-507. doi: 10.1007/s11938-017-0155-x.
6. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jan;15(1):137-42. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00896.x.
7. Wald A. Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Aug;7(8):737-9.
8. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract. 2011 May;61(586):e231-43.

METFORMİN HÂLÂ İLK SEÇENEK Mİ? EVET

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Tip 2 diyabet tedavisi uzun süredir 3 ana başlıkta ilerlemektedir. Hasta merkezli (bireyselleştirilmiş) tedavi, basamaklı/erken kombinasyon tedavisi ve patofizyolojiye yönelik tedavi ajanlarının yer aldığı tedavi rejimleri olarak bunları adlandırmak mümkündür. Tüm bu tedavi stratejilerinde ortak nokta YTD sonrası başlanması önerilen ilk tedavi ajanının metformin olmasıdır.

Bireyselleştirilmiş tedavi, yaşam tarzı değişikliğini (YTD) ve metformini takiben glisemik kontrol sağlamaz ise yeni bir tedavi ajanı eklemeye önce; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) veya yüksek risk bulguları olan, böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği bulunan diyabetik hastalarda öncelikle kardiyovasküler hastalığa faydası olan, renal yararı gösterilmiş, kalp yetmezliğinde olumlu etkileri olan tedavi ajanlarına A1c düzeylerinden bağımsız olarak, metabolik kontrol için öncelik verilmesine dayanmaktaydı. KVAH veya yüksek risk faktörleri yoksa; hipoglisemi riski, kilo fazlalığı, HbA1c düzeyi yüksekliği, yağlı karaciğer hastalığı varlığı, hasta ve hastalık yaşı, maliyet / ulaşılabirlik, olası yan etkiler ile hasta uyumu ve beklentileri göz önünde bulundurularak tedavi şekli planlanmaktaydı (1).

Basamaklı tedavide, YTD + metformin sonrası, 3-6 ay sonra metabolik kontrol sağlanamadı ise ikinci tedavi ajanı eklenmesine dayanırken, erken kombinasyon tedavisinde yüksek A1c düzeyleri durumunda hızlı metabolik kontrol sağlamaya yönelik kombine tedavi ile başlamayı içermektedir (2).

Tüm tedavi rejimlerinde, tip 2 diyabet patafizyolojisine yönelik hiperglisemiye yol açan farklı bozuklukları düzeltmeye yönelik, birbirini tamamlayan, sinerjistik etki gösteren tedavi ajanlarından oluşan kombinasyonlar kullanılmaktadır. İnsülin salgı yetersizliğinde metformin ile insülin ve sulfonilüreler (SU), insülin direnci varlığında glitazonlar, kilo fazlalığında GLP-1 reseptör analogları (GLP1 RA), glukoz duyarlı insülinotropik etki ve düşük hipoglisemi riski için DPP4 inhibitörleri, diğer tedavi ajanları ile beraber insülin düzeylerinden bağımsız renal glikozürük etkili SGLT-2 inhibitörlerinin (SGLT2i) tedaviye eklenmesi gibi (3).

Metforminin kan glukoz düzeyi düşürmede temel etki mekanizması, hepatositlerdeki mitokondriyal solunum zincirine etki ederek ATP/AMP oranını değiştirir ve AMPK enzimini aktive eder ve bu aktivasyona bağlı glukoneogenez azalmasıdır. Bunun yanı sıra bu yol ile lipid sentezini baskılar, hepatik yağ dokusu oksidasyonu artırır, karaciğer yağlanmasında azalma ve insülin duyarlılığında artış görülür. Yine GLUT-4 aracılı iskelet kaslarında ve GLUT-1 aracılı hepatosit düzeyinde glukoz alımını artırarak insülin direnci üzerine etki gösterir. Bağırsakta safra asidi reseptörlerinin aktivasyonu ile dolaylı olarak ve AMPK aktivasyonu yoluyla L hücrelerinden doğrudan etki ile GLP-1 salınımı uyarır, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini etkiler ve metabolik açıdan olumlu olarak değişimine katkı sağlar (4).

Safra asidi miktar ve içeriğinde değişik-

liğe yol açar, bağırsak farnesoid X reseptörünü (FXR) baskılar; glukoz toleransını iyileştirir, postprandiyal periferik dokularda (kas ve karaciğer gibi) insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve serum serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşüren antilipolitik bir etkiye sahiptir. Metformin, kahverengi yağ dokusunda VLDL-trigliserid alımında ve yağ asidi oksidasyonunda seçici bir artış yoluyla plazma trigliseridlerini düşürür (5).

Metforminin glisemi kontrolü ve metabolik olumlu sonuçları dışındaki diğer etkileri ise; AMPK'yi düzenlemek için Peutz-Jeghers proteini LKB1 aracılığıyla çalışır. LKB1 bir tümör baskılayıcıdır ve AMPK'nin LKB1 yoluyla aktivasyonu, hücre büyümesinin inhibe edilmesinde rol oynar. AMPK aktivasyonu ve Mitokondriyal kompleks I inhibisyonu yolu ile mTOR sinyalinin inhibisyonu, p53 aktivasyonu, otofaji ve apoptoz, azalmış ROS üretimi, azalmış DNA hasarı ve azalmış inflamatuvar yanıtı yol açar. Metformin direkt ve indirekt etkileri ile tümör hücrelerinin büyümesini, hayatta kalmasını ve metastazını önler ve ayrıca kanser gelişimini baskılamak için tümör mikro çevresini değiştirir (4, 5).

İdeal bir antidiyabetik ajan aşağıda sıralanan özellikleri taşımaktadır. Etkililik, sürdürülebilirlik (durabilite), kardiyovasküler güvenlilik, düşük hipoglisemi riski, iyi bir yan etki profili, böbrek üzerine olumlu etkiler, kilo kontrolü, uygun maliyet ve ulaşılabilir olmalıdır. Tüm bu özellikler açısından metformin aşağıda değerlendirilmiştir.

Metformin tip 2 diyabet tedavisinde etkili bir oral hipoglisemik ajandır. Çok Merkezli Metformin Çalışma Grubu'nun klasikleşmiş çalışmasında, tip 2 diyabetli ve obez hastalar metformin / plasebo ve Metformin+gliburid / Gliburid tedavi kollarına ayrılarak 29 hf süre ile takip edilmiştir. Metformin monoterapisi ve metformin + SU ile kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiş, tek başına diyet veya SU tedavisi

ile yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabetik hastalarda metforminin glisemik kontrolü ve lipid konsantrasyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. A1c düzeyleri metformin grubunda %7,1, plasebo grubunda %8,6 olarak izlenmiştir (6).

Metformin antihiperlisemik etkisi sürdürülebilir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS), ortalama 10 yıllık izlemde metformin, SU ve insülinde daha etkili metabolik kontrol sağlamıştır. Daha az hipoglisemi, daha az kilo alımına yol açmıştır (7). Diyabet Sonuç İlerleme Çalışması'nda (ADOPT), yeni tanı almış 4360 tip 2 diyabetli hasta, rosiglitazon, metformin veya gliburid alacak şekilde random olarak tedavi kollarına ayrılmıştır. Dört yıllık değerlendirmede, rosiglitazon grubundaki deneklerin yüzde 40'ının A1c değeri yüzde 7'nin altındayken, metformin grubunda bu oran yüzde 36 ve gliburid grubunda ise yüzde 26 olarak bulunmuştur (8).

Metformin kullanımı ile makrovasküler komplikasyonlar ve mortalitede azalma sağlanması mümkündür. UKPDS 34'te 10 yıllık izlem ile metformin tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve diyabetle ilişkili ölümlerde sırasıyla %36 ve %42 oranında azalma sağlamıştır (7). 10 yıllık takip sonrasında gözlem döneminde intensif grupta ve özellikle de metformin grubunda makrovasküler komplikasyon riskindeki azalmaların devam ettiği görülmüştür. Diyabetle ilişkili herhangi bir son nokta (%21, P=0,01), miyokard enfarktüsü (%33, P=0,005) ve herhangi bir nedene bağlı ölüm (%27, P=0,002) için anlamlı risk azalmaları devam ettiği raporlanmıştır (9).

Metformin solo tedavisinde hipoglisemi riski düşüktür. İnsülin ve SU kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır. SGLT2i, GLP1 RA ve DPP4 inhibitörleri (DPP4i) ile kombine kullanımları güvenlidir (10).

Gastrointestinal yan etkiler, iştahta azalma, ağızda metalik tat gibi yan etkileri nedeniyle metformin kullanımında kilo

değişmez ya da kısmi kilo kaybı izlenebilir. Yapılan çalışmada ortalama 4 yıllık izlemde gliburid ile tedavi edilen hastalar ortalama 1,6 kg kazanırken, metformin alan hastalar 2,9 kg kaybetmiştir (8). Dulaglutid (haftalık GLP1 RA) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 52. haftada kilo kaybı iki grupta (dulaglutid 1,5 mg hafta ve metformin için -2,29 ve -2,22 kg, sırasıyla) benzerdir (11).

Metformin kullanımında böbrek fonksiyonları artan laktik asidoz riski nedeniyle oldukça önemli ve dikkat gerektiren bir konudur. Metformin, eGFR <30 mL/dk, kullanılmaz, eGFR 30-45 mL/dk başlanması önerilmez kullanılan hastalarda doz azaltılarak (%50) tedaviye devam edilebilir. eGFR >45 mL/dk olan hastalarda tam doz olarak verilebilir (12).

Metformin tedavisinin iyi bilinen yan etkilerine bakacak olursak gastrointestinal yan etkiler (dispepsi, bulantı, kusma ve ishal) sıklıkla izlenmektedir. Başlangıçta kademeli doz artırmak, yavaş salınımlı formülasyonlar ile mevcut dozu bir seferde vermek ve ilacın öğünle beraber ya da tok alımı bu konuda faydalı olabilen yöntemlerdir. Gastrointestinal yan etkiler açısından bakıldığında GLP1 RA' de dikkati çeken ilaçlardır. Laktik asidoz metforminin bilinen en önemli yan etkisidir. Kontrendike hastada tedaviye eklenmesi, girişimsel işlem ve cerrahilerde ön hazırlık yapılmaz ise risk artmaktadır. Bu konuda SGLT2i ilaçlarda öglisemik diyabetik ketoz açısından tedavide izlenmesi gereken ilaçlardır. B12 vitamini eksikliği gelişme riski metforminin bilinen diğer bir yan etkidir. Yıllık B12 vitamini izlemi gelişme riski yüksek hastalarda önerilir. 5 yıldır metformin kullanan hastaların yüzde 5 ila 10'unda serum B12 vitamini konsantrasyonları düşebilmektedir (12).

Mevcut perakende ilaç fiyatlarına göre metformin en ucuz oral antidiyabetik tedavi ajanlarından biridir. Mevcut rakamlar ile SGLT2i fiyatları metforminden 2 ila 4 kat daha yüksektir.

İlaça ulaşılabilirlik açısından bakıldığında çok uzun yıllardır eczane raflarında yer alan ve geri ödemesi olan bir preparattır. SGLT2i ve GLP1 RA gibi geri ödemede yazım koşulları yoktur. Ülkemizde halihazırda eksenatid, liraglutid ve dulaglutid bulunmaktayken sadece eksenatidin geri ödemesi mevcuttur. Semaglutid ruhsatlı ama ülkemizde bulunmamaktadır. Tirzepatid ise ruhsat aşamasındadır.

Eylül 2022'de yayınlanan ADA ve EASD konsensus raporu ile tip 2 diyabetik hastaların glisemik kontrolüne yönelik algoritmaya, yalnızca glikoz merkezli bir yaklaşımdan komplikasyon merkezli bir yaklaşım eklemek için bir paradigma değişikliğine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Değişikliğe gidilerek, glisemik kontrol için Komplikasyonlar Merkezli ve Glikoz Merkezli tedavi algoritmaları sunulmuştur. Mevcut antidiyabetik preparatlar öncelikle kardiyorenal faydaları olanlar olarak sınıflanırken, antiglisemik etkinlik ve kilo kontrolü üzerine etkilerine göre de gruplanmışlardır.

Bunun nedenlerine bakacak olursak, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), kalp yetmezliği (KY) veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan yüksek riskli bireyler için; GLP1 RA ve SGLT2i sağladığı kanıtlanmış faydalar diyabetin ilerlemesini, yükünü ve komplikasyonlarını azaltmayı amaçlayan tedavide önemli ilerlemeler sağlamıştır. Yakın zamanda yayınlanan kardiyovasküler güvenlilik ve renal koruma çalışmalarının alt grup analizleri, metforminin arka planda kullanımının kardiyovasküler fayda üzerindeki potansiyel etkisini araştırmıştır.

SGLT2i için, metformin kullananlarla kullanmayanlar arasında majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE), kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı (HHF), önemli böbrek sonuçları ve ölüm oranlarında hiçbir fark gözlenmemiştir. Ayrıca GLP1 RA için, metformin kullananlarla kullanmayanlar karşılaştırıldığında MACE ve mortalite

sonuçlarında herhangi bir farklılık gösterilmemiştir (13).

Kardiorenal risk azaltımı (ASKVH, KY, Diyabetik nefropati) için antidiyabetik ajanların kullanım yeri ve sırasına bu bilgiler ışığında bakacak olursak; GLP-1 RA (Liraglutid, semaglutid, dulaglutid); ASKVH, inme ve nefropati durumunda ilk olarak ve gereğinde metformin ile kombine şekilde kullanılmalıdır. SGLT2i (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin); KY, nefropati, ASKVH durumunda ilk sırada ve gereken durumlarda kontrendike değilse metformin ile birlikte kullanmak uygundur (13, 14).

Glisemi ve kilo yönetimi durumunda ise tercih sırası değişmektedir. Glisemik kontrol için; Metformin ile birlikte, GLP1 RA + GİP, GLP1 RA, insülin, SU, TZD, SGLT2 inh ve DPP4i kullanılabilir. Kilo kontrolü gereğinde ise anti diyabetik tedavi ajanlarının tercih şekli ise; GLP1 RA + GİP, GLP1 RA, SGLT2i, Metformin, DPP4i olarak sıralanabilir (13,14).

Yeni konsensus raporu ile birlikte kombinasyon tedavisi de tekrar ele alınmıştır. Başlangıç A1c düzeyleri tedavi hedefinin %1,5-2,0 üzerinde olan kişilerde başlangıç tedavisi erken kombinasyon tedavisi olarak düşünülmelidir. Meta-analizlerinden elde edilen karşılaştırmalı etkililik sonuçlarına göre metformin ile birlikte başlangıç tedavisine eklenen insülin dışı her antidiyabetik ajan sınıfının A1c' yi genellikle yaklaşık %0,7-1,0 oranında azalttığı bildirilmiştir (14).

AACE'nin kapsamlı tip 2 diyabet yönetim algoritmasını içeren 2023 yılı konsensus raporu da benzer özellikler ve öneriler taşımaktadır. Buna göre tip 2 diyabet tedavisi 2 merkezli olarak ilerlemektedir. Glisemik Kontrol için Komplikasyonlar Merkezli Algoritma (Organosentrik Yaklaşım) ve Glisemik Kontrol için Glikoz Merkezli Algoritma (Glukosentrik Yaklaşım).

Organosentrik Yaklaşım; Tip 2 diyabetli hastada ASKVH tespit edildiğinde veya yüksek risk altında olduklarında, A1c he-

definden ve metformin dahil diğer antihiperglisemik ilaçlardan bağımsız olarak birinci basamak tedavi olarak kanıtlanmış kardiyovasküler faydası olan bir GLP1 RA (örn. liraglutid, semaglutid veya dulaglutid) kullanılmalıdır. Tip 2 diyabetli ve yerleşik ASKVH'ı veya ASKVH için yüksek riski olan kişilerde SGLT2i kullanımı, arka plandaki antihiperglisemik tedavi, kardiyovasküler tedavi veya A1c bakılmaksızın; KY nedeniyle hastaneye yatma riskini azaltır. KY ve/veya KBY'li olan kişilerde SGLT2i birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Bireyselleştirilmiş glisemik hedeflere ulaşmak için A1c'nin daha fazla düşürülmesi gerekiyorsa ve böbrek fonksiyonu GFR >30 mL/dak/1,73 m² ise, hasta halihazırda metformin kullanmıyorsa tedaviye metformin eklenmesi düşünülmelidir (15).

Glukosentrik Yaklaşımında ise; ASKVH, KY, inme veya KBY olmayan veya yüksek ASKVH riski taşımayan kişiler için başlangıç tedavisi herhangi bir kontrendikasyon yoksa (örn. GFR <30 mL/dak/1,73 m²) metformin olmalıdır. Klinisyenler ikinci ajanı seçerken aşırı kilo veya obezite varlığı, hipoglisemi riski, tedaviye erişim, maliyet ve ciddi hipergliseminin varlığı dahil birçok faktörü göz önünde bulundurmalıdır. A1c başlangıç değeri >%7,5 olan kişiler için, metforminin hipoglisemi riski düşük başka bir ajanla (GLP1 RA, SGLT2i veya DPP4i gibi) birlikte verildiği erken kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Eğer A1c>%9 veya hedefin>%1,5 üzerinde ise aynı anda >2 antihiperglisemik ilacın başlanması gerekebilir.

Sonuç olarak; ASKVH olan veya yüksek riski bulunan, KY ve/veya KBY olan tip 2 diyabetik hastalarda GLP1 RA ve SGLT2i öncelikli düşünülmelidir. Bu durumda metformin tedavisine kontrendike değilse devam edilir ya da ek glisemik etkinlik için tedaviye eklenebilir. ASKVH, KY ve KBY olmayan veya yüksek ASKVH riski taşımayan her hastada kontrendike olmadıkça ilk tedavi ajanı halen metformindir. A1c >7.5 ya da hasta için hedeflenen de-

ğerden 1.5-2 puan daha yüksek ise erken kombinasyon tedavisi düşünölmelidir, kontrendikasyon olmadıkça kombinasyon tedavisindeki ajanlardan biri metformin olmalıdır. Maliyet ve ilaca ulaşılabilirlik özelinde bakıldığında ise yine ilk tedavi ajanı metformindir.

Kaynaklar

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl. 1): S111-S124 .
2. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Prato SD. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VE-RIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529.
3. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541.
4. Ziquan Lv, Yajie Guo. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 191.
5. Marc Foretz, Bruno Guigas, Luc Bertrand, Michael Pollak, Benoit Viollet. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metabolism* 2014; 20: 953-63.
6. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333(9): 541.
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577.
10. Nisa M. Maruthur, Eva Tseng, Susan Hutfless et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes, A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 740-751.
11. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus, UpToDate.
12. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37: 2168.
13. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925-1966.
14. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2023, 46(Supplement 1); S140-157.
15. AACE Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2023 Update. *Endocrine Practice* 2023; 29: 305-340.

METABOLİK SAĞLIKTA MİTOKONDİRİ İŞLEVSELLİĞİ

Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY

Memorial Ataşehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlığı “*sadece hastalıklardan ve mikroplardan koruma değil, bir bütün olarak fiziki, ruhi ve sosyal açıdan iyi olma hali*” olarak belirtir. Duygusal, ruhsal, zihinsel (entelektüel), toplumsal, mesleki ve fiziksel olarak sağlıklı olma hali olarak açıklanabilir. Biyo-psiko-sosyal olarak iyilik halinde olmayı içerir.

Metabolik Sağlık

Mitokondriyi biyoloji dersinde ATP üreten hücre içindeki küçük enerji santralleri olarak öğrendik. Endosimbiyotik hipoteze göre; milyonlarca yıl önce protoökaryotik hücreyi istila eden aerobik bakterinin bu hücre ile simbiyotik ilişkisi sonucu (endosimbiyont) enerjyiyi üretmek için özelleşen organel olarak aklımızda yer etti. Mitokondrinin sahip olduğu kendine has DNA mevcuttur. Genomu sirküler tarzdadır. Evrim sürecinde nükleusa gen transferi esnasında miktarı azalmıştır. Günümüzde ise tekil, izole bir organel olmanın ötesinde retikulum veya syntium olarak adlandırılan birbirine dinamik olarak bağlı bir ağ sistemi oluşturduğu değerlendirilmektedir. Memeli mitokondrisi 1500 adet üzerinde protein içerir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) bu proteinlerin sadece 13 tanesini kodlar. Mitokondri nükleus ve diğer hücresel yapılar ile proteinleri ve lipidleri için derin bir bağ içindedir.

Mitokondrinin dört ana yapısı vardır.

Dış zar = Bazı iyonlara ve küçük moleküllere karşı geçirgendir.

Zarlar arası boşluk = Sitozole benzer bir yapısı vardır.

İç Zar = Solunum zinciri proteinlerini içerir. Bu zar katlantılar yaparak yüzey alanını genişletir.

İç Bölüm (Matrix) = Metabolik reaksiyonların meydana geldiği yerdir. Mitokondriyal DNA bu bölümde bulunur.

Mitokondri aerobik metabolizmadan sorumludur. Oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) yöntemiyle ATP üretir. Matrix bölümünde trikarboksilik asit döngüsü (TCA) enzimleri elektron taşıyıcıları olan NADH ve FADH2 üretir. Bu taşıyıcılar elektronları iç mitokondriyal zarla bulunan elektron transport zincirine (ETC) iletir. ETC, görevleri protonları matriksten iç ve dış mitokondri arasında boşluğa iletmek olan dört adet protein kompleksine sahiptir. Bu komplekslerden 1,3 ve 4 tarafından protein gradienti yaratılır. Kompleks 5 (ATP sentez makinası) tarafından ADP, ATP'ye fosforile edilir. Kompleks 1 ve 3'ün bir görevi de oksijen radikalleri ve hidrojen peroksiti içeren reaktif oksijen türleri (ROS) üretmektir. ROS üretimi, nörodejenerasyonu da içeren mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilidir. Premature yaşlanma deney hayvanı modellerinde mitokondriyal ROS'un etkili olduğu gösterilmiştir. ROS/redox sinyali somatik stem

hücre fonksiyonunu etkileyerek pterigoid semptomları oluşturabilmektedir. Yaş ile ilgili dejenerasyonların çözümlenmesinde katkısı olabilir.

Mitokondri, beta oksidasyon, krebs siklusu ve demir sülfür üretiminden sorumludur. Apoptoz, reaktif oksijen ürünleri üretimi, kalsiyum homeostazı, lipid membran bütünlüğünün sağlanması, immünitete aldığı görevlere ilaveten otofaji ve apoptoz gibi hücrel stres yanıtlarında da rolü vardır.

Mitokondri neredeyse tüm insan hücre tipinde bulunur. Sadece olgunlaşmış kırmızı kan hücresinde bulunmaz çünkü bu hücre tipi anaerobik metabolizma üzerine kurulmuştur.

Mitokondrial hastalıklar; solunum zincirindeki mitokondrinin klasik rolünün çok ötesindedir.

Mitokondrial hastalıklar; myopatiler, ensefalopatiler, multisistem hastalıkları kapsar.

Mitokondrial disfonksiyon hakkında; Parkinson, Alzheimer, Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıklarda, kanser araştırmalarında, immünite çalışmalarında, yaş alma sürecindeki rolü konusunda, metabolik sendrom ve obezite alanında gittikçe sayısı artan çalışmalar yapılmaktadır.

Primer Mitokondriyal Hastalıklar (PMH), klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Vücuttaki her organı mitokondri içeriğine göre farklı oranlarda etkiler. Yaklaşık 4.300 bireyde bir saptanacak kadar da sık olduğu değerlendirilen edinilmiş genetik metabolik hastalık grubudur. Nükleer ve Mitokondriyal genlerde yüzlerce farklı patolojik varyant sonucu meydana gelir. PMH, adenosin trifosfat (ATP) formunda azalmış enerji üretimi ve artmış oksidatif stres oluşumu ile seyredir. Bu nedenle sık kullanılan mitokondriyal ilaçlar sıklıkla ampirik olarak mitokondriyal solunum zincirinin geriye kalan oksidatif fosforilasyon kapasitesinin desteklenmesi

ve artırılması ilave olarak oksidatif stresin azaltılmasını amaçlar. Alternatif enerji üretim yollarını aktive etmesi ve uygun durumlarda toksik metabolitin uzaklaştırılmasının sağlanması da diğer tedavi hedeflerini oluşturabilir. Küratif tedaviler maalesef yoktur. Klinik amaç ise maksimal enzimatik ve hücrel fonksiyonelliğin sağlanması ve akut klinik dekompanseasyonun oluşmasını engellemek için metabolik stres zamanlarında hücrel ihtiyaçların karşılanmasıdır.

Aynı mitokondriyal protein kompleksinde mutasyonlar farklı klinik hastalık fenotipine yol açabilir. Bu nedenle mitokondriyal hastalıkların klinik heterojenitesi ve dokuya has belirtileri önemlidir. Örneğin; respiratory kompleks I defektleri yetişkinde optik sinir atrofisine neden olabilirken, infantlarda subakut nekrotizan ensefalite yol açabilir. Fenotipik farklılıkta heteroplazmi önemlidir. Heteroplazmi; memeli hücresinde mtDNA kopya sayısının önemli olduğunu yani hem mutant hem de wild tip DNA içermesini anlatan bir durumdur. Heteroplazmi derecesi fenotipin ciddiyeti ile ilişkilidir. Örneğin mtDNAdaki ATPase6'yı etkileyen T8993C/G mutasyonunda düşük miktarda mutant yükü yetişkinde pigment retinopati, ataksi ve nöropati yaparken; yüksek miktarda mutant yükü infantta maternal aktarılan Leigh sendromuna neden olabilir. Hücrelerdeki mtDNA dağılımı ve doku spesifitesini belirleyen ana moleküler mekanizmalar halen tam olarak anlaşılmamıştır.

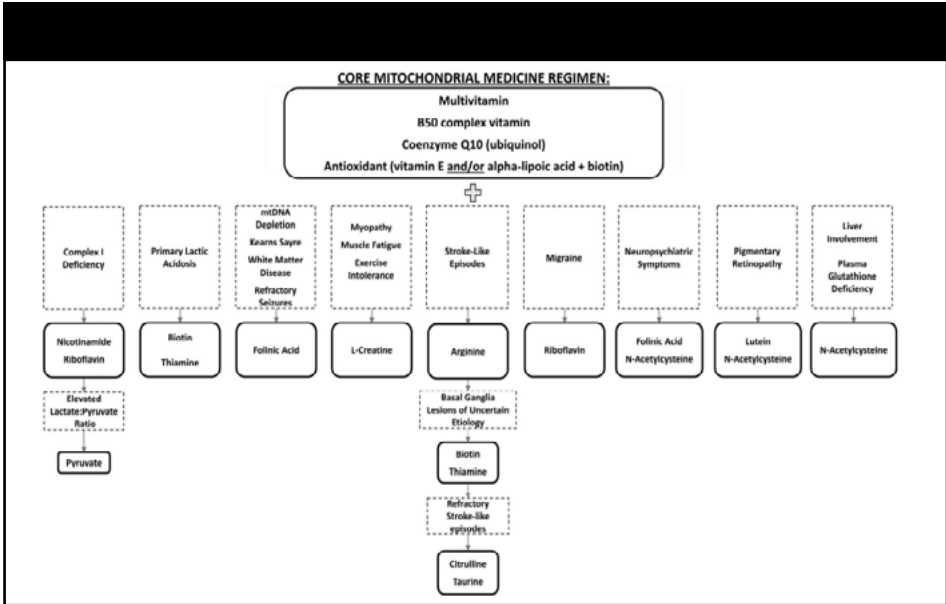
Tanı için çizgili kas biyopsileri tarihsel olarak altın standart olarak kabul edilmektedir ancak bu görüş ilerleyen genetik bilimi sayesinde artık terk edilmektedir. Kas biyopsileri mitokondriyal hastalık düşünüldüğünde hala önemli bir araçtır ancak günümüzde öncelikle genetik test istenmektedir.

Primer genetik mitokondriyal hastalıkların tanısını koymak güçtür. "Olası" mitokondriyal hastalık tanısı klinisyenler tarafından böyle bir hastalık düşünüldüğünde

sıklıkla kullanılır. Mitokondriyal hastalıkların bilinen birçok fenotipik benzerleri (fenokopi) mevcuttur. Genetik değerlendirilmede ilerlemeler klinik fenotipi olan ve mitokondriyal hastalığı düşündürülen biyokimyasal anormal bulguları olan hastalarda mitokondriyal hastalıklar dışında genetik hastalıklar olabileceğini göstermektedir. Genetik hastalık doğrulanamazsa eğer mitokondriyal hastalıklarda “olası” tabirinin kullanılması terkedilmelidir çünkü bu yaklaşım hastaya ve aileye zarar verebilmekte; anksiyete yaratabilmekte, uygun tanıyı geciktirebilmekte, uygunsuz bir hastalık yönetimi veya bakımına neden olabilmektedir. Mitokondriyal hastalık doğrulanamadığında tanının “belirsiz” olduğu, ilave eden metabolik ve genetik bulguların tanımlanmasıyla hastaya yardımcı olunması gerektiği görüşü kabul edilmiştir.

Mitokondriyal hastalığın tedavisi tipik olarak enzimatik kofaktörlerin, antioksidanların, aminoasit gibi diğer nutrisyonel desteklerin ampirik olarak tedavisi eklenmesini içerir. Bu tedavi şekli biyo-

kimyasal yorumlama, tarihsel deneyimler ve üzerinde uzlaşmış uzman görüşüne dayanır. Maalesef altın standart olan kanıtı dayalı, randomize, kontrollü, çift-kör klinik çalışmalar yoktur. 2009 yılında Mitokondriyal Tıp Derneğinin (MMS), mitokondriyal tedavi kılavuzunun basımından sonra ilave tedavi edici ajanlar literatüre girmiş ve daha önce kullanılan birçok ajanın kullanımı ortadan kaldırılmıştır. Bu kılavuzda mitokondriyal tıp tedavileri (günlük konuşma dilinde mevcut haliyle) “Mitokondri Kokteyli” tedavileri için terapötik dozlama kılavuzları verilmiştir. Literatürde ve klinik pratikte bu tedaviler oldukça geniş bir kombinasyonda ve doz aralığında kullanılmaktadır. Bu kullanım klinisyenler arasında da geniş bir değişkenlik göstermektedir. Sonuç olarak hastanın klinik ve metabolik profiline uygun, spesifik moleküler tanısına göre bireyselleştirilmiş tedavi verilmesi gerekliliği önemlidir. Hayvan deneylerinde; vitamin c için atfedilen antioksidan özelliğın primer mitokondriyal hastalıklarda yeterince etkili olmadığı, vitamin E ve N-asetilsis-



Şekil 1: Mitokondriyal tedavilerin/desteklerin kişiselleştirilmiş uygulanması

tein tedavisinin antioksidan olarak primer mitokondriyal hastalıklarda etkili olduğu ile ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiştir. L-karnitin tedavisinin aterosklerotik hastalığı arttırabileceği klinik verilerle gösterilmiştir. MELAS ve Leigh sendromunda gözlenen metabolik inme profilaksisinde

L-arjinin kullanımı ile ilgili uzun süreli takip çalışmalarında destekleyici veriler elde edilmiştir. Birçok ilaç üreticisinin primer mitokondriyal hastalıklarda randomize klinik çalışmalar yürüttüğü bilindiğinden ilerleyen yıllarda birçok yeni ilacın piyasaya çıkması beklenmektedir.

100. YILINDA GLUKAGON NELER KAZANDIRDI? NELER ÖĞRENDİK?

Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

2023 yılı glukagonun keşfinin 100. yıl dönümüdür. Glukagon pankreas Langerhans adacıklarında a- hücrelerinden salgılanan 29 aminoasitli bir peptid hormondur. Yaklaşık 50 yıl boyunca sadece insülin etkilerine zıt etki gösteren hiperglisemik bir faktör olarak tanınmış ve insülinin indüklediği hipogliseminin tedavisinde kullanılmıştır. Tip 2 diyabet patofizyolojisindeki rolünün ortaya konulması ile bu hormonun önemi daha iyi anlaşılmış ve araştırmalar diyabet, obezite gibi metabolik hastalıkların yönetimi üzerinde glukagon reseptörlerinin hedeflendiği ya da etkilerinin kısıtlandığı tedavi seçenekleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Glukagonun keşfi

19. yüzyılın ikinci yarısında birçok araştırmacı endokrin pankreasın temel yapısını ve fonksiyonlarını anlamak üzere çalışmalara yönelmiştir. Bu süreçte pankreatektomize köpeklerde diyabet geliştiği ve pankreatik disfonksiyonun diyabet hastalığı patogenezindeki ana faktör olduğu belirlenmiştir. 1921 yılında Banting ve Best tarafından insülinin keşfi ile birlikte ilerleyen çalışmalarda, bir pankreatik ekstreinin tavşan ve köpeklerde insülinin glukoz düşürücü etkisi öncesi hafif ve tekrarlayan hiperglisemik bir periyoda neden olduğu gözlenmiştir (1). 1922’de Kimball ve Murlin bu hiperglisemik faktörü izole etmiş ve 1923’de yayınlayarak bu gizemli hiperglisemik faktöre glukoz

agonisti “glukagon” adını vermişlerdir (2). Bu hiperglisemik faktör, 1950 yılında Bromer, Sinn, Staub ve Behrens tarafından saflaştırılarak kristalize edilmiş ve 1957’de aminoasit yapısı sekanslanmıştır (3-5). Takiben Christian de Duve ve Earl Sutherland glukagonun pankreas alfa hücrelerinden salgılandığını belirlemiştir (6). 1959 yılında Roger Unger ve ark. tarafından glukagon plazma konsantrasyonunu doğru ölçmeyi mümkün kılacak ilk duyarlı radioimmünassay geliştirilmiştir (7) Bundan sonra glukagonun fizyolojik ve hastalık patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalar hız kazanmıştır.

Glukagon fizyolojisi

İnsan glukagon geni 2. kromozomda yer alır (8). Bu gen 160 aminoasitlik bir öncü hormon olan proglukagonu kodlar. Proglukagon pankreas a-hücrelerinde prohormon konvertaz 2 (PC 2) enzimi ile glukagon, glukagon-related polipeptid (GRPP), intervening peptid (IP-1) ve majör proglukagon fragmanlarına ayrılır. Enteroendokrin L hücrelerinde ise prohormon konvertaz 1/3 (PC 1/3) ile glisentin, glukagon benzeri peptid -1 (GLP-1), GLP-2 ve IP-2 ye ayrılır (9).

Glukagon hedef hücre membranlarında bulunan glukagon reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Glukagon reseptörü esas olarak karaciğer ve böbreklerde, daha az oranda da kalp, pankreas, yağ doku ve

gastrointestinal sistemde bulunur. İnsan glukagon reseptörünün yapısı, GLP-1 reseptörü ile benzerlik gösterir. Glukagon reseptöre bağlandığında adenilat siklaz ve fosfolipaz C aktive olur. Hücre içi cAMP ve kalsiyum miktarı artar. Bu maddeler sekonder mesajcı olarak protein kinaz A yolağını aktive eder (10-12).

Glukagon sekresyonu dolaşımdaki besinler, hormonlar (otokrin, parakrin ve endokrin bileşenler) ve nöronal iletiler ile düzenlenir. Tüm bu faktörler aslında birbirini tamamlayıcı etki gösterir. Glukagonun en potent regülatörü dolaşımdaki glukoz düzeyidir. Direk a-hücrelerini uyarak glukagon salgısını artırır. Aminoasitler ise glukagon salgısını uyarır (13).

Parakrin etki ise komşulukta bulunan insülin salgılayan b hücreleri ve somatostatatin salgılayan delta hücreleri tarafından düzenlenir. Beta hücrelerinden salgılanan insülin glukagon salgısı üzerine majör inhibitör etki gösterir. Tersine adacıklardaki insülin konsantrasyonunun düşmesi a-hücrelerinden glukagon salgılanmasına izin verir. Bu mekanizmanın bozulması diyabet patofizyolojisinde, özellikle tip 2 diyabette, ana faktördür. Alfa hücrelerinin glukoz homeostazındaki rolünün anlaşılması ile a ve b hücreleri arasındaki iletişimin b-hücre fonksiyonel kapasitesi için de önemli olduğu gösterilmiştir (14,15).

Pankreasdan salgılanan diğer adacık peptitleri de glukagon sekresyonunu düzenleyebilir. Gıda alımına yanıt olarak b hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan adacık amiloid polipeptit (IAPP) (amylin), özellikle postprandiyal dönemde pankreatik glukagon salgısını azaltır. IAPP'den derive analoglar (pramlintid) tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde tedavide kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Benzer olarak, pankreatik polipeptit (PYY), a hücrelerinden glukagon salgısını inhibe eder. Pankreas alfa hücrelerinin de GLP-1 sentezleyip sekrete ettiği düşünülmektedir ve böylece glukagon salgısı adacık

içinde regüle edilebilir. Ekstra-pankreatik hormonlar (bağırsak kaynaklı GLP-1 ve GIP) ve otonom sinir sistemi de glukagon salgısını düzenlemede önemlidir (9). Normal fizyolojide, dolaşımdaki glukagon konsantrasyonu pikomolar düzeydedir. Plazma glukoz düzeyinin 90 mg/dl olduğu açlıkta glukagon bazal seviyede (<20 pmol/l) salgılanır. Egzersiz ya da hipoglisemi halinde bazal düzeyin 3-4 kat üzerine çıkar (16). Glukagon dolaşımdan karaciğer ve böbrekler tarafından temizlenir. Glukagonun yıkımı esas olarak reseptör-aracılı endositoz ve dipeptid peptidaz 4 (DPP4) enzimi aracılığıyla proteoliz ile sağlanır. Dolaşımdaki yarı ömrü 4-7 dakikadır (17).

Glukagonun fizyolojik etkileri

Glukagon hepatik glikojenoliz ve glikoneogenezi artırarak hepatik glikoz çıkışı artırırken, dolaşımda plazma glukoz düzeyinin artışı glukagon salgısını inhibe eder. Glukagon hepatik aminoasit transportu ve ürejenezi uyarır. Dolaşımda azalan aminoasit düzeyi glukagon salgısını baskılar. Glukagon hepatik b-oksidasyonu artırır, lipogenezi baskılar ve dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarını düşürür. Karbonhidrat dışı enerji kaynaklarının (lipid ve keton cisimcikler) üretimini uyararak enerji kaynağının kısıtlı olduğu (açlık) ya da enerji ihtiyacının arttığı durumlarda (egzersiz ya da soğuk maruziyeti) stabil enerji homeostazı sağlar.

Tip 2 diyabet ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik hastalıklarda, hepatik steatoz karaciğerde lipid ve aminoasit döngüsünde glukagon etkisine karşı direnç gelişmesine neden olur. Ancak, glukoz metabolizması üzerinde bu direnç görülmez. Aminoasitler glukagon direnci nedeniyle üre siklusuna giremeyince dolaşımdaki aminoasit miktarı artar. Ek olarak hepatik steatoz hepatik aminoasit transporter ekspresyonunu azaltır. Dolaşımdaki artmış aminoasitler pankreas a

hücrelerini uyarak hem a hücre hiperplazisine hem de hiperglukagonemiye neden olur. Bu glukagon direnci lipid metabolizmasını da etkiler. Beta oksidasyon azalır, lipogenez artar. Bu durum hepatik lipid deposunda artışa ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artışına neden olur.

Ratlarda glukagon enjeksiyonunun artmış oksijen tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda ise glukagon infüzyonu insülin düzeyleri düşüken, dinlenme sırasında enerji tüketimini artırır. Düşük insülin insanlarda glukagon ile indüklenen termogenez için ön koşuldur. Glukagonun enerji harcanması üzerine etkileri kompleksdir. Çalışmalar kahverengi yağ dokusunun ve semptatik sinir sisteminin etkilerini göstermektedir.

Glukagonun akut uygulanması gıda alımını ve açlığı azaltır. Tersine, glukagon sinyalizasyonunun preprandiyal inhibisyonunun sıçanlarda gıda alımını uyardığı gösterilmiştir. Glukagon suprafizyolojik dozlarda uygulandığında GLP-1 reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek bu etkiyi gösterir. Glukagonun uyardığı doygunluk hissi hepatik metabolik değişiklikler ya da santral sinir sistemi üzerinden direk olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Glukagonun yüksek dozlarda infüzyonunun kalp hızını ve kardiyak kontraktiliteyi artırdığı da gösterilmiştir (9,18,19).

Diyabet ve glukagon

Diyabet patogenezinde bi-hormonal teori (rölatif/mutlak insülin eksikliği ile birlikte hiperglukagonemi) 1975 yılında Unger&Orci tarafından tanımlanmıştır. Normalde hiperglisemi halinde b-hücrelerinden insülin sekresyon artışı, a-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar. Hipoglisemide ise b-hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması, a-hücreleri tarafından algılanarak glukagon sekresyonu artırılır. Diyabetik durumda

ise b-hücrelerinden bozulmuş insülin sekresyonu ve a-hücrelerinde insülin direnci, glukagon düzeyinde anormal yükselmelere neden olur. Hipoglisemide ise b-hücrelerinden insülin sekresyonunun tam baskılanamaması ve a-hücre duyarlılığı ile yetersiz bir glukagon yanıtı ortaya çıkar (20).

Tip 2 diyabet ve glukagon

Tip 2 diyabetli hastalarda glukagon sekresyonunun bozulmuş regülasyonu hiperglisemiye önemli ölçüde katkıda bulunur. Spesifik olarak, tip 2 diyabette açlık sırasında yüksek glukagon seviyeleri ile karakterize edilirken, oral glukoz alımına yanıt olarak glukagonun baskılanması bozulur ve hatta paradoksal olarak yükselir. Hiperglukagoneminin arkasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ancak genellikle hipoinsülinemiye bağlı olarak insülinin a hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalması ve a hücreleri düzeyinde insülin direnci ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Açlık hiperglisemisinin şiddetini belirleyen bazal hepatik glukoz üretiminin hızıdır. Bu durum primer olarak glukoneogenezin artmış olması ile ilişkilidir. Hastalarda insülin eksikliği gelişmesi halinde insüline görece glukagon fazlalığı açlık hiperglisemisine önemli katkı sağlar. Plazma glukagonunun yeterli baskılanamaması, erken faz insülin salınımının bozulması ile endojen glukoz üretiminin yeterli baskılanamaması da postprandiyal hiperglisemiye neden olur. İlginç olarak, tip 2 diyabetli hastalarda oral glukozu hiperglukagonemik yanıt alınırken, IV glukoz uygulamaya normal glukagon supresyonunun gözlenmesi, diyabette gözlenen postprandiyal glukagon hipersekresyonunun ekstrapankreatik kaynaklı olabileceğini de düşündürmektedir (21,22).

Tip 1 diyabet ve glukagon

Tip 1 diyabette esas patofizyolojik me-

kanizma b hücre kitlesinde azalma ve insülin sekresyon eksikliğidir. Ancak, tip 1 dm de hipoglisemiye yetersiz bir glukagon yanıtı da vardır. Bu durum intrinsik bir pankreatik a hücre defektinin göstergesidir. Bu hastalarda düşen plazma glukozuna cevaben glukagon salgısının artmaması bir kontr-regülasyon bozukluğudur ve ciddi hipoglisemi riski oluşturur. Bu durum, insülin kullanan ve otonom nöropatisi olan hastalar için daha büyük bir problem yaratır (9,23).

Glukagonun kullanıldığı ya da hedeflendiği tedavi yaklaşımları

Glukagon hiperglisemik etkisi ile uzun yıllardır hipoglisemik koma yönetiminde kullanılmaktadır. Ayrıca, tip 2 diyabet patofizyolojisinde hiperglukagonemini belirlemek için çalışmalar glukagon salgısını ya da etkisini kısıtlayacak ilaçlar üzerine yoğunlaşmış ve glukagon reseptör antagonistleri, glukagon sekresyonunun inhibisyonu sağlayacak ajanlar ve son yıllarda da glukagon reseptörünü hedefleyen dual/triagonist ajanların geliştirilmesi yönünde hız kazanmıştır.

Glukagon ve hipoglisemi yönetimi: Sağlıklı kişilerde beta hücre sekresyonunu plazma glukozu 80 mg/dl'nin altına inince inhibe olur. Plazma glukozu <70 mg/dl olduğunda ise alfa hücrelerinden glukagon sekresyonu ve epinefrin sekresyonu aktive olur. Plazma glukozu <60-65 mg/dl olduğunda ise sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte kortizol ve büyüme hormonu salgısı artar. Tüm bu etkiler ile kişi hipoglisemiden korunmaya çalışılır. Ancak diyabetiklerde progresif b-hücre kaybına bağlı bu kontr-regülatuar yanıt bozulmuştur. Hipoglisemi ile insülin salgısının inhibisyonu aslında glukagon salgılanması için bir parakrin sinyal yaratır. Sonuç olarak, tip 1 ve ilerlemiş tip 2 diyabetik hastalar progresif hipoglisemiden korunmak ve normoglisemiyi sağlamak için katekolamin yanıtına güvenmek durumunda kalır. Zamanla

bu yanıt da bozulur ve diyabetli hastalar ciddi hipoglisemi riskine maruz kalırlar (24). Glukagon, hiperglisemik etki ile ilk olarak ciddi hipogliseminin tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Subkutan ya da intramusküler glukagon enjeksiyonu özellikle tip 1 diyabet ve hipoglisemik koma gibi hipoglisemik acillerde etkin bir tedavidir. Aköz solüsyonlarda stabil olmaması nedeniyle uzun süre boyunca toz ve çözücü içeren kitlerin kullanımı devam etmiştir. Stabilize, sıvı, kullanıma hazır glukagon formülasyonunun geliştirilmesi ise glukagon enjeksiyonlarını kolaylaştırmıştır. Bu formülasyonların stabilitesinin yüksek olması bihormonal pompa uygulamasında kullanılabilmesine imkân vermiştir. Son yıllarda geliştirilen intranazal glukagon ise etkin, güvenilir ve kolay uygulanabilir olmaları ile özellikle tip 1 diyabetlilerde hipoglisemik acillerde kullanışlı olmuştur.

Orijinal glukagon acil durum kiti liyofilize formda insan glukagonu ve kullanımdan hemen önce çözüleceği bir asidik çözücü solüsyon içermektedir. Her kitle 1 mg steril glukagon tozu içeren bir flakon ve 1 ml asidik çözücü içeren bir şırınga vardır. Ciddi hipoglisemide hastaya uygulamadan hemen önce yanında kişi tarafından birleştirilmesi gerekir. Bu durum ilacın başarısını kısıtlamaktadır. Bu kısıtlamanın ortadan kaldırılması amacıyla yeni glukagon ürünleri geliştirilmiştir. Bunlardan ilki nasal glukagondur. 2019 yılında FDA onayı alan intranazal glukagon 3 mg toz halinde bulunan tek kullanımlık rekombinant insan hormonudur. Stabil sıvı glukagon olan Gvoke hypopen ise tek kullanımlık subkutan uygulanan 1 mg glukagon içeren hazır kalem şeklinde bulunmaktadır. Dasiglukagon ise 29 aminoasitli bir glukagon analogudur. Bu molekülün stabilitesi sulu solüsyon içinde fibril oluşturma yeteneği azaltılarak sağlanmıştır. Hazır otoenjektör ve önceden doldurulmuş hazır enjektör şeklinde bulunur ve 2021 yılında FDA onayı almıştır (9,25).

Glukagon reseptör antagonistleri: Diyabetin aslında bihormonal bir hastalık olduğu ve hiperglukagoneminin bu patofizyolojik süreçte önemli bir faktör olduğunun gösterilmesi ile çalışmalar glukagonun etkisini baskılamaya yönelmiştir. Bunun için öncelikle 1970'lerden itibaren glukagon reseptör antagonistleri geliştirilmeye başlanmıştır. Glukagon sinyalizasyonunu reseptör düzeyinde inhibe ederek antihiperglisemik etkinlik sağlamak için küçük molekül antagonistleri, insan glukagon reseptörüne karşı monoklonal antikolar veya reseptör ekspresyonunu azaltan antisens oligonükleotidler geliştirilmiştir. Küçük molekül glukagon reseptör antagonistleri ile tip 2 diyabetik hastalarda 24 haftaya kadar uygulanan tedavilere ait çalışmalar bu ajanların açlık, postprandiyal glukoz ve HbA1c düzeylerini, anlamlı hipoglisemiye yol açmadan önemli düzeyde azalttıklarını göstermiştir. Ancak, çalışmalarda bu ajanların hastalarda geri dönüşlü LDL-kolesterol ve serum hepatik aminotransferaz düzeylerinde artışlara, sistolik /diyastolik kan basıncında orta-hafif düzeyli yükselmelere neden olduğu da belirlenmiştir. Bu nedenle hiçbir selektif glukagon reseptör antagonisti diyabet tedavisinde yer bulamıştır (9, 19).

Glukagon sekresyonunu inhibe eden GLP-1 temelli tedaviler: GLP-1 glukagon sekresyonunu inhibe eder, insülin sekresyonunun uyarır. Bu açıdan DPP4-inhibitörleri hiperglisemide GLP-1 etkisi ile glukagonu baskımlarken, hipoglisemide GIP üzerinden etki göstererek glukagonu artırır. GLP-1 reseptör analogları ise hem açlık hem de postprandiyal süreçte glukagonu baskımlar.

Dual GIP-GLP-1 reseptör agonistleri: Sağlıklı kişilerde GIP infüzyonu normoglisemi ve hiperglisemi halinde glukagon salgısını baskımlarken, hipoglisemi halinde glukagon salgısını uyarır. Ancak tip 2 diyabetik hastalarda bu yanıt görülmez. GLP-1 ve GIP birlikte kullanımı, fizyolo-

jik olarak birbirini tamamlayıcı ve sinerjistik etki gösterir. GIP ve GLP-1'in birlikte kullanımı ile ilk faz insülin salgılanmasını artarken glukagon salgısını baskımlar. Vücut ağırlığı, gıda alımı, HbA1c ve lipid düzeylerinde sadece GLP-1 RA'ne göre dual GIP-GLP-1 reseptör agonistleri ile daha fazla azalma sağlandı gösterilmiştir. Bu açıdan obezite ve diyabet tedavisinde etkin tedavi seçeneği olabilir. Tirzepatide; GIP ve GLP-1 reseptörlerine dual agonizm gösteren bir moleküldür. Erişkin tip 2 diyabetiklerde diyet ve egzersize ek olarak glisemik kontrol için Mayıs 2022'de FDA onayı almıştır (9,26).

Glukagon reseptörünü hedefleyen dual/triagonistler: Koagonistler, glukagon reseptör aktivitesi ve GLP-1 reseptör aktivitesi olan ajanlardır. Glukagon ve GLP-1, insülin sekresyonunu artırıcı etki ile glisemik kontrol sağlar. Glukagonun enerji harcanmasını, termogenezi ve lipolizi artırıcı etkisi ile kilo kaybı sağlamada etkindir. Bu kombinasyon ile glukagona bağlı gelişen hiperglisemik etkinin de GLP-1 reseptör agonistleri ile baskılanması hedeflenmektedir. Ancak GLP-1 aktivitesine göre optimal glukagon aktivitesinin de olması gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Pemvidutide (ALT-801), NN1177, BI456906, Cotadutide bu grupta geliştirilen ve çalışmaları devam eden, diyabet, obezite ve NASH tedavisinde kullanılması planlanan ajanlardır.

Triagonistler ise glukagon reseptör aktivitesi, GLP-1 reseptör aktivitesi ve GIP reseptör aktivitesi içeren ajanlardır. GIP reseptör aktivitesi ile glukagonun hiperglisemik etkilerine karşı sinerjistik etki gösteren ikinci bir mekanizma sağlanırlar. Diyet ile indüklenen obez sıçanlarda, triagonistler ile kilo kaybı ve glukoz düzeyleri üzerine liraglutid ve GIP/ GLP-1 ko-agonistlere göre daha fazla yarar sağlanmıştır. Triagonistler ile hepatik yağ miktarında ve hepatositlerde gözlenen vakuolizasyonda ko-agonist-

lere göre daha fazla düzelme sağlandığı saptanmıştır. Retatritude (LY3437943), SAR4412255, HM15211 tip 2 DM, obezite ve NAFLD/NASH tedavisinde ümit veren ajanlardır (9,27)

Keşiflerinden 100 yıl geçse de, glukagonun fizyolojik ve metabolik hastalıklardaki patofizyolojik rolü son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, glukagon anti-insülin, anti-hipoglisemik bir ajandan öteye giderek, geniş kapsamlı bir metabolik regülatör konumuna evrilmiştir.

Kaynaklar

1. Lefebvre PJ. Early milestones in glucagon research. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(suppl 1):1-4
2. Murlin JR, Clough HD, Gibbs CBF, Stokes AM. Aqueous extracts of the pancreas. I. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J Biol Chem* 1923;56:253-96
3. Bromer WW. Chemical characteristics of glucagon. In: Lefebvre PJ, ed. *Glucagon I*. Berlin: Springer, 1983: 1-21.
4. Staub A, Sinn L, Behrens OK. Purification and crystallization of glucagon. *J Biol Chem* 1955; 214: 619-32
5. Staub A, Behrens OK. The amino acid sequence of glucagon. *Diabetes* 1957; 6: 234-38.
6. Sutherland EW, de Duve C. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem* 1948; 175: 663-74.
7. Unger RH, Eisentraut AM, McCALL MS, Keller S, Lanz HC, Madison LL. Glucagon antibodies and their use for immunassay for glucagon. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 102: 621-23.
8. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7224-27.
9. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:129-38
10. De Meyts P, Lefebvre PJ. Pancreatic hormones. In: Litvak G, ed. *Hormonal signaling in biology and medicine*. Oxford: Elsevier, 2020: 383-423
11. Blubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G-protein coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1 and GLP-2 receptors. *Receptor Channels* 2002;8:179-88
12. Sutherland EW. Studies on the mechanism of hormone action. *Science* 1972;177:401-08
13. Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Knop FK. Glucagon and amino acids are linked in a mutual feedback cycle: the liver- α -cell axis. *Diabetes* 2017; 66: 235-40.
14. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, Richardson CC, Robinson Ca, Low MJ, Christie MR, Persaud SJ, Jones PM. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a prairie regulator of islet function. *Diabetes* 2009; 58: 403-11.
15. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 16009-12
16. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiological Reviews* 2017;97(2):721-766
17. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev.* 2015 Apr;95(2):513-48
18. Caruso I, Marrano N, Biondi G, Genchi VA, D'Orta R, Sorice GP, Perrini S, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgini F. Glucagon in type 2 diabetes: Friend or foe? *Diabetes metab Res Rev* 2023;39:e3609
19. Holst JJ. 100 years. Important, but still enigmatic. 2023;161:170942
20. Kawamori D, Sasaki S. Newly discovered knowledge pertaining to glucagon and its clinical applications. *J Diabetes Investig* 2023 ;14<:829-837
21. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95
22. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007;28:253-83
23. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence

- for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science* 1973;182:171-73
24. Muneer M. Hypoglycemia. *Adv Exp Med Biol* 2021;1307:43-69.
 25. Story LH, Wilson LM. New developments in glucagon treatment for hypoglycemia: *Drugs* 2022;82:1179-91
 26. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Prato SD, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/Glp-1 receptor agonist tirzepatide. A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022;65:1251-61
 27. Coskun T, Urva S, Roell WC, LY3437943, a novel triple glucagon, GIP and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: rom discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab* 2022;34:1234-1247.e9

EKTOPIK YAĞLANMA VE METABOLİK ETKİLERİ -KALP-

Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU
Ankara Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Klasik yağ dokusu birikimlerinin dışında yer alan yağ dokusu ektopik yağ olarak tanımlanır. Epikardiyal yağ, miyokard ile visseral perikard arasında bulunur. Epikardiyal yağın bazı kardiyoprotektif özellikleri olmasına rağmen kardiyotoksik etkileri de vardır. Aynı zamanda, kalbin enerji kaynağı ve termoregülatör sistemi olarak görev yapan biyolojik olarak aktif bir endokrin organdır. Disfonksiyonel epikardiyal yağ dokusu, parakrin ve/veya vazokrin yollar yoluyla proinflatuar ve profibrotik sitokinler üretir. Koroner arterlerle olan anatomik ilişkisi ve depo alanı olması nedeniyle epikardiyal yağ dokusunun fonksiyon bozukluğu ve kalınlaşması, koroner ateroskleroz, koroner arter plakları, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler olayların gelişmesine ve ilerlemesine neden olur. Sağlıklı yaşam tarzı, aerobik ve anaerobik fiziksel aktivite, bariatrik cerrahi ve farmakolojik müdahaleler, disfonksiyonel yağ dokusu kalınlığını azaltmada kullanılan tedavi seçenekleridir.

ABSTRACT

Adipose tissue located outside of classical adipose tissue deposits is defined as ectopic fat. Epicardial fat is located between myocardium and visceral pericardium. Although epicardial fat has some cardioprotective properties, it also has cardiotoxic effects. Epicardial fat tissue is a biologically active endocrine organ serves as an energy source and thermoregulator system of heart. Dysfunctional epicardial fat exhibits proinflammatory and profibrotic cytokines via paracrine and/or vasocrine pathways. Due to the anatomic relation with coronary arteries and being a storage tissue, dysfunctional and thicker epicardial adipose tissue give rise to development and progression of coronary atherosclerosis, coronary artery plaques, heart failure and atrial fibrillation. A healthy lifestyle, aerobic and anaerobic physical activity, bariatric surgery, and pharmacological interventions are treatment options of dysfunctional epicardial adipose tissue.

Kalpdeki ektopik yağ dokusunda meydana gelen metabolik değişimlerin; koroner damarlar ve kardiyomiyositler gibi çevre dokularla etkileşimi, ateroskleroz ve miyokard hastalıklarındaki önemi giderek merak uyandırmaya başlamıştır.

Kalp yapısal olarak perikardiyal ve epikardiyal yağ dokusu (EYD) içermektedir. EYD hem koroner arterler hem de miyokardın kendisi ile direk temas içerisindedir. Kalbin çevresinde homojen olmayan bir dağılım göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusu, miyokardiyum ile visseral perikardiyum arasında lokalizedir ve ge-

nellikle kalbin bazal ve apeks kısmında, atriyoventriküler ve interventriküler olukta, koroner arterlerin çevresinde bulunur. Miyokard içine de uzanabilmektedir. Miyokard ile epikardiyal yağ dokusu arasında fasya yoktur ve epikardiyal yağ dokusu koroner arterler tarafından beslenmektedir. Perikardiyal yağ dokusu ise visseral perikardiyum dışındadır, parietal perikardiyumun eksternal yüzündedir ve koroner dışı arterlerle beslenmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalıkları ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kalbin dış yüzünde, pariyetal

perikard dışında kalan ve tüm kalbi çevreleyen yağ dokusu perikardiyal yağ dokusu olarak tanımlanmakla beraber bazı kaynaklarda bu bölgenin tanımlaması için parakardiyal yağ tanımı kullanılmaktadır. Klinik olarak daha çok araştırılan yağ tabakası ise epikardiyal yağ tabakasıdır.

Epikardiyal yağ dokusunun oldukça önemli işlevleri bulunmaktadır. Epikardiyal adipositler kahverengi ve/veya bej adiposit metabolik fenotipine sahiptir, çapları küçük olan preadipositler fazladır, mitokondriden zengindir. Yüksek mitokondri sayısına sahip olduğundan termogenez yapma kabiliyeti bulunmaktadır. Bu sayede miyokard içindeki enzim sistemleri ve diğer proteinlerin vücut ısısı tarafından etkilenmeden optimal şartlarda çalışmasına olanak vermektedir. Normal şartlar altında epikardiyal yağ dokusundan salgılanan vazoaaktif aminler (adiponektin, adrenomedüllin) miyokardın doğru perfüzyonunun yapılabilmesi için gereklidir. Bunlara ilaveten epikardiyal yağ dokusu hem sinir ileti sistemi hem de koroner arterler etrafında mekanik destek görevi görmektedir (1).

Epikardiyal yağ dokusu ekokardiyografik olarak görüntülenebilmekte olup viseral adipozitenin bir göstergesidir. Obezite ve insülin direnci temelinde, viseral yağ dokusundaki artış ve endotel disfonksiyonu yer almaktadır. Viseral yağ dokusundaki artışla epikardiyal yağ dokusundaki artış birbirine paraleldir. Obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, vasküler hasar gibi patolojik durumlarda epikardiyal yağ dokusu pro-inflamatuar ve pro-fibrotik fenotipe kaymaktadır. Sonuç olarak adiposit hipertrofisi, trigliserid depolanmasında azalma, lipoliz artışı ve inflamasyon süreci başlamaktadır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının abdominal yağ dokusu ile ilişkili olduğu ve özellikle obez bireylerde artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bozulmuş açlık glukozu, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenleri ile epikardiyal yağ dokusu ilişkisi gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu

aterosklerotik plak gelişiminde önemlidir, parakrin bir organ gibi çalışarak aterom kalsifikasyonu ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır (1-2).

Miyositler enerji kaynağı olarak yağ asitlerini tercih ederler. Bilindiği üzere insülin direnci varlığında, dolaşımda serbest yağ asitleri artmaktadır. Koroner arterler aracılığı ile epikardiyal yağ dokusu ve miyositler fazla miktarda serbest yağ asidine maruz kalırlar. Serbest yağ asitlerinin metabolizması sonucu mitokondriyal disfonksiyon gelişebilmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon serbest oksijen radikallerinin hücre içinde birikmesine ve hücre hasarına neden olur. Gereğinden fazla miktarda yağ asidi metabolizması sonucunda, hücrede toksik yağ asidi ara metabolitleri (di-asilgliserol ve seramid vb) birikir. Epikardiyal yağ dokusunda oluşan serbest yağ asidi toksisitesi, adipokinlerin karakterini değiştirir. Adipokinlerin kardiyoproteksiyon özelliğini azaltarak aterosklerotik özellik kazanmasına neden olur (3).

Epikardiyal yağ dokusu volümü ile ateroskleroz arasında pozitif korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu volümü aynı zamanda koroner kalsiyum skoru ile de koreledir. 2017 yılında iki meta-analiz yayınlanmıştır. Yayınlanan bu meta-analizler, epikardiyal yağ dokusu ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymuştur. Koroner arter hastalığı tanımından bağımsız olarak (obstrüktif, önemli koroner darlık, koroner arter kalsifikasyonu, miyokardiyal iskemi) riskin artmış olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca birçok çalışmada da plak özellikleri ile epikardiyal yağ dokusunun ilişkisi gösterilmiştir (nekroz fazlalığı, artmış endoluminal stenoz, kalsifikasyon varlığı vb) (5). Epikardiyal yağ dokusunun hacminin yanında yayılımı da kardiyovasküler hastalıklar açısından önemlidir. Çalışmalarda disfonksiyonel epikardiyal yağ dokusunun majör advers kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü,

anstabıl anjına, intrastent restenoz vb) açısından belirleyici olduğu gösterilmiştir.

EYD artışı, hem miyokardiyal yağlanmaya yol açarak hem de miyokardiyal dokuda yarattığı mekanik etkiyle, miyokardiyal disfonksiyona neden olmaktadır. Yol açtığı ventriküler hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve değışen hemodinami ile kalp yetmezliği semptom ve bulguları presipite olmaktadır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu konjestif kalp yetmezliğinde epidardiyal yağ dokusunun arttığı gösterilmiştir (6). Özellikle sol atriyum posteriorundaki adipoz dokunun, yapısal ve elektriksel yeniden düzenlenmeye yol açarak, atriyal fibrilasyona zemin hazırladığı gösterilmiştir. Atriyal kardiyomiositlerdeki adipoz infiltrasyonu hücreler arası iletişimi bozarak sol atriyum posteriorundaki voltajı düşürmekte ve p dalga anormalliklerine yol açmaktadır (7).

Epikardiyal yağ dokusunun Tip 2 Diabetes Mellitus ile olan ilişkisi de araştırılmıştır. Diyabetli bireylerde bu doku daha kalın olup vücut kitle indeksi (VKİ), viseral adipozite ve bel çevresi ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Obezite ve diyabet, miyokardiyal yağ birikimini artırmaktadır. Hayvan çalışmaları sonuçlarına benzer şekilde, hem diyabetik olmayan obez hem de tip 2 diyabetli bireylerde, zayıf bireylere göre miyokardiyal yağ asidi alımı ve oksidasyonu artmıştır.

Tip 2 diyabetik bireylerde görülen miyokardiyal trigliserid birikiminin; yaş, VKİ, kalp hızı ve viseral yağ birikiminden bağımsız olarak bozulmuş sol ventrikül diastolik disfonksiyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. EYD kalınlığı, VKİ'den bağımsız olarak sol ventrikül kütlesi ile uyumludur. Epikardiyal yağ dokusunun miktarı, metabolik durum ya da kardiyovasküler hastalık mevcudiyetinden bağımsız olarak, miyokardiyal fibrozis ve sol ventrikül diastolik fonksiyonları ile ilişkilidir (8-10).

Epikardiyal yağ kalınlığının değeri-

lmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerdir. Ekokardiyografi genellikle ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Epikardiyal yağ, kalp çevresinde homojen olmayan bir dağılım gösterir. Kalbin bazal ve apeks kısımlarında, atriyal ventriküler olukta, koroner arterlerin çevrelerinde yoğunlaşır. Sağ ventrikül çevresinde, sol ventriküle göre, daha kalındır. EKO da, parasternal uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak ölçüm önerilir. Bu ölçüm tekniğinde normal değerin ne olduğu ise tartışmalıdır. Ucuz, kolay erişilebilir olması ve radyasyon içermemesi bu görüntüleme yönteminin avantajları iken deneyim gerektirmesi, ölçümün tek kesitten yapılması ve operatör bağımlı olması dezavantajları olarak sayılabilir (11). Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asemptomatik bireylerde normal değer 4.7 ± 1.5 mm saptanmıştır. Ancak genel yaklaşım ise 5 mm değerinin cut-off değeri olarak kabul edilmesidir (12).

EYD değeri değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) dir. Hem kontrastlı hem de kontrastsız görüntülemelerde EYD kalınlığı değerlendirilebilir. Ancak kontrastlı görüntülemelerde koroner damarların da değerlendirilmesi mümkündür. Kardiyak BT'nin avantajları; epikardiyal yağ tabakasının kuantifiye edilebilmesi (volumetrik olarak tüm yağ tabakasının hacmini hesaplayabilmesi), aynı görüntüleme yöntemi sırasında hem koroner kalsiyum skoru hesaplanabilmesi hem de koroner arterlerin görüntülenebilmesiyle kardiyovasküler risk hakkında direkt olarak bilgi vermesi ve tekrarlanabilir olmasıdır. Bununla birlikte görüntüleme sırasında hastanın radyasyon ve kontrasta maruz kalması, ekokardiyografiye kıyasla daha pahalı ve ulaşılabilirliğinin daha zor olması da kardiyak BT'nin dezavantajlarıdır. Kardiyak BT'de epikardiyal yağ tabakası, miyokard ve perikard arasında hipodens

bir alan olarak net olarak görüntülenebilir. Bu yöntem ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı değerinde normal ve patolojik aralık net olmamakla beraber Spearman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 125 ml üstündeki değerlerin kardiyak patolojinin bir belirteci olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır (13).

Diğer görüntüleme aracı Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Kardiyak MR, radyasyon içermez, epikardiyal yağ dokusunun görüntülenebilmesi ve kantitatif edilebilmesi için Gadolinium benzeri kontrast madde kullanımı gerektirmez ve gerektiğinde tekrarlanabilir.

Kardiyak MR'da sine sekanslar kullanılır. Ve bu sekansta hiperintens açık gri bir bölge olarak kalp çevresinde miyokard ve visseral perikard arasında net olarak seçilebilir. Ancak pahalı olması, kolay erişilememesi, klostrofobi olanlarda kullanılamaması, çekim süresinin uzunluğu ve morbid obeziteli bireylerde kullanım kısıtlılığı bu yöntemin dezavantajlarıdır (14).

Diğer organ yağlanmalarında olduğu gibi kardiyak yağlanmanın tedavisinin temelinde sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yer almaktadır. Faydalı etkileri kanıtlanmış en iyi tedavi yönteminin yaşam tarzı ile beraber kilo verilmesi ve ideal kiloya ulaşılmasıdır. Hem tip 2 diyabetik hastalar hem de sağlıklı bireylerde lipolizin farmakolojik baskılanması ile serbest yağ asidi yükü mutlaka engellenmelidir. Bu sağlanmadığında uygulanan kısa süreli kalori kısıtlamaları; serbest yağ asidi düzeylerinde artmaya, miyokardiyal trigliserid depolanmasına ve sol ventrikül fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; obez veya tip 2 diyabetik hastalarda 6-16 hafta gibi uzun süreli çok düşük kalorili diyetle; miyokardiyal trigliserid içeriğinde azalma, vücut kitle indeksi ve kan basıncında düzelmeye ve bunların ötesinde diastolik fonksiyonlarda önemli düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir (15). Obez erkeklerde düşük kalorili diyet ve aerobik egzersiz ile

epikardiyal yağ kalınlığında azalma, sol ventrikül kütlelerinde ve diastolik fonksiyonlarda düzelmeye izlenmiştir. Kilo verme ile epikardiyal yağ depolanması çok hızlı şekilde azalırken, intramiyosellüler yağ dokusunda aynı hızda azalma saptanmamıştır (16). Bariyatrik cerrahi sonrası sağlanan kilo kaybı ile oluşan EYD'da azalmanın azalmış kardiyak hastalık riskiyle korele olduğu gösterilmiştir (17).

Farmakolojik ajanlar değerlendirildiğinde; yapılan çalışmalar epikardiyal yağlanmanın, glitazonlar, GLP-1 agonistleri, SGLT-2 inhibitörleri, DPP4 inhibitörleri ve statinlerle azaldığı buna karşılık metformine yanıt vermediğini göstermiştir. Statinlerin epikardiyal yağlanma üzerine etkisi GLP-1 agonistleri ve SGLT-2 inhibitörlerine göre daha sınırlıdır.

Yapılan küçük çaplı hayvan ve insan çalışmaları glitazonların epikardiyal yağlanmayı azalttığını, diastolik disfonksiyon başta olmak üzere kardiyak fonksiyonları düzelttiğini göstermiştir. Öte yandan glitazonların, su ve tuz tutucu etkileri nedeniyle, kalp yetmezliğinin hiçbir evresinde kullanılmaması önerilmektedir (18,19). Yapılan çalışmalarda, GLP-1 agonistleri ve SGLT 2 inhibitörlerinin; kilo kaybı, glikemik düzelmeye ve lipid düzeylerinin kontrolünü sağlayarak epikardiyal yağ dokusu hacmini azalttıkları gösterilmiştir (20).

Kardiyak yağlanmanın patofizyolojisine yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Termogenezi artıran $\beta 3$ agonistleri (mirabegron gibi) ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe eden oxfenisin, etomoxir, trimetazidin gibi ajanlar ile küçük çaplı az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu ajanların olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber klinik kullanımları için daha fazla kanıt gereksinim bulunmaktadır (21,22).

Sonuç olarak; literatür verileri değerlendirildiğinde epikardiyal yağlanmaya yönelik klinik kullanım onayı almış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Etkinliği kanıtlanmış en geçerli tedavi yöntemi yaşam

tarzı değişikliği ve kilo kaybıdır.

Kaynaklar

1. A.M Ansaldo, F. Montecucco, A. Sahebkar, F. Dallegri, F. Carbone. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*. 2019;278: 254–260.
2. Luna M, Urrutia A, Alarcon G et al. Adipose Tissue in Metabolic Syndrome: Onset and Progression of Atherosclerosis. *Archives of Medical Research*. 2015 Jul;46(5): 392-407.
3. Mukherjee AG, Renu K, Gopalakrishnan AV, Jayaraj R, Dey A, Vellingiri B, Ganesan R. Epicardial adipose tissue and cardiac lipotoxicity: A review. *Life Sciences*. 2023;328:121913.
4. N. Nerlekar, A.J. Brown, R.G. Muthalaly, A. Talman, T. Hettige, J.D. Cameron, et al. Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(8):e006379.
5. J. Mancio, D. Azevedo, F. Saraiva, A.I. Azevedo, G. Pires-Morais, A. Leite-Moreira, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 May1;19(5):490-497.
6. M.J. Bakkum, I Danad, M.A Romjin, et al. The impact of obesity on the relationship between epicardial adipose tissue, left ventricular mass and coronary microvascular function. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015 Sep;42(10): 1562–1573.
7. T. Zghaib, E.G. Ipek, S. Zahid, M.A. Balouch, S. Misra, H. Ashikaga, et al. Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: electrophysiologic substrates for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13: 2333–2339.
8. S. Baldasseroni, A. Pratesi, F. Orso, C. Di Serio, A. Foschini, A.G. Marella, et al. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in patients with coronary artery disease with or without left ventricular dysfunction, *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2013;80:170–176.
9. C.H. Lau, S. Muniandy, Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study, *Cardiovasc. Diabetol*. 2011;10: 8.
10. T.D. Wang, W.J. Lee, F.Y. Shih, C.H. Huang, Y.C. Chang, W.J. Chen, et al., Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94: 662–669.
11. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol*. 2015; 15: 416–9.
12. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emami U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 339–45.
13. Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, Krauzinski AW, Herbert TL, De Cecco CN, et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. *Eur Radiol*. 2015; 25: 3372–81.
14. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Ho SY, Faletta FF. The Intrusive Nature of Epicardial Adipose Tissue as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Echogr*. 2019 Apr-Jun; 29(2): 45–51.
15. Hammer S., Snel M., Lamb H.J., et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: pp. 1006-1012.
16. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Mada S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* 2009;106:5-11.
17. Tokhi B, Humphrey T, Harris E, Castillo A, Makaryus A, Zeltser R. Effects of bariatric surgery on epicardial fat pat remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 1597
18. Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with

- well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;19:2069-2077.
19. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2011;34:730-733.
 20. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021 Aug 20;10(8):2150. doi: 10.3390/cells10082150.
 21. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. Browning the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1; 228: 265–274. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
 22. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JGF, Maggioni A, Fonarow GC, Abel D, Campia U, Gheorghiade M. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb; 14(2): 120–129. doi: 10.1093/eurjhf/hfr173.

DİYABETİK BİREYLERDE ATEROSKLEROZ RİSKİNİ AZALTMA (GÜNCELLEME) KAN BASINCI KONTROL HEDEFLERİ

Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKH)—koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), periferik arter hastalık (PAH) içermekte ve diyabetli bireylerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 diyabet (T2DM) kendisi bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte, sıklıkla birlikte olan hipertansiyon ve dislipidemi gibi durumlar ASKH için iyi bilinen risk faktörleridir. Diyabetli hastalarda çok sayıda çalışma ile ASKH önleme veya yavaşlatmada kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının etkinliği gösterilmiştir. Birçok kardiyovasküler risk faktörü eşzamanlı olarak hedef alındığında daha büyük yararlar gözlenmektedir.

Diyabetin süresi, obezite/aşırı kilo, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, ailede prematür koroner hastalık öyküsü, kronik böbrek yetersizliği (KBY), albuminüri varlığı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. ASKH ve kalp yetersizliğinin önlenmesi ve takibinde kardiyovasküler risk faktörleri en az yılda bir sistematik olarak tüm diyabetli hastalarda değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon (HT)'a T1DM ve T2DM'li hastalarda sık rastlanmaktadır, ASKH ve mikrovasküler komplikasyonlar için temel risk faktörüdür. Birçok çalışmada antihipertansif tedavi ile ASKH olaylar, kalp yetersizliği ve mikrovasküler komplikasyonların azaltıldığı gösterilmiştir. Kan basıncı (KB) her rutin klinik ziyaret esnasında

eğitilmiş bir kişi tarafından ölçülmeli ve genel popülasyon için belirlenmiş olan kılavuzlar takip edilmelidir. HT ≥ 2 farklı muayenede ≥ 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 80 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. KVH mevcut ve KB $\geq 180/110$ mmHg olan bireylere tek bir ziyarette HT tanısı konabilir. Kan basıncı ve nabızdaki postural değişiklikler aynı zamanda otomatik nöropatinin bir belirtisi olabilir ve kan basıncı hedeflerinde yeni düzenlemeler yapılması gerektiğini gösterebilir. Bu nedenle ortostatik KB ilk ziyarette kontrol edilmeli ve gerekli olduğunda tekrarlanmalıdır. Hastanın kendisi tarafından evde yaptığı ölçümler ve 24-saat ambulator KB takibi beyaz önlük HT, maskeli HT, ofis HT ve gerçek KB arasındaki farklılıkları ortaya koyabilir.

Diyabet ve hipertansiyonlu hastalarda KV risk, antihipertansif ilaçların potansiyel yan etkileri ve hasta tercihleri de dikkate alınarak ortak kararlar alınmalı ve KB hedefleri hastalara göre bireyselleştirilmelidir. KB sabit olarak $\geq 130/80$ mmHg yüksek seyrettiğinde antihipertansif tedavi planlanabilir. Tedavi altında KB hedefi güvenilir bir şekilde $<130/80$ mmHg ulaşılmasıdır.

KB hafif yüksek $>120/80$ mmHg olan bireylerde, endikasyon mevcut ise kilo kaybettiiren diyet, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-stili yeme modeli sodyum alımının kısıtlanması (<2300

mg/g), meyve-sebze tüketimi ile birlikte potasyum alımının artırılması (8-10 kez/gün), düşük yağ içerikli süt ürünleri (2-3 kez/gün), ılımlı düzeyde alkol tüketimi (erkeklerde >2, kadınlarda > 1 servis/günden fazla olmamalı), fiziksel aktivitenin artırılması (en az haftada 150 dak orta- yoğunlukta aerobik aktivite) gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile tedaviye başlanabilir.

Hastanede KB $\geq 130/80$ mmHg olduğu kanıtlanmış hastalarda önerilen KB hedefi olan $< 130/80$ mmHg'ya ulaşılması amacı ile farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. İlk tedavi ajanı olarak diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmış olan ilaç sınıflarından (ACEİ, ARB, tiazid-benzeri diüretikler veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri) herhangi biri kullanılabilir. KB $130/80$ ile $160/100$ mmHg arasında ise tek bir ilaç ile başlanabilir. KB $\geq 160/100$ mmHg olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine ek olarak diyabette kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmış olan 2 ilaç aynı anda veya kombine ilaç tek preparatta zamanında başlanmalı ve titre edilmelidir. Diyabet ve koroner arter hastalığı olan hastalarda ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Genellikle birkaç antihipertansif ilaç tedavide kullanılmakla birlikte, ACEİ ve ARB kombinasyonu ve ACEİ veya ARB'in direk renin inhibitörleri ile kombinasyonu kullanılmamalıdır.

KB'nın $< 130/80$ mmHg ulaşılması hedefi çeşitli randomize kontrollü çalışmanın sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) çalışmasında diyabetli hastaların çalışma dışı bırakılmış olması ile birlikte, sistolik KB'nın < 120 mmHg düşürülmesi yüksek-riskli hastalarda KV olayları %25 azaltmıştır. Yakın zamanda tamamlanmış olan Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (STEP) çalışmasında hastaların %20 diyabetli bireylerden oluşmaktadır, HT tedavisinin KB < 130 mmHg olacak şekilde he-

deflendiği hastalarda KV olaylar azalmış olarak bulunmuştur. (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial ACCORD BP) çalışması ise diyabetli hastalarda sistolik KB'nın < 120 mmHg hedeflenmesinin KV olay oranını azalttığı doğrulanmamıştır, ancak intensif kolda sekonder bir sonuç olan inme %41 azalmıştır. The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) çalışması ise perindopril/indapamid ile sistolik KB'nın ortalama 135 mmHg'ya ulaşıldığı hasta grubunda, 140 mmHg'ya ulaşılmış olan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında KV olayların azaldığını göstermiştir. Bu nedenle hipertansiyonu olan diyabetli bireylerde kan basıncı $< 130/80$ mmHg olarak hedeflenmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda yeterince veri olmaması ile birlikte, benzer bir kan basıncı $< 130/80$ mmHg hedefi önerilmektedir. Tedavi mutlaka bireysel olmalı, $< 120/80$ mmHg altındaki değerlerin istenmeyen olaylarla birlikte olması nedeni ile, daha düşük $< 120/80$ mmHg değerler önerilmemektedir.

Diyabet ve albumin-kreatinin oranı ≥ 300 mg/g kreatinin veya $30-299$ mg/g kreatinin olan hastalarda ACEİ veya ARB maksimum tolere edilen dozda hipertansiyon tedavisinde önerilmektedir. Bir grup tolere edilmez ise diğer gruba geçilebilir. ACEİ, ARB veya diüretik kullanan hastalarda serum kreatinin/glomeruler filtrasyon hızı ve serum potasyum düzeyleri yılda en az bir kez takip edilmelidir.

Yaşam tarzı değişikliği, diüretik ve farklı iki antihipertansif tedavi yeterli dozda alınmasına rağmen KB'nın $\geq 140/90$ mmHg seyretmesi rezistan hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. ACEİ, ARB, tiazid benzeri diüretik veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri almakta olan rezistan HT tanısı almış hastalara mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton ve eplerenon) eklenebilir. Bu grup ilaçlar aynı zamanda diyabetik nefropatili

hastalarda albuminüriyi azaltır.

Sonuç olarak kardiyovasküler hastalık diyabette en önde gelen ölüm nedenidir. Hasta merkezli yaklaşım ile hipertansiyon da dahil olmak üzere tüm risk faktörlerinin kanıtı dayalı bir şekilde eşzamanlı olarak kontrol altına alınması ile kardiyovasküler risk anlamlı bir şekilde azaltılabilir. Hastanın evde kendini takip etmesi antihipertansif tedaviye uyumu artıracak ve böylece kardiyovasküler riskin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R, Aroda, Raveendhara R, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S158–S190.
2. Joshua J, Prakash D, Tushar A, Aguila D, Deepak L. B et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement of the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e722–e759.
3. PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–e248
4. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
7. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013; 31:455–467; discussion 467–468.
8. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/ AHA recommendations. *JAMA* 2018;319:1319– 1320.
9. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e779–e806
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–520.
11. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.
12. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068
13. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–520.
14. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
15. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al.; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–1279.
16. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.

17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.;ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840

AFETLERDE DİYABET YÖNETİMİ

Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR

Ankara Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı-
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Afetler, büyük oranda insanların kontrolü dışında gerçekleşen, mal ve can kaybına neden olabilen, toplum üzerinde neden olduğu olumsuz etkilerin geçmesi için uzun süreler gerektiren olaylardır. Şiddetli soğuklar, kuraklık ve kıtlık yavaş gelişen doğal afetler iken seller, fırtına ve deprem ani gelişen doğal afetlere örneklerdir. Afetlerde sağlık hizmetlerinin sürdürülmesi etkilenen toplum için afet sonrası ihtiyaç duyulan en hayati unsurlardandır. Deprem sonrasında hastaneler kısmen yada tamamen iş göremez hale gelebilir, hastanelerin tahliyesi gerekebilir ve medikal ekipmanlar ve ilaçlar tahrip olabilir. Bu nedenle de her hastanenin afet ve acil durum planlarının yapılıp, personelin eğitilmesi gerekir. Böyle dönemlerde özellikle diyabet gibi kronik hastalığı olan duyarlı bireylerde komorbiditeler daha ağır seyretmektedir.

Yaşanan afetin ağırlığını; afet tipi, süresi, etkilenen alanın yapısı, insanların yaşanan afetle ilgili tecrübesi belirler. Afet sonrası en büyük problemler ise su, yiyecek, barınma gibi temel ihtiyaçlara erişimdeki kısıtlılıktır. Afet sonrası hastane ve eczanelerin kapalı olması gibi problemler, ilaç, gıda takviyesi ve medikal bakımda aksaklıklara neden olurken, sağlıklı yiyeceklere erişim ve fiziksel aktivite seçeneklerindeki kısıtlılıklar da diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde uzun dönemde ciddi problemlere yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar diyabeti olan bireylerde diyabet ve komorbiditelerin kısa ve uzun dönemde daha ağır seyrettiğini göstermiştir.

Afet dönemlerinde hipoglisemi ve hiperglisemi (özellikle tip 1 diyabetiklerde gelişen diyabetik ketoasidoz) gibi akut komplikasyonlar ve ayak enfeksiyonları nedeni ile acil servise başvuru ve hastane yatışlarında artış olduğu gösterilmiştir. Diyabet tedavisinde yaşanan aksaklıklar, içinde bulunulan stresli yaşam koşulları, yüksek kalorili, karbonhidrat içerikli diyetler hiperglisemiye yol açarken, yetersiz besin alımı, değişen fiziksel aktivite (uzamış zorlu çalışma ortamı) hipoglisemi gelişimine yol açmaktadır.

Japon Diyabet Derneği, 2011 depremi sonrası afet ve sonrasında diyabet hastalarının takibi için bir el kitabı yayınlamıştır, akut fazda (ilk bir hafta) ketoasidoz ve hipoglisemi gibi acil durumlara müdahale, subakut fazda ilaçların düzenlenmesi ve kronik fazda (2-3 aydan sonrası) rutin takibe geçiş ve diyabete ilişkin depresyon gibi sorunların takip ve tedavisini önermiştir. Japon Diyabet Derneğinin yayınladığı bu el kitabında, acil durumlarda kullanılmak üzere yiyecek, içecek su ve oral anti-diyabetikler ve insülin gibi ilaçların saklanması ve depolanması, bütün diyabetik hastaların eğitimi, Diyabet Koordinasyon Bilgi Merkezi kurulup, hastaların medikal bilgi ve kullandığı ilaçları buraya bildirmeleri için eğitilmesi, acil durumlarda bağlantı kurabilecekleri diyabetik hasta grupları ve diyabetik hasta grup ağı oluşturmaları önerilmektedir. Özellikle tip 1 diyabette insülin desteği, ultra-akut ve akut fazda hipoglisemi-hiperglisemi tedavisi, subakut ve kronik fazda ise hasta eğitimi ve komp-

likasyonların tedavisi gerekmektedir.

Deprem gibi doğal afet durumlarında diyabet tedavisinde bazı düzenlemeler önerilmektedir. Genel olarak önemli bir problemi olmayan tip 1 diyabetik hastalarda uzun etkili insulin tedavisi devam edilip, beslenmeye göre kısa etkili insülinlerin dozlarının planlanması önerilmektedir. İnsülin pompası kullanıyorsa insulin pompasının sağlam olduğundan ve ekipmanın stokta bulunduğundan emin olmak gerekmektedir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda; daha az hipoglisemi, daha az enjeksiyon, düzensiz beslenmeden daha az etkilenim ve insulin tedavisinde olduğu gibi doz ayarı yapılmasının gerekmemesi GLP-1 RA'lerinin avantajları arasında yer almaktadır. Ancak özellikle oral alımı iyi olmayan, bulantı kusması olan, genel durumu stabil olmayan hastalarda GLP-1 RA tedavisi kesilir. İnsulin sekretagolarının hipoglisemi riski nedeni ile hastanın diyetine göre doz azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Dehidratasyon riski, idrar yolu enfeksiyonu ve alt ekstremitte amputasyonu riski nedeni ile riskli hastalarda SGLT-2 inhibitörleri kesilir. İshal veya ateş ilişkili dehidratasyonu olan hastalarda laktik asidoz riski nedeni ile metformin tedavisi kesilir. Depremden etkilenmiş ve genel durumu orta veya ağır olan hastalarda temel tedavi insülinidir.

Özellikle ekstremiteler üzerinde ağırlığın neden olduğu devamlı kompresyon, ağır kas hasarı ve nekrozuna neden olur ve dekompresyon sağlanana kadar, nekrotik hücre kaynaklı potasyum, miyogloblin ve laktik asitin dolaşıma masif bir şekilde salınımı Crush sendromuna neden olur ki bu açıdan riskli diyabetik hastalarda da tek tedavi seçeneği insülinidir.

Eldeki mevcut insulin grubuna göre çeşitli insulin değişim şemaları önerilmiştir. Örneğin orta etkili insülinler, bir başka orta etkili insulin veya uzun etkili insulin analogu ile değiştirilecekse %20 doz azaltılması önerilmektedir. Regüler veya hızlı etkili karışım insülininden bir başka karışım

insuline geçilecekse yine %20 doz azaltımı önerilmektedir.

Afet sonrasındaki aylarda yapılan takiplerde de hastaların HbA1c değerlerinin yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Afetler sonrası yapılan takip çalışmalarında; düzenli sağlık kuruluşlarına ulaşabilenlerde, diyet planı yapılabilenlerde HbA1c düzeylerinin daha hedefte olduğu bulunmuştur. Afet sonrası depresyon ve posttravmatik stres bozukluğunun kan şekeri regülasyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve aynı zamanda yeni tanı diyabet sıklığını artırdığı saptanmıştır. Tanaka ve arkadaşları, açlık serum C-peptid düzeyi düşük diyabetik hastaların afet sonrası takibinde hem HbA1c düzeylerinin daha yüksek olduğunu hem de afet sonrası gelişecek komplikasyonlara daha açık olabileceklerini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak diyabet ve ilişkili komorbiditeler gibi kronik hastalıkları olan hastalar afet dönemlerinde; yiyecek ve temiz su yokluğu, aşırı sıcak veya soğuk hava maruziyeti, fiziksel veya mental stres, enfeksiyonlar gibi nedenlerle ciddi komplikasyonlara açık hastalardır. Afet planları içerisinde diyabet gibi kronik hastalık ilişkili ilaçların depolanması, yedeklenmesi oldukça önemlidir. Bu noktada kronik hastalıkların bölgedeki sıklığını ve ilaç tüketimini biliyor olmak acil durumda temel miktarını ve stoklama ihtiyacını belirlemek bakımından faydalı olacaktır. Hastaları eğitmek, diyabet eğitim broşürlerine deprem ve diğer afet durumları ile ilgili bilgiler de eklemek, acil durum çantasına son kullanma tarihleri kontrol edilerek diyabet ilişkili ilaçlarının da konulmasını sağlamak, hastalar için oldukça faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Bıçakçı N, Karakayalı O. Earthquakes and Medical Effects. *Anatolian Journal of Emergency Medicine* 2022;5(4):203-208.
2. Allweiss P. Diabetes and Disasters: Recent Studies and Resources for Preparedness.

- Current Diabetes Reports 19:131;2019.
3. Ryan B, Franklin R, Burkle F, al. Determining Key Influences on Patient Ability to Successfully Manage Noncommunicable Disease After Natural Disaster. *Prehospital and Disaster Medicine* 2019;34 (3): 241-250.
 4. Miller A, Arquilla B. Chronic diseases and natural hazards: impact of disasters on diabetic, renal and cardiac patients. *Prehospital Disast Med.* 2008; 23(2): 185-194, 2008.
 5. Mokdad A, Mensah G, Posner S, et al. When chronic conditions become acute: prevention and control of chronic diseases and adverse health outcomes during natural disasters. *Prev Chronic Dis Prev Chronic Dis.* 2, 2005.
 6. Satoh J, Yokono K, Ando R, et al. Diabetes Care Providers' Manual for Disaster Diabetes Care. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1118– 1142.
 7. Information for health care professionals insulin products switching guide switching between insulin products in disaster response settings. Original USA version of guide approved by the American Diabetes Association, the Endocrine Society and JDRF – Updated 2022.
 8. Tokumaru O, Fujita M, Nagai S, et al. Medical Problems and Concerns with Temporary Evacuation Shelters after Great Earthquake Disasters in Japan: A Systematic Review, *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 2021; 16: 1645-1652.
 9. Shui X, Zhao L, Li W, et al. Association between exposure to earthquake in early life and diabetes mellitus incidence in adulthood with the modification of lifestyles: Results from the Kailuan study. *Front. Pediatr.* 2022
 10. Şengül A, Özer E, Salman S, et al. Lessons Learnt from Influences of the Marmara Earthquake on Glycemic Control and Quality of Life in People with Type 1 Diabetes. *Endocrine Journal* 2004; 51(4): 407-414.
 11. Diyabet ve Doğal Afet Durumları. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022.
 12. Kundakçı B, Miroğlu A, Tekin M, et al. 6 February 2023, orthopedic experience in Kahramanmaraş earthquake and surgical decision in patients with crush syndrome. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2023) 18:537.
 13. Nishikawa Y, Fukuda Y, Tsubokura M, at al. Managing Type 2 Diabetes Mellitus through Periodical Hospital Visits in the Aftermath of the Great East Japan Earthquake Disaster: A Retrospective Case Series. *PLOS ONE*, 2015.
 14. Hirai H, Nagao M, Ohira T, et al. Psychological burden predicts new-onset diabetes in men: A longitudinal observational study in the Fukushima Health Management Survey after the Great East Japan earthquake. *Frontiers in Endocrinology*, 2022.
 15. Tanaka M, Imai J, Satoh M, et al. Glycemic Control in Diabetic Patients With Impaired Endogenous Insulin Secretory Capacity Is Vulnerable After a Natural Disaster: Study of Great East Japan Earthquake Diabetes Care 2014.

DIYABETİK BİREYLERDE ÖZOFAGUS MOTİLLİTE BOZUKLUKLARI, REFLÜ VE DİSPEPTİK ŞİKÂYETLERE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Gülhan AKBABA

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uluslararası Diyabet Federasyonu 2021 yılı verilerine göre tüm dünyada 537 milyon (20-79 yaş) diyabetik birey bulunmaktadır ve 2045 yılında bu sayının yaklaşık 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Diyabet hemen hemen her organı etkilemekte, diyabet süresi ve regülasyon durumu komplikasyon gelişiminde belirleyici olmaktadır. Uzun süreli diyabetli hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) semptomları %75'e varan oranda yaygın olarak görülmekte, ancak sıklıkla göz ardı edilmektedir (1, 2).

Diyabetik bireylerde özofagiya bozukluklara gastropareziden daha sık rastlanmaktadır. Özofagiya bozuklukların patogenezi çok faktörlü olup, en önemli faktörler hiperglisemi, otonom nöropati, özofagustaki biyomekanik ve duyuşal değişiklikler, presbiözofagus ve psikiyatrik komorbiditeler olarak sıralanabilir (3,4).

Akut hiperglisemi diyabeti olan ve olmayan bireylerde özofagus motor fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Akut hiperglisemi durumunda azalmış velocity, peristaltik dalgaların süresinde uzama gibi peristaltik dalga değişiklikleri görülebilmektedir. Ayrıca hiperglisemik durumda alt özofagiya sfinkter (LES) bazal basıncında 10 mmHg azalma bildirilmiştir. Hiperglisemi ilişkili özofagus disfonksiyonunun nedeni vagal parasempatik sistem disfonksiyonu ve kolinerjik aktivitede azalmadır (5).

Diyabetik otonom nöropati (DAN) otonom sinir sistemindeki sinir liflerinin hasarlanması sonucu meydana gelmektedir. Patofizyolojisinde diyabetik nöral mikroangiopati ve hipergliseminin nöronlar üzerinde yarat-

tığı oksidatif stres yer almaktadır. Hiperglisemi durumunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) artmakta ve nöronal hücrelerin yapısına zarar vermektedir. Özofagiya değişiklikler DAN'ın yaygınlığı ve şiddeti ile ilgili olabilir. Diyabetik bireylerde miyenterik pleksus parasempatik liflerinde lenfosit infiltrasyonu, aksonal demiyelinizasyon ve anormal şişme bildirilmiştir (6).

Asemptomatik 80 yaş üstü bireyler ve sağlıklı gençlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşlanma ile özofagiya klirenste azalma, peristaltik dalgalarda uzama ve hızlı kontraksiyonlarda artma meydana geldiği bildirilmiştir. Presbiözofagus olarak tanımlanan yaşlanma ilişkili özofagus değişiklikleri de diyabetik hastalarda görülen özofagiya bozuklukların patogenezinde etkili olmaktadır (7).

Diyabetik bireylerde yukarıda tanımlanan özofagus motilite değişiklikleri ve gastrik boşalmanın gecikmesi Gastroözofagiya Reflü Hastalığı (GERH) için yatkınlık yaratmaktadır. Diyabetik bireylerde en sık özofagiya semptom pirozis olup, sıklığı %25-41 arasında değişmektedir. Diğer semptomlar kardiyak olmayan göğüs ağrısı, rejürjitasyon, larenjit, bronkospazm, öksürük, disfaji ve odinofajidir (3,8). Özofajit riski otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda olmayanlara kıyasla artmıştır. Tip 2 diyabet obezite, GERH, sigara gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak Barret's özofagus riskini arttırmaktadır. Yapılan bir metaanalizde Tip 2 diyabetin özellikle erkeklerde özofagiya adenokanser rölatif riskini de arttırdığı gösterilmiştir (9).

Diyabetik hastalarda özofagiyal bozukluklar için önerilen tanısal yaklaşım diyabetik olmayan bireylerle benzerdir. Tanıda tipik semptomların olması ve semptomların proton pompa inhibitörlerine yanıt vermesi yeterlidir. Ancak disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve gastrointestinal kanama gibi alarm semptomları varlığında, enfeksiyon, ülser, kanser ve varisler gibi diğer önemli rahatsızlıkları dışlamak veya striktür ve Barrett özofagusu gibi GÖRH'nın komplikasyonlarına erken dönemde tanı koymak için gastroskopi yapılmalıdır. Endoskopi bulguları normal olan, reflü semptomları proton pompa inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda manometri ve pH çalışmaları yapılmalıdır. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri, prokinetik ajanlar ve proton pompa inhibitörleri faydalı olmakla birlikte özofagiyal motilite bozukluğunun ideal tedavisi diyabet regülasyonudur (9).

Diyabetik otonom nöropati gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi bozabilmektedir. Gastroparezi mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın gecikmiş mide boşalması olarak tanımlanır. Patogenezinde birkaç faktör rol almaktadır. Kronik hiperglisemi oksidatif strese neden olarak düz kas kasılmasını bozar ve gastrik kontraktiliteyi azaltır. Hiperglisemi aynı zamanda Cajal'ın (ICC) interstisyel hücrelerini de etkiler, gastrik yavaş ve hızlı dalga aktiviteleri arasındaki denge yavaş dalga lehine bozulur ve mide kontraksiyonlarında zayıflama meydana gelir. Hiperglisemi nedeniyle oluşan vagal sinir demiyelinizasyonu da inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak düz kas kontraktilitesini azaltabilir. Ayrıca tedavide kullanılan GLP-1 agonistlerinin de gastrik boşalmayı yavaşlattığı akılda tutulmalıdır. 10 yıllık takip çalışmasında diyabetik gastroparezi Tip 1 Diabetes Mellitus (DM)'da %4, Tip 2 DM'de %1 bulunmuştur (10). Tipik semptomlar bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik ve karın ağrısıdır. Hastalar hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarıyla da başvurabilirler. Tanıda diğer nedenleri dışlamak için endoskopi yapılmalıdır, ancak

altın standart mide boşalmasının sintigrafik olarak ölçülmesidir. Tanıda akıllı kapsüller, nefes testi, elektrogastrografi ve fonksiyonel ultrasonografi de kullanılabilir. Tedavide sık ve az beslenme, diyabetin kontrolü, besinlerde lif ve yağın azaltılması başlangıç önerileridir. Gastrik boşalmayı inhibe eden GLP-1 ya da amilin analogu kullanımı var ise tedaviden önce kesilmelidir. Cevapsız hastalarda prokinetikler, antiemetikler, ghrelin agonisti olan relamorelin, gastrik selektif serotonin agonisti olan prucalopride, velusetrag kullanılabilir. Tedaviye refrakter gastropareziye intrapilorik botulinum toksin uygulaması, gastrik elektrostimulasyon, peroral endoskopik piloroplasti ya da sleeve gastrektomi uygulanabilir (11,12).

Kaynaklar

1. Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, Sandler RS, Sloan S, Farup CE. Upper gastrointestinal symptoms in a U.S. national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Feb;35(2):152-9. doi: 10.1080/003655200750024317.
2. Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999 Aug;16(8):670-4. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00135.x.
3. Lin J, Liu G, Duan Z. The mechanism of esophagus dysmotility in diabetes and research progress of relating treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;15(8):919-927. doi: 10.1080/17474124.2021.1945921.
4. Honda H, Hanayama Y, Obika M, Hasegawa K, Hamahara J, Kishida M, Hagiya H, Ogawa H, Kataoka H, Otsuka F. Clinical Relevance of Blood Glucose and Gastroesophageal Reflux Symptoms to Depressive Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Okayama.* 2020 Feb;74(1):33-40.
5. Monreal-Robles R, Remes-Troche JM. Diabetes and the Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Dec;15(4):475-489. doi: 10.1007/s11938-017-0153-z.
6. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018 Oct-Dec;14(4):251-256. doi: 10.14797/mdejc-14-4-251. PMID: 30788010; PMCID:

- PMC6369622.
7. Cock C, Besanko L, Kritas S, et al. Impaired bolus clearance in asymptomatic older adults during high-resolution impedance manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(12):1890–1901.
 8. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:274-278.
 9. Portincasa P, Bonfrate L, Wang DQ, Frühbeck G, Garruti G, Di Ciaula A. Novel insights into the pathogenic impact of diabetes on the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest.* 2022 Nov;52(11):e13846. doi: 10.1111/eci.13846.
 10. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):82-8. doi: 10.1038/ajg.2011.310.
 11. Ahmed MSO, Forde H, Smith D. Diabetic gastroparesis: clinical features, diagnosis and management. *Ir J Med Sci.* 2023 Aug;192(4):1687-1694. doi: 10.1007/s11845-022-03191-8.
 12. Concepción Zavaleta MJ, González Yovera JG, Moreno Marreros DM, Rafael Robles LDP, Palomino Taype KR, Soto Gálvez KN, Arriola Torres LF, Coronado Arroyo JC, Concepción Urteaga LA. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes.* 2021 Jun 15;12(6):794-809. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.794.

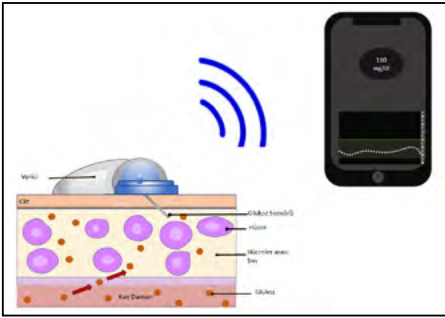
FGM VE CGM SİSTEMLERİ VE MEDİKAL RAPORLAMA

Dr. Öğr. Üy. Hülya HACIŞAHİNOĞULLARI
İstanbul Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Diabetes mellitus (DM) çocukluktan erişkinliğe kadar her yaş spektrumunda ortaya çıkabilen kronik bir hastalıktır ve hastalığın uzun dönem sonuçlarında kan şekerinin regülasyonun sağlanması kilit rol oynamaktadır. İyi glisemik kontrol; hiperglisemilerin tedavi edilmesi, hipogliseminin engellenmesi ve günlük glukoz değişkenliğinin azaltulmasını içerir. Tip 1 DM ve özellikle insülin kullanan tip 2 DM hastalarında kan şekeri takibi tedavinin bir parçası olmalıdır. Hastalarda kan glukoz seyrini daha iyi belirlemek amaçlı parmak ucu kapiller kan glukoz ölçümü sayısı arttırıldığında bu durum hastanın yaşam konforunu olumsuz yönde etkileyebileceği gibi bununla birlikte gece ölçüm yapılması hasta açısından zorlayıcı olmaktadır. Ölçüm sayısı arttırılsa bile, parmak ucu glukoz takibi gün içindeki glukoz seviyelerindeki değişkenliği yeterince yansıtamayabilir. Hastanın plazma glukoz seviyesi hiperglisemik ya da hipoglisemik değerlerde iken o anlarda ölçüm yapılmamışsa, bu değerler atlanabilir. Ayrıca bu glisemik değişkenlik diyabete bağlı komplikasyon gelişiminde bir risk faktörüdür (1). Bu aşamada diyabetin yönetiminde glisemik değişkenliği tespit etmede, kan glukoz regülasyonunu sağlamada ve hipoglisemik gelişimini önlemeye glukoz monitörizasyon sistemleri oldukça önemlidir. Prospektif klinik bir çalışmada günlük çoklu insülin injeksiyon (MDI) tedavisi ya da subkutan insülin infüzyon (SCII) tedavileri alan toplam 94 Tip 1 DM has-

tası gerçek zamanlı sürekli glukoz izlem sistemi (rtCGM) ile kendi kendine glukoz monitörizasyon yapmalarına göre 4 ayrı grupta 3 yıllık takip sonuçları incelenmiş. HbA1c değerindeki değişim açısından rtCGM+MDI ve rtCGM+CSII gruplarıyla SMBG+MDI ve SMBG+CSII grupları karşılaştırıldığında rtCGM olan gruplarda A1C belirgin olarak daha düşük saptanmış (sırasıyla %7,0, %6,9, %8,0, ve %7,7). HbA1c değerinde rtCGM+MDI ve rtCGM+CSII grupları veya SMBG+MDI ve SMBG+CSII grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş. Ayrıca rtCGM alt gruplarında hedef aralıkta kalma süresi yüzdesinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiş (rtCGM+MDI, %48,7-69 ve rtCGM+CSII, %50,9-72,3, ve SMBG+CSII grubunda (%50,6-57,8). Aralık altında kalma süresinde anlamlı azalmalar yalnızca rtCGM alt gruplarında tespit edilmiş (2). Bir metaanalizde de rtCGMS ya da retropektif CGMS kullanımının diyabet regülasyonu üzerine etkisi incelenmiş. SBGM'ye kıyasla rtCGM kullanımı HbA1c seviyesini düşürmede daha etkili görülmüş (ortalama fark -%0,18 (p = 0,02)). T2DM yetişkinlerde de SMBG ile karşılaştırıldığında CGM kullanımı HbA1c düzeyinde anlamlı düşme sağladığı tespit edilmiş (ortalama fark -%0,31 (p = 0.04)). Bu metaanaliz pediatrik vakalarda rtCGM'nin T1DM'de SMBG'den daha etkili olabileceğini, buna karşılık retrospektif CGM kullanımında bu etkinin görülmediği saptanmış. Yetişkin tip 2 DM hastalarında ise CGM kullanımının SMBG uygulanmasından daha iyi

glisemik kontrol sağladığı bildirilmiş (3). Glukoz monitörizasyon sistemleri cilt altı dokudaki interstisyel sıvıdan gün boyu sürekli glukoz ölçümü yapar ve ölçümleri kayıt altına alırlar. CGMS komponentleri içinde sensör, verici ve alıcı (görüntüleme cihazı) yer almaktadır (Şekil 1). Sensör cilt altı interstisyel sıvıda glukoz seviyesini ölçer ve bununla ilgili olarak vericiye sürekli bilgi iletir. Verici sensörün üst kısmına sabitlenmiştir ve kendisi ile uyumlu olan görüntüleme cihazına kablosuz olarak bilgiyi iletir.



Şekil 1: CGMS cihazlarının çalışma mekanizması

İlk geliştirilen sürekli glukoz ölçüm cihazları 6-7 günlük takip verilerini kaydedip, retrospektif verilerle değerlendirme imkânı sağlayan kapalı sistemlerdi. Takılan kişi bilgileri görmeyebilir. Glisemik patern ve trendleri görmek amaçlanır. Kişiye değil, kliniğe ait cihazlardır. Fakat günümüzde hastaların da takipte kullanabileceği sistemler şu şekildedir: 1) Gerçek zamanlı sürekli glukoz izlem sistemi (Real-time CGM-rtCGMS), 2) Aralıklı glukoz izlem sistemi (Flash GM) (4).

Gerçek zamanlı sürekli glukoz izlem sistemi (Real-time CGM): Glukoz ölçümünü anlık yaparak verici (transmitter) aracılığı ile hastaya sürekli olarak veri aktarır. Alıcı ekranında anlık glukoz değeri, glukoz trendi görülmektedir (Şekil 2).

CGMS cihazlarında önemli bir nokta da cihazın *Mean absolute relative difference* (MARD) değeridir. Bu değer normal ve normalden yüksek glukoz değerinde cihazın ölçümü ile bir referans ölçümü arasındaki ortalama farkı yansıtır ve değer ne kadar düşükse referans ölçümle farkı o kadar azdır. Kullanılan cihaza göre yapılan günlük ölçüm sayısı 288-720 arasında; ortalama glukoz ölçümü sıklıklığı 1-5 dakikada bir, sensör ömürleri 7-14 gün arasında, transmitter kullanım süresi 10 gün ila 2 yıl arasında değişir. Ayrıca veri paylaşımına izin verilen kişilerle de paylaşılabilir. Paylaşılan kişi sayısı yine cihaza göre 5-20 arasındadır bazılarımda ise sınırsız olabilir. Bazı cihazların parmak ucu kan şekeri ölçümü yapılarak kalibre edilmesi gerekebilir. Cihazda kan glukozuna ve de trendine göre uyarı sistemleri mevcuttur. Bazı sistemler düşük ya da yüksek kan şekeri sırasında alarm verebileceği gibi, kan şekerindeki hızlı düşüş ve yükseliş anlarında kullanıcıyı uyararak hipoglisemi ve hiperglisemi gelişimini önlemeye de yardımcı olmaktadır. Bu durum özellikle sık hipoglisemik olay yaşayan ve hipoglisemi duyarsızlığı gelişen hastalar için oldukça önemlidir. Diğer bir rtCGMS ise gelişmiş floresan teknolojisi kullanılarak üretilen cilt altına implante edilen üründür. Kullanılan ürüne göre ömrü 90-180 gündür. İmplate olması ek olarak magnetik alanda yapılacak işlemlerde kısıtlamalar getirebilmektedir (5).



Şekil 2: Alıcı ekranı

Aralıklı glukoz izlem sisteminde (Flash GM): Kullanıcı sensörün üzerine okuyucuyu yaklaştırarak ölçümleri öğrenebilir. O andan öncesindeki 8 saat boyunca ölçülmüş olan glukoz değerlerini kayıt altında tutar. Kalibrasyon yapılmasına gerek yoktur.

SWITCH çalışmasında insulin pompası kullanan ve suboptimal kontrol altında olan 153 tip 1 DM hastasında sensör destekli insülin pompası kullanılarak iki gruba ayrılmış. Birinci grupta 6 ay sensör açık, 4 aylık washout periyodu sonrasında da 6 ay sensör kapalı tutularak izlenmiş. İkinci grupta tersi yapılarak önce sensör kapalı sonra açık halde takip edilmiş. Pompa ile birlikte glukoz sensörleri ile sürekli glukoz monitörizasyonu yapılması HbA1c değerleri ve hipoglisemide geçen süreleri anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiş (6). Sensör destekli pompa (Resim 1) kullanımını aynı zamanda bununla ilişkili olarak kan glukoz seviyesine göre subkutan insülin infüzyon hızını ayarlayan algoritmaların gelişimine de olanak sağlanmıştır. Hastanın hipoglisemi riski öngörüldüğünden öncesinde insülin infüzyonunun kesilmesine ve hipogliseminin engellenmesine ek olarak hibrid kapalı devre insülin pompaları aynı zamanda hiperglisemiye müdahale etmekte, ek otomatik bolus dozu yapılması ve de otomatik bazal doz ayarlaması sayesinde de daha iyi glukoz regülasyonu sağlamaktadır. Gelişmiş hibrid kapalı döngü sistemleri, hibrid kapalı sistemler ile kıyaslandığı randomize kontrollü çalışmada hipoglisemi riskini artırmaksızın hiperglisemide belirgin azalma, hedefte geçen sürede anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (7).



Resim1: Sensör destekli insulin pompası

Sensör verilerini değerlendirirken dikkat edilmesi gereken hususlar ise şu şekildedir:

- 1) Cihazın kayıt aldığı gün sayısı
- 2) Cihazın aktif olduğu zaman yüzdesi
- 3) Ortalama glukoz değeri
- 4) Glisemik değişkenlik
- 5) Hedefin üzerinde geçirilen süre (*Time above range-TAR*)
 - Kan glukoz seviyesi >180 mg/dL
 - Kan glukoz seviyesi >250 mg/dL (hemen müdahale gerektirir)
- 6) Hedefte geçirilen süre (*Time in range-TIR*)
- 7) Hedefin altında geçirilen süre (*Time Below Range -TBR*)
 - Kan glukoz seviyesi <70 mg/dL
 - Kan glukoz seviyesi <54 mg/dL (hemen müdahale gerektirir)

Diyabet Grubu	TIR		TBR		TAR	
	Günlük okumaların %'si	Hedef Aralık	Günlük okumaların %'si	Hedef seviyenin altında	Günlük okumaların %'si	Hedef seviyenin üzerinde
Tip1*/Tip 2	>70%; >16 s, 48 dk	70–180 mg/dL	<4%; <1 s	<70 mg/dL	<25%; <6 s	>180 mg/dL
			<1%; <15 dk	<54 mg/dL		<5%; <1 s, 12 dk
Yaşlı/yüksek riskli# tip 1/tip 2 DM	>50%; >12 s	70–180 mg/dL	<1%; <15 dk	<70 mg/dL	<10%; <2 s, 24 dk	>250 mg/dL

*Yaş <25 için, eğer A1C hedefi % 7.5 ise, TIR hedefi yaklaşık %60 ayarlayın. S: Saat Dk: Dakika

Tablo 1: Glisemik kontrolü değerlendirmek için hedefler

Diyabet grubu						
	Günlük okumaların %'si	Hedef Aralık	Günlük okumaların %'si	Hedef seviyenin altında	Günlük okumaların %'si	Hedef seviyenin üzerinde
Tip 1 DM	>70%; >16 s, 48 dk	63–140 mg/dL	<4%; <1 s	<63 mg/dL†	<25%; <6 s	>140 mg/dL
			<1%; <15 dk	<54 mg/dL		

† Gebelik boyunca glukoz değerleri fizyolojik olarak daha düşüktür.

Tablo 1: Gebe Tip 1 DM hastalarında glisemik kontrolü değerlendirmek için hedefler

Ondört günlük kullanım süresince önerilen aktif kullanım süresi %70'in üzeri olmasıdır. Değişkenlik katsayısı (CV) zaman içindeki glisemik variabilite ve glukoz fluktuasyonunu gösterir ve CV<%36 (farklı kaynaklarda <%33) olması stabil glukoz değerlerini ifade eder. Ortalama glukoz – GMI tahmini HbA1c değerini, *Time In Range* (TIR) ise hedef glukoz değerlerinin süresini (genellikle hedef 70-180 mg/dL) ifade etmek için kullanılır ve ideal TIR %70 üzeridir. Gebeler ve yüksek riskli yaşlı hastalar ve tip 1 DM ve tip 2 di-

yabette CGMS verilerine göre hedeflenen süre %'si Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildiği şekildedir (8,9).

Kaynaklar

1. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 86–95.
2. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose moni-

- toring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):37-43
3. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Jul 23;5:39. doi: 10.1186/1758-5996-5-39.
 4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S97-S112. doi: 10.2337/dc22-S007.
 5. Almurashi AM, Rodriguez E, Garg SK. Emerging Diabetes Technologies: Continuous Glucose Monitors/Artificial Pancreases. *J Indian Inst Sci*. 2023 Mar 28;1-26. doi: 10.1007/s41745-022-00348-3.
 6. Conget I, Battelino T, Giménez M, Gough H, Castañeda J, Bolinder J; SWITCH Study Group. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA(1c)): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jan;13(1):49-54. doi: 10.1089/dia.2010.0107
 7. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):208-219. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9.
 8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
 9. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022

HAYATIN FARKLI EVRELERİNDE DİYABETİN YÖNETİM PLANI DEĞİŞİR Mİ? - KRONİK HASTALIKLARDA-

Doç. Dr. Mustafa KOÇAK
Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp, İç Hastalıkları

ÖZET

Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF) 2021 verilerine göre 20-79 yaş arası 537 milyon diyabetli hasta vardır. Hastaların %28,2'si 60 yaş üzerindedir. İleri yaşla beraber kronik hastaların diyabet ile birlikteliği artmaktadır. Özellikle kardiyolojik ve romatizmal hastalıklar yaşlı nüfusta sık görülmektedir. Kronik hastalıklarda beraber fazla sayıda ilaç kullanımı ve bu ilaçların, glisemiyi düzenleyen ilaçlar ve insülinle etkileşimi diyabet regülasyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörü olan hastaları hipoglisemiden korumak veya uzun süre steroid kullanan hastalarda hiperglisemiyi kontrol altına almak sorun teşkil edebilmektedir. Bu nedenle özellikle çok sayıda ilaç kullanan kronik hastalığı olan diyabetlilerde; ilaç kullanım durumu, hipoglisemi açısından risk durumu, antihiperglisemik ilaçlarla etkileşim durumu gözden geçirilerek, diyabet yönetimi hastaya göre planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet yönetimi, Kronik hastalıklar, Diyabetes mellitus

Giriş

IDF 2021 verilerine göre 20-79 yaş arası 537 milyon diyabetli hasta vardır. Hastaların %28,2'si 60 yaş üzerindedir. İleri yaşla beraber kronik hastaların diyabet ile birlikteliği artmaktadır. Bu hastaların 3/4'ü orta ve düşük gelir düzeyi olan ülkelere (1).

Diyabetik hastalarda var olan kronik bir hastalığı anlayabilmek için gerekli en önemli kriter; **hastaya ayrılan zamandır**. Yeterli zaman ayrılmayan diyabet hastasının tedavisi eksik kalır ve hedeflere ulaşamaz.

Kronik hastalığı olanlar diyabetlilerde genel öneriler

Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler, hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.

HbA1c hedefinin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) riski yüksek olan hastalarda, hipoglisemi ve mortalite risklerini arttırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve

hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha esnek tutulmalıdır.

Tedavi seçiminde, (hastaya yeterli bilgilendirme yapıldıktan sonra) hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, daha önceki kötü glisemik kontrolün süresi de önemlidir. Örneğin 10 yıldan uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan bir hastada, agresif tedavi ile kan şekerinin kısa zamanda düşürülmesi hastada ağır hipoglisemilere ve KVH'ye yol açabilir. Tüm kılavuzlarda diyabet tedavisinin, hastanın; yaşam tarzı, alışkanlıkları, aterosklerotik kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı, hatta alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit başta olmak üzere eşlik eden sorunları, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonlarının varlığı, tedavi maliyeti, diyabet süresi ve daha önceki glisemik kontrol derecesi gibi özelliklerine uygun şekilde ve hastanın da tercihi dikkate alınarak planlanması önerilmektedir (2).

Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde

yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır: Hipoglisemi riski düşük, diğ hastalarda, A1C hedefinin %7,0-7,5, hipoglisemi ve diğ riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda A1C'nin %8,0-8.5 hedeflenmesi önerilmektedir.

Kronik hastalıklarda yoğun ve çok sayıda ilaç kullanımı olması nedeniyle, gerekli zaman ayrılarak, hastanın kullandığı ilaçlar detaylı şekilde, mümkünse görsel olarak gözden geçirmelidir. Aşağıda hastanın glisemi durumunu etkileyebilecek ilaçlar verilmiştir:

Tablo 1. Muhtemelen Hipoglisemiyi arttıran ilaçlar (3): Yalnızca insülin/sülfonilüre/benzoik asit türevleriyle kombinasyon halinde veya özel koşullar altında (örn. yetersiz beslenme, enfeksiyon, böbrek yetmezliği) muhtemelen hipoglisemiyeye neden olan ilaçlar:

Tablo 2. Hiperglisemiyi arttıran ilaçlar (3): Serebro vasküler olay geçirmiş hastalarda, hipoglisemi farkındalığı açısından dikkatli olunmalıdır.

ACE inhibitörleri	Oksitetrasiklin	Morfin sülfat
Fenilbutazon	Klofibrat, benzofibrat	Niasin
Lidokain	Kolşisin	Oral kontraseptifler
Varfarin (Kumadin)	Orfenadrin	Östrojenler
Ranitidin, Simetidin	Kloramfenikol	Siklofosamid
Doksepin	Haloperidol	Somatropin
Danazol	Monoamine oksidaz inhibitörleri	Terbutalin
Azopropazon	Ketokonazol	Tiroid hormonları

Tablo 1: Muhtemelen Hipoglisemiyi arttıran ilaçlar (3):

Asetazolamid	Diüretikler (özellikle Tiyazid grubu)	Talidomid
Bazı antiviraller	Dobutamin	Selegilin
Albuterol	Epinefrin	Abenzolen
Asparaginaz	Etakrinik asit	Flekainid
Danazol	Fenitoin	Fluoksetin
Dekstrotiroksin	İzoniazid	Klomipramin
Diazoksit	Kalsitonin	İndometazin
Diltiazem	Lityum karbonat	Klorokin
Kortikosteroidler		

Tablo 2: Hiperglisemiyi arttıran ilaçlar (3):

Kronik hastalıklarda steroid kullanımı varsa diyabet tedavisi nasıl yapılır?

Hiperglisemi, glukokortikoid (kortikosteroid) tedavinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat kortikosteroid kullanan hastaların %20-50'sinde hiperglisemi ortaya çıkmaktadır.

Glukokortikoidler post-reseptör mekanizmaları etkileyerek periferik ve kısmen hepatic insülin duyarlılığını azaltırlar.

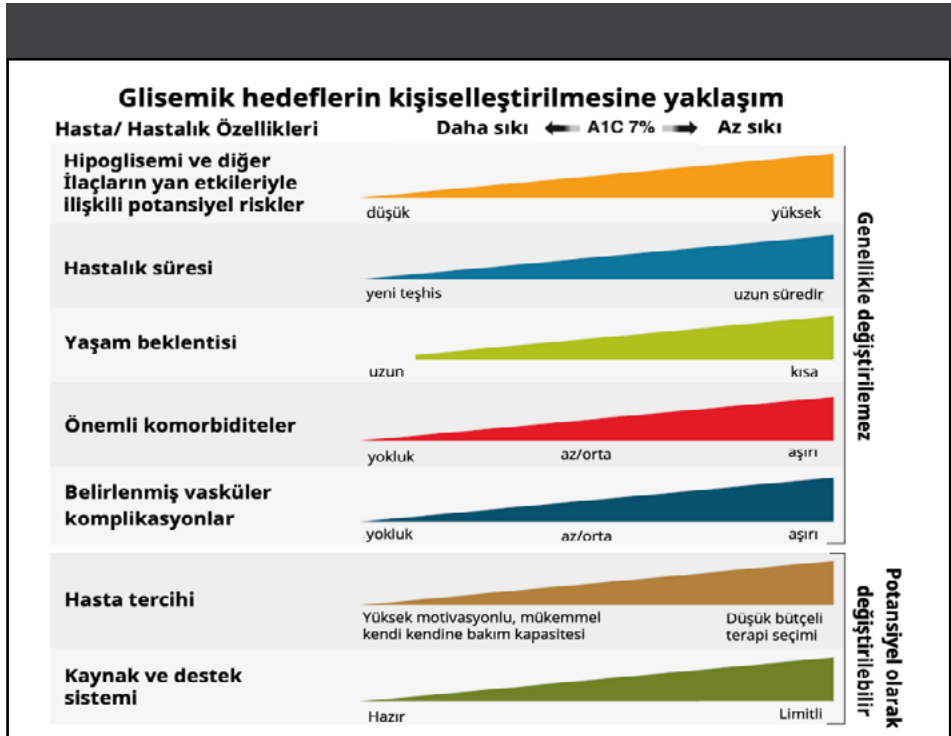
Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması glisemik regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini artırır. Fizyolojik dozun üzerinde ($>7,5$ mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi ilaç kesildikten sonra normale

dönebilir.

Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı hipergliseminin optimal tedavisi konusunda herhangi bir konsensus yoktur. Bununla beraber, steroid başlandıktan sonra glukoz düzeylerinin 48 saat izlenmesinde yarar vardır.

Glukokortikoid kullanımına bağlı hafif/orta derecede hiperglisemide, oral antihiperglisemik ilaçlar veya daha iyisi insülin kullanılmalıdır. Yüksek doz glukokortikoid kullanan diyabetlilerde insüline geçilmesi gerekir. Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir. Hipergliseminin kontrol altına alınması için bazal-bolus insülin tedavisi ile birlikte düzeltme dozlarının uygulanması gerekir.

Kortikosteroid kullanan hastalara, taburcu edildiklerinde, steroid dozlarını nasıl azalt-



Şekil 1: Glisemik hedeflerin kişiselleştirilmesi (Diabetes care 2023;46 supplement 1, january 2023'den uyarlanmıştır) (4).

ÖZELLİKLER		MET	SU/GLN	PIO	DPP4-i	GLP-1RA	SGLT2-i	AGI	İNS
Maliyet		↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi		↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski		↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski		↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLMESİ DURUMU	İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓1..	✓✓	✓	✓	✓	✓ Bazal 1.. Bolus
	KVH/yüksek KV risk	✓	✓1..	✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
	Kalp yetersizliği	✓1..	✓1..	X	✓/sağamaX	✓	✓✓	✓	✓✓
	Hiper/disipidemi	✓✓	✓	✓1..	✓	✓	✓	✓	✓✓
	İleri DM komplikasyonları	✓	✓1..	✓1..	✓	✓	✓	✓1..	✓✓
	Yağlı karaciğer hast. (NASH)	✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓
	Kronik böbrek hast.	✓1..X	✓1..X	✓1..X	✓	✓	✓✓	✓1..X	✓✓

MET: Metformin, SU: Sülfonilüreler, GLN: Glisinerler, PIO: Pioglitazon, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGI: Ağız glukozda inhibitörleri, İNS: İnsülinler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KV: Kardiyovasküler, DM: Diabetes mellitus, 1: Aktif, 1: Azalır, ↔: Nötr, ✓: Tercih edilebilir, 1..: Dikkatle kullanılmalı, X: Kontrendike, 7: Bilinmiyor, 1..X: Genelde kontrendike olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir.

Bu tabloda kullanılan renkler trafik ışıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Yeşil tonları ilacın kullanılabilirliği, sarı ve turuncu dikkatle kullanılacağı, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

Şekil 2: Antihiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları (2).

çakları ve insülin tedavisini nasıl düzenleyecekleri konusunda eğitim verilmeli, özellikle steroid dozlarını azalttıklarında hipoglisemiye maruz kalmamaları için uygulayacakları tedbirler anlatılmalıdır.

Hipoglisemi riski olan kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı

Kronik hastalığı olan diyabetlilerde aşağıdaki hastaya özel durumlar değerlendirilerek HbA1c ve kan şekeri hedefi belirlenmelidir.

Özel hasta grubu ve kronik hastalığı olan diyabetik hastalarda, aşağıdaki tablodan yararlanarak tedavi seçimini yapabiliriz.

KVH olay geçirmiş olan hastalarda, birleşik KVH olay ve KVH ölüm riskini azalttıklarına ilişkin kanıtı olan GLP-1 RA ve SGLT2-i grubu ilaçlar tercih edilmelidir.

Sonuç: Kronik hastalıkları olan diyabet hastalarında; hastamızı tanımak için yeterli zaman ayrılmalıdır. Hastanın tıbbi beslenme tedavisi, egzersizi, yeme alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar (görsel olarak) gözden geçirilmelidir. Hastanın ihtiyaçlarına ve hedef değerlere göre tedavi planı seçmeli, tedavi

bireyselleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Magliano, D. J., Boyko, E. J., & IDF International Diabetes Federation, Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee (2021).
2. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022
3. DeGroot's Endocrinolog. Eighth Edition 2023, Stephen N. Davis and Elizabeth M. Lamos
4. 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., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes care, 46(Suppl 1), S97-S110. <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>

DIYABETİK BİREYİN AJANDASINDA AŞILAR VE ZAMANLAMALARI

Doç. Dr. Nazlı GÜLSOY KIRNAP
Memorial Bahçelievler Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Diyabet vasküler, nörolojik ve immün sistemlerde kompleks patofizyolojik süreçlerin ortaya çıkmasına neden olur. Diyabette; nötrofik kemotaksisi ve adezyonu bozulur, fagositoz, hücrel immünitede bozulma olur. Diyabette beraberinde mikro/makrovasküler komplikasyonlar lokal doku iskemisi ile patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu kolaylaşır. Bu durum lökositlerin aerobik kapasitesinde azalma, lokal inflamatuvar yanıtta ve antibiyotiklerin biyoyararlanımında azalma ile sonuçlanır. Tüm bu etkenler diyabetik bireyin enfeksiyonlara yatkınlık ve ilişkili morbidite ve mortalitede artmaya neden olur.

Diyabette en önemli enfeksiyonlar; viral ve bakteriyel alt solunum yolları enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve deri/yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Hepatit B ve zona için de diyabet önemli risk faktörüdür. Bu enfeksiyonlardan çoğunluğu aşı ile önlenabilir olması diyabetik bireyde morbidite ve mortalitenin azaltımı için önemlidir. Diyabette sağlıklı bireylerle yapılan aşılar rutin önerilmektedir. Buna ek olarak diyabette pnömokok, grip, hepatit, hemafilus, zona gibi hastalıkların riski artar. Bunlardan korunma diyabetik bireylerde özellikle önemlidir.

Alt sonumum yolları enfeksiyonları az gelişmiş/gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. Diyabet hastalarının yaklaşık yarısı yılda bir kez enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatar. Sepsis ve pnömoni bu yatışların en sık nedenidir.

Diabetes Mellitus ve Pnömonokok aşıları

Pnömonokoklar üst solunum yollarının toplumdan topluma değişen %5-90 oranlarında sağlıklı toplumda nazofarenkste izelenebilir. Pnömonokoklar sinüzit, otitis media, trakeobronşit, noninvaziv pnömoni gibi invaziv olmayan klinik sendromlara neden olur. Bakteriyemik pnömoni, nonpnömonik bakteriyemi, menenjit, ampiyem, septik artrit gibi invaziv pnömonokokal hastalık (İPH) olarak adlandırılan klinik tablolara yol açabilmektedir. İPH olgularının çoğundan %65 bakteriyemik pnömoni sorumludur. Pnömonokok pnömoninin %30-50'sine bakteriyemi eşlik eder ve uygun tedaviye rağmen %15-20'sinde mortalite gelişir.

Etkili pnömonokok aşıları geliştirme çabaları 1911 gibi erken bir tarihte başladı. Ancak 1940'larda penisilin ortaya çıkışıyla birlikte, antibiyotik tedavisine rağmen birçok hastanın hala öldüğü gözlemlene kadar pnömonokok aşısına olan ilgi azaldı. 1960'ların sonlarına gelindiğinde, çok değerlikli bir pnömonokok aşısı geliştirmek için yeniden çaba gösterilmeye başlandı. İlk pnömonokok aşısı 1977 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için ruhsat aldı. İlk konjuge pnömonokok aşısı ise 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat aldı.

Pnömonokok aşısı genel popülasyonda, yaşlılarda, diyabet ve alta yatan diğer kronik hastalığı olanlarda ve immünsupresif hastalarda toplum kökenli pnömoni gelişmesini engellemekte, hastaneye yatışı azalt-

makta ve pnömونيye bağlı mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır.

Pnömonok aşılı

İlk pnömokok polisakkarit aşısı 14 farklı pnömokok türünden saflaştırılmış kapsüller polisakkarit antijeni içeriyordu. 1983 yılında 23 valanlı bir polisakkarit aşı (PPSV23, Pneumovax 23) lisanslandı ve artık üretilmeyen 14 valanlı aşımın yerini aldı.

İlk pnömokok konjuge aşısı (Pevnar 7, KPA7), 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için lisans aldı. Bu aşı, *S. pneumoniae*'nin yedi serotipinin saflaştırılmış kapsüller polisakkaritini içeriyordu. 2010 yılında 13 değerlikli bir pnömokok konjuge aşısı (KPA13, Pevnar 13) Amerika Birleşik Devletleri'nde lisans aldı. *KPA7 ile aynı 7 S. pneumoniae* serotipinin yanı sıra 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A serotiplerini içerir.

2008 yılında KPA13 kapsamındaki serotipler, 18 ila 49 yaşları arasındaki, 50 ila 64 yaşları arasındaki ve 65 yaş ve üzeri kişiler arasındaki invazif pnömokok hastalığı vakalarının sırasıyla %53, %49 ve %44'üne neden olmuştur; PPSV23 kapsamındaki serotipler, bu yaş gruplarındaki kişiler arasında İPH vakalarının %78, %76 ve %66'sına neden olmuştur.

Pnömonok Polisakkarit Aşısı

PPSV23, 23 tip pnömokoktan elde edilen pnömokokal kapsüller polisakkaritin saflaştırılmış preparasyonlarından oluşur. Serotipler şunlardır: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F. PPSV23 kas içi veya deri altı enjeksiyonla uygulanır. PPSV23'ün her dozu koruyucu olarak fenol içerir. Hiçbir adjuvan ve antibiyotik içermez.

Pnömonok Konjuge Aşısı

KPA13, CRM197 olarak bilinen difteri

toksinin toksik olmayan bir varyantına konjuge edilmiş 13 S. pneumoniae serotipini (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) içerir. KPA13 kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanır. KPA13'ün her dozu adjuvan olarak alüminyum fosfat içerir. Antibiyotik ve koruyucu içermez.

Diyabette Pnömonok aşılama

- Altta yatan immünsuprese durum olmayan 19-64 yaş arası diyabetik birey bir doz PPSV23 yapılır.
- Altta immünsupresif hastalığı olan 19-64 yaş arası hastalarda ilk aşı KPA13 tercih edilir. KPA13' ten en az 8 hafta sonra bir doz PPSV23 ve 5 yıl sonra ikinci doz PPSV23 uygulanır. İkinci doz PPSV23 eğer 65 yaşından önce uygulanmış ise ikinci dozdan beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra son doz PPSV23 uygulanır.
- 65 yaş ve üzerindeki hastalar, immünsupresif ve/veya KPA13 serotiplerine karşı temas riski (bakım evinde yaşamak, uzun süreli sağlık bakım hizmeti almak, çocuk yaş grubu KPA13 aşı uygulaması yetersiz olan bölgelerde yaşamak veya bu bölgelere seyahat etmek) varlığına göre aşılanır.
- 65 ve üstü hastalar immsupresif ve/veya KPA13 serotip temas riski olanlar; daha önce KPA13 yapılmamış ise aşılama KPA13 ile başlanır, bu aşından en az 8 hafta sonra 1 doz PPSV23 yapılır. Son doz PPSV23 aşısı; eğer daha önce PPSV23 uygulanmış ise önceki PPSV23 aşısından en az beş yıl sonra olmasına dikkat edilmelidir. İlk aşı PPSV23 ile başlanmış ise bu aşından en az bir yıl sonra olacak şekilde bir doz KPA13 uygulanır.
- 65 ve üstü hastalar immsupresif ve/veya KPA13 serotip temas riski olmayanlar; bir doz PPSV23 uygulanır.

Toplum bağışıklamada KPA13 sonrasında PPSV23 ile aşılama yüksek ve kalıcı anti-

kor yanıtı sağlar. Henüz tüm diyabetiklere KPA13 sonrasında PPSV23 önerilmemesine rağmen (yaş ve altta yatan immünsuprese grup için öneri) aşı etkinliğinin arttığına vurgu yapılmaktadır.

Diyabette İnfluenza aşısı

İnfluenza A ve B virusları mevsimsel influenza enfeksiyonlarına yol açar ve her yıl küresel olarak nüfusun %5-15'ini etkiler. Diyabette influenza duyarlılığı ve hastalığa bağlı komplikasyon riskleri artar. Kontrolsüz diyabetiklerde influenza kökenli mortalite iki kat artar. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), Hastalık kontrol ve bağışıklama komitesi (CDC), ulusal ve uluslararası diyabet dernekleri diyabet hastalarında influenza aşısını önermektedir.

Kullanımı onaylanmış inaktif, rekombinant ve atenüe edilmiş canlı influenza aşıları mevcuttur. Ülkemizde embriyonlu tavuk yumurtalarında üretilen standart dozda, üç (trivalan) ve dört (tetralan) virusa karşı inaktif aşılar bulunmaktadır. SUT' agöre diyabetli bireylerde grip aşısı 65 yaş ve üzerinde sağlık raporu aranmaksızın, 65 yaş altında sağlık raporuna dayanarak tüm hekimlerce Eylül-Şubat dönemleri içinde reçete edildiğinde geri ödeme kapsamındadır.

Diyabette Hepatit aşısı

23-59 yaş grubunda yapılan bir çalışmada diyabetiklerde HBV enfeksiyonuna yakalanma riski diyabetik olmayanlara göre iki kat yüksek bulunmuştur. Diyabetiklerde HBV kronikleşme yaş aralığında diyabetik bireylerin HBV aşısı ile aşılınması önerilmektedir. Bu yaşın üzerindeki bireylerde ise HBV bulaş riski (bakım evi, glukoz takip gereçlerine artmış gereksinim) ve HBV enfeksiyonu gelişmesi durumunda ortaya çıkacak tıbbi durumun şiddeti ve immün yaşlanmaya bağlı aşı yanıtında yetersizlik gibi faktörler değerlendirilerek karar verilmesi önerilmektedir (Bağışıklama pratikleri tavsiye komitesi ACIP)

Ülkemizde farklı ticari isimde rekombinant inaktif HBV aşıları ve Hep A ile kombine bir HepB aşısı vardır. Yaygın olarak 0. 1. ve 6.ayda olmak üzere üç doz şeklinde uygulamadır. İmmünizasyondan sonra antikor kontrolü ve güçlendirme dozuna gerek yoktur. ACIP 2017 de FDA tarafından onaylanan yeni rekombinant aşının (Heplisav-B) yetişkinlerde kullanımını önerilerine dahil etti. Bir ay arayla iki doz önerilmektedir. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Diyabette Herpes Zoster aşısı

Diyabette özellikle T hücre hemostazındaki bozulma VZV reaktivasyonunu kolaylaştırır. Diyabet herpes zoster ve postherpetik nevralji için önemli bir risk faktörüdür. Canlı atenüe aşı (ZVL; Zostavax) 2006'dan beri kullanılmaktadır. ACIP immünsuprese 60 yaş üzerine tek doz önermektedir. Aşı zonayı %51, postherpetik nevraljiyi %66 azaltmıştır. Rekombinant adjuvanlı aşı (RZV Singrix) 2017 de lisans almıştır. ACIP bu aşığı immün yetmezliklerde 2-6 ay arayla iki doz önermektedir. Ulusal aşılama dernekleri diyabet ve diğer kronik hastalığı olanlara (KBY, RA, kronik pulmoner hastalık) zona aşısını önermektedir. Daha önce herpes zoster atağı geçirmiş ve/veya daha önce ZVL aşısı yapılmış olanlara da RZV önerilmektedir. İki aşı arasında en az sekiz hafta oması önerilmektedir. RZV 50 yaş üzerinde herpes zoster enfeksiyonunu %97 ve postherpetik nevraljiyi %88 engellediği bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. CDC. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines. MMWR 2015;64(34):944-7.
2. CDC. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR 2010; 59(34):1102-1106.
3. CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged

- ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2014;63(37):822–825.
4. Li R, Stewart B, McNeil M, et al. Post licensure surveillance of influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink in the 2013-2014 and 2014-2015 seasons. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2016;25(8):928–34.
 5. Miller E, Moro P, Cano M, et al. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine* 2016;34(25):2841–6.
 6. Tseng H, Sy L, Qian L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine safety in elderly adults. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(6):ofy100.
 7. Williams W, Lu P, O'Halloran A, et. al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations – United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2016;65(1):1–36
 8. Şenol, E., et al. “Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: a consensus report of the study group for adult immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.” *Klimik Dergisi* 31. Suppl. 1 (2018): 2-18.
 9. TC sağlık bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu risk grubu aşılama genelgesi 2016 <https://istanbul.saglik.gov.tr/Eklen-ti/63942/0risk--grubu-asilamalarustyazipdf.pdf?0>.

CUMHURİYET DÖNEMİNDE DİYABET TARİHÇESİ

Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
Emekli Hekim

Giriş

Diabetes mellitus, ülkemizde de dünyadaki sıklığına benzer şekilde hızla artmaktadır. 2010 yılındaki Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP-II) çalışması sonuçlarına göre ülkemizde %13,7 oranında bilinen diyabetli, benzer oranda da henüz hastalıklarının farkında olmayan prediyabetli vardır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 10. Baskı atlası-2021 verilerine göre, Avrupa ülkeleri arasında ülkemiz, hem yaşa göre düzeltilmiş sıklık sıralamasında, hem de diyabetli sayısına göre birinci sıradadır. 2021 yılı itibariyle, 20-79 yaş grubunda diyabet sıklığı %14,5 olan ülkemizin, 2045 yılında dünyada “ülkeler arası diyabet sıralaması”nda onuncu sırayı alacağı öngörülmektedir ve maalesef toplumun üçte ikisi bu gerçeğin farkında değildir.

Diyabet sıklığında en önemli artış sebepleri, teknolojinin ilerlemesiyle ortaya çıkan hızlı kentleşme ve hareketsiz yaşam, nüfus artışı, beslenme değişikliği ve fiziksel aktivitenin azalması, buna bağlı olarak ortaya çıkan obezite, çevre kirliliği, yaşam süresinin artması gibi faktörlerdir. Sebeplerinin ve oluşum mekanizmalarının büyük ölçüde anlaşılmış olmasına rağmen maalesef diyabetli 10 hastadan yedisinde tedavi hedefleri sağlanamamaktadır. Diyabet, tüm ölüm sebeplerinin 7. sırasındadır ve her 5 saniyede 1 kişi diyabet nedeniyle ölmektedir. 2021 yılında dünyada 20-79 yaş aralığındaki 6,7 milyon kişi diyabet ve komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.

Ayrıca gerek medikal yaklaşım gerekse

oluşturduğu sorunların çözümü için yapılan harcamalar hem bireye hem de topluma ağır ekonomik yük getirmektedir. Son 15 yılda dünyada yapılan sağlık harcamalarında diyabetin payı %316 kat artmış; ülkeler genel bütçelerinin ortalama %6-17 sini diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için harcamaktadırlar.

Sorunun çözümü için deneyimlerden elde edilen ve “kanıta dayalı gelişmelere” uzanan bilgiler paylaşılmalı ve yaygınlaştırılmalı; modern tetkik, takip ve bilgilendirme sistemleri sayesinde diyabet bakımı yükseltilmelidir. Tedavisinde başarı sağlamak için diyabetli sadece hizmet alan bir birey olarak görülmemeli, tedavi ortaklığının bir üyesi olarak tedavi planının merkezine yerleştirilmelidir. Bunları sağlamak hem hasta hem sağlık ekibinin eğitimi ile mümkündür.

Ülkemizde bunun farkında olarak çözüm için uğraşan, diyabet bakımı ve tedavisinde iyileştirme ve standardizasyon sağlamak amacıyla ortak görüşlerin oluşturulmasını hedefleyen paydaşlar; üniversiteler, T.C. Sağlık Bakanlığı ve diyabeti dert edinen Dernek/Vakıf gibi sivil toplum örgütleridir.

Geldiğimiz 2024 yılı itibariyle ülkemizde toplamda 208 üniversite, 61 ilde 118 tıp fakültesi vardır; hemen hepsinde diyabet/endokrinoloji ile ilgilenen ünite, birim ya da hekimler bulunmaktadır. Ancak yurt genelinde, diyabetli hastalara pratikte hizmet veren 850 Endokrinoloji uzmanı (10.000 hasta/1 uzman), 8.500 Dahiliye uzmanı (1.000 hasta/1uzman), 28.000 Aile hekimi (3.125 hasta/1 hekim) mevcuttur.

T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde, diyabetle

programlı bir şekilde mücadele etme yaklaşımıyla çalışmalar yürütülmektedir.

Ülkemizde etkin diyabet yönetimi için politika geliştirmek ve uygulamak amacıyla diyabeti dert edinen pek çok sivil toplum örgütü (örneğin *Türk Diyabet Cemiyeti*, *Türkiye Diyabet Vakfı*, *Türkiye Diyetisyenler Derneği*, *Diyabet Diyetisyenliği Derneği*, *Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği*, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, *Diyabet Hemşireliği Derneği*, *Diyabetle Yaşam Derneği*, *Diyabet Obezite ve Metabolizma Derneği*, *Diyabet Obezite ve Beslenme Derneği*, *Türkiye Diyabet Derneği* vs.) kurulmuş; yıllar içerisinde sayıları artmıştır.

Ülkemizde diyabet yolculuğunda önemli köşe taşları olarak kabul edilecek değişimler ve gelişmeler, iç hastalıkları ile ilgilenen hekimlerin istek, çaba ve ilgileriyle başlamış; diyabetle doğrudan ilgilenen hekimlerin emekleriyle yaygınlaşmıştır. Aslında bilgi ve deneyim artışı hiç kolay olmamıştır ve geldiğimiz noktada emeği geçen herkese, ayrı ayrı, şükran borcumuz vardır. Ülkemizde bugün itibariyle ulaştığımız noktaya kadar geline kazanımlar, eğitimin ivme yaptığı Cumhuriyet döneminde başlamış ve gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yazıdaki bilgiler, yalnızca Cumhuriyetin kuruluşundan itibaren değil; Cumhuriyet dönemindeki kazanımların daha iyi anlaşılır olması amacıyla, Avrupa’da ve topraklarımızda diyabet tarihçesi de göz önünde bulundurularak ve kronolojik temel esas alınarak ve kıyaslanarak aktarılacaktır.

Dünyada diyabet tarihçesi

Dünyada diyabet tarihçesi hakkındaki bilgiler, ilk çağa kadar uzanan kayıtlardan kaynaklanmaktadır. Eski Mısır ve Hint papirüslerinde çok su içen ve çok idrar çıkaran hastaların idrar kalıntılarının sinek ve karıncaları çektiği, bu bakımdan idrarlarında tatlı bir madde olabileceği

yazılmıştır. Milattan sonra birinci yüzyılda Anadolu’da Kapadokya bölgesinde yaşamış olan Arateus, idrarın tatlılığından bahsetmeden, sadece idrar fazlalığından bahsederek hastalığı adını akıp giden anlamında “Diabetes” olarak adlandırmıştır. 1674 yılında bir İngiliz hekimi olan Thomas Willis, idrarı diline dokundurarak tatlı olduğunu saptamış ve “mellitus” adını ekleyerek hastalığı ‘Diabetes mellitus’ olarak tanımlamıştır. 1776 yılında İngiltere’de Mathew Dobson, idrarı kaynatarak suyunu buharlaştırdıktan sonra şeker tadında kristalleri olduğunu gözlemlemiştir.

Diabetes mellitusun semptomları aracılığıyla tanınması, oldukça erken bir dönemde gerçekleştiği halde, kimya ve biyokimya bilimi gelişmediğinden, metabolizma hastalıkları kapsamındaki bilgilerine ancak 19. yüzyıl ortalarında ulaşılabilmiştir. 18. yüzyılda Antoine Lavoisier tarafından atılan ilk adımlar ile organik kimya ve biyokimya bilim dalları doğmuş, 19. yüzyılda Alman kimyacı Justus von Liebig’in emekleri ile şaşırtıcı bir hızla gelişmeye başlamıştır. Fransa’da Claude Bernard, kandaki glukoz deposundan kana verildiğini keşfederek, diyabet patogeneğinde karaciğerin, hastalığın merkezi konumunda olduğunu dile getirmiştir. 1889 yılında Oscar Minkowski, pankreatektomi uyguladığı bir köpekte, diyabetin aşikâr belirtilerini gözlemleyerek, diyabette asıl merkezi organın pankreas olduğunu keşfetmiştir. Ancak pankreastan yapılan ekstrakt çalışmalarında hipoglisemi yapıcı etki gösterilememiştir. Bu keşiften sonra uzun yıllar, pankreasın hipoglisemi yapıcı salgısını bulmak için deneysel çalışmalar sürdürüldü. 1921 yılında Toronto Üniversitesi’nde bir cerrah olan Dr. Frederick Banting ve öğrencisi Charles Best, köpekte yaptıkları deneyde ductus pancreaticus bağlayarak, böylelikle pankreasın ekzokrin hormonlarının etkisini ortadan kaldırarak, ekstraktın

hipoglisemi yapıcı etkisini gösterdiler ve keşfettikleri sıvıya insülin adını verdiler. İnsülinin keşfinden 40 yıl kadar sonra radioimmunoassay (RAI) bulunması ile kanda insülin tayin metodları geliştirildi. O yıllarda diabetes mellitus, Avrupa'da Paris Tıp Fakültesi Profesörü Marcel Labbé ve Amerika'da Macleod tarafından önemli biyokimyasal araştırmalarla incelenmiş ve yorumlanmıştır. Marcel Labbé, protein bilançosu çalışmaları ile, diabetes mellitusun iki ayrı tipinin olduğunu, insülin keşfinden önce ileri sürmüştür. *'Bir kısım diyabetik protein kaybederek kaşeksiye girerlerken, bazı diyabetikler ise fazla protein kaybı göstermez. Diyabet tipine göre hazırlanmış bir diyet rejimi, ilaçlardan daha önemlidir. Bazıları bu anlayışımı fazla yüksek bulmayacaklar. Fakat tedavide eylemler, sözlerden daha değerlidir'* diyen Prof. Labbé, 1920 lerde tip 1 ve tip 2 diyabetin farkına varmıştı. 2. Dünya Savaşı sonrasında Diabetes mellitus konusunda yapılan biyokimyasal araştırmalar hız kazanmış ve günümüze dek artarak diyabetin hem koruyucu hekimlik hem de tedavisi yönünde önemli mesafeler kazanılmıştır.

Ülkemizde tıp ve diyabet tarihçesi

Bu topraklarda Selçuklular İslam Medeniyeti yolu ile Hipokrat, Galenos ve İbn-i Sina tıbbını yani Batı ile ortak olan tıp bilimini benimsemişlerdi. Büyük Selçuklu Devleti'nde tıp eğitimi ve sağlık hizmetleri genellikle bîmâristan, dârü's-şifâ ve kervansaraylar gibi kurumlarda yürütülürdü. Anadolu Selçukluları devrinde yaptırılan tıp medreseleri, hastaneler (darüşşifa) ve Selçuklu ordularında kullanılan seyyar hastane sistemi, devri için büyük yenilik olup Avrupa tıbbını da etkilemekteydi.

Osmanlı Döneminde 1453 yılında Fatih Sultan Mehmet'in İstanbul'u fethinden sonra eğitim önemsenerek Ayasofya'da bir oda ve Zeyrek'teki "Pantokrator Kilisesi" eğitim odasına dönüştürülmüş, 1470 yılında

bugünkü Fatih Camii'nin her iki yanına sekizli binalar (Sahn-i Seman) olarak Fatih Külliyesi; 1555 yılında da Süleymaniye Külliyesi tesis edilmiştir. Külliyelerde İlahiyat, Hukuk, Edebiyat, Matematik ve Astronomi dersleri okutulmakta ve 70 koğuşlu Darüşşifalarda ise hasta bakımı ve usta-çırak eğitimine dayalı modern olmayan tıp eğitimi yapılmaktaydı.

Osmanlıda 350 yıllık medrese eğitimi sonrası, modern anlamda ilk tıp mektebi, 'Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane' adıyla, 14 Mart 1827 yılında, Mustafa Behçet Efendinin hekimbaşılığında, dönemin padişahı Sultan II. Mahmud tarafından Şehzadebaşı, Tulumbacılar konağında (üst kat Tıphane-i Amire ve alt kat Cerrahhane-i Mamure olarak) açılmış; böylelikle kurum adına diploma verilen bir sisteme geçiş sağlanmıştır.

1839 da Galatasaray'a taşınan Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane'de, Viyana'lı Karl Ambros Bernard öncülüğünde, Fransızca ve Almanca olarak, bir kollokyum ile Avrupa üniversitelerine eşdeğer kabul edilen, 7 yıllık eğitim verilmekteydi; mektepte 290 öğrenci vardı. Galatasaray yerleşkesindeki Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane eğitimi, 1848 de binanın yanması nedeniyle, farklı yerleşkelerde; Halıcıoğlu-Humbarhane Kışlasında, Hasköy-Gergeroğlu Konağında, Sirkeci-Demirkapı Kışlasında gibi adreslerde sürdürülmüştür.

Osmanlı'da 1839 da başlayan Tanzimat dönemine eş zamanlı olarak Avrupa'da biyokimya ve organik kimya süratle gelişmeye başlamıştı. Hem insan hem de mesleki nitelikli birey yetiştirilmesi hedefiyle, tıp eğitiminde modernleşme başlatılan bu dönemde Batı ile aramızdaki bilgi mesafesi de biraz daha daraldı. Artık idrarda şeker bulunduğu bilinmekle kalmıyor, diyabet tanısında, idrarda bakır reaktifleri ile glukoz arama deneyleri yapıyordu. 1861 yılında, Laboratuvar Şefi İtalyan asıllı Osmanlı dönemi eczacısı, Francesco Della Suda (ya da

Faik Paşa), o zaman Sarayburnu'nda olan Tıp Mektebi'nde yatan poliürisi mevcut bir hastada idrada glukoz aradı. Bulunmayınca, hastanın hekimi Binbaşı Ahmet Bey (ileride Dr. Ahmet Remzi Paşa olarak anılacaktır) bu vakayı, Fransızca bir makale ile ülkemizdeki ilk 'Diabetes İnsipidus' vakası olarak yayınlacaktır.

1863 yılında Darülfünun (Fenler Evi) Eğitim Dönemine geçilerek, başlatılan gelenekçi ve yenilikçi yapılanma sürdürülmüştür. 1867 de Çemberlitaş Nuri Paşa konağındaki İlk Darülfünunda askeri tıp mektebine başvuruların fazla olması nedeniyle Mekteb-i Mülkiye-i Tıbbiye (sivil tıp okulu) açılmış, eğitim, bina yanana dek Türkçe olarak 2,5 yıl sürdürülmüştür.

1870 yılında Darülfünun-i Osmani adıyla yeniden başlatılan ve Fransızca/Türkçe olarak yapılmakta olan eğitim 3 yıl sürecektir. 1870'li yıllardan sonra, Türkiye'deki tıp eğitimine Fransa'nın büyük etkileri olmuştur. Bu dönemde pek çok hekim, yurt dışına Claude Bernard'ın yanında eğitime gönderilmiştir. Claude Bernard'ın yanında eğitim alan Dr. Şakir Selim (Şakir Paşa) ülkemizde modern Fizyoloji Biliminin kurucularındandır; 1908'de ölümüne kadar, kendisini fizyoloji öğretimine adanmıştır. Şakir Paşa'nın ölümünden sonra, 1943 yılına kadar, kendisinin yetiştirdiği Prof. Dr. Kemal Cenab Berksoy, sekretin, gastrin ve genel fizyoloji ile ilgili çalışmalar sürdürecektir.

1874 yılında yeniden başlatılan eğitim, Darülfünun-i Sultani adıyla, Ahırkapı ve Kadırgadaki yerleşkelerde 7 yıl sürmüştür. İstibdat döneminde Cenevre 'ye kaçarak çalışmalarını orada sürdüren Dr. Akil Muhtar (Özden)'in yanına 1896'dan sonra eğitim için giden Türk hekimlerinin sayısı artmıştır.

1898 yılında, II. Abdülhamid tahta çıkışının 25. yılında, Mekteb-i Mülkiye binasında (bugünkü Çağaloğlu Anadolu Lisesi) Darülfünun-i Şahane adıyla eğitim yeniden

başlatılmış; Tıp eğitimi, Demirkapı, Kadırga yerleşkelerinde sürdürülmüştür.

1903 de Robert Reider öncülüğünde, Haydarpaşa'da, yeni bir bina inşa ettirilerek Gülhane Seririyat Hastanesi açılarak eğitime başlanmış, Reider'den sonra Dycke ve Wieting, burayı Gülhane Tatbikat-ı Askeriye Tatbikat Mektebi ve Seririyat Hastanesi adıyla tıp okuluna dönüştürmüştür.

1908 de askeri ve sivil tıp okulları birleştirilerek eğitim, yeniden "Darülfünunu Osmani" adıyla Haydarpaşa'daki bu yerleşkede sürdürülmüş; adı 20 Nisan 1912 tarihinde 'İstanbul Darülfünunu' olarak değiştirilmiştir. Bu dönemde Alman ekolü hakimiyeti nedeniyle pek çok hekim Avrupa'ya eğitime gönderilmiştir.

İstanbul Darülfünunu 5 fakülteli tek üniversitedir. Tıp (Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane adıyla) eğitimi Haydarpaşa yerleşkesinde; Hukuk, Fen, Edebiyat, İlahiyat eğitimleri Avrupa yakasında Vezneciler Zeynep Hanım Konağında sürdürülmektedir. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane adıyla sürdürülmekte olan tıp eğitim modeli, gelecek yıllarda medreseden modern üniversiteye geçişte önemli rol oynayacaktır.

Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane son sınıf öğrencileri Tabip Muavini olarak gerek 1913 Balkan savaşında, gerekse 1. Dünya Savaşında (1914-18) askeri birliklere, hocalar cepheye gönderilmiş; 765 öğrencinin 415' i şehit olurken, Kafkas cephesinde çoğu tifüsten ölmüştür. İstanbul'un işgaline tepki gösteren ilkkurum İstanbul Darülfünunu'dur. Tıp öğrencileri 1919 yılı 14 martında ilk tıp mekteplerinin kuruluşunu kutlamak bahanesiyle bir araya gelerek direniş göstermişler; okullarının kuruluş tarihi 14 Mart'ı Tıp Bayramı olarak ilan etmişler; böylelikle sonraki yıllarda gelenekselleşecek olan 14 Mart Tıp Bayramı'nın ilkinin düzenlemişlerdir.

1918 yılında İstanbul Darülfünunu emini

Dr. Besim Ömer'in gayreti ile "Kız öğrencilerin de tıp eğitimine kabulü" fikri gündeme taşınmaya başlanmış; Eczacılık, Dişçilik, Kabile (ebe) ve Hastabakıcılık okulu açılmıştır.

1921 yılında Inas Darülfünunu lav edilerek, Türk kadınına tıp eğitimi verme hakkını savunan Dr. Besim Ömer'in gayretiyle yedi kız öğrencinin İstanbul Darülfünuna kaydı yapılmıştır.

1922 yılında Fransız Prof. Dr. Marcel Labbé 'nin İstanbul Darülfünunu'na gelmesiyle eğitim geliştirildi. Başlatılan hiperglisemi, diyabet, endokrin/böbrek/karaciğer yetersizliği dersleri bu alanın önemini ortaya koymuş; Haydarpaşa Tıbbiyesinde altı konferans veren Paris Tıp Fakültesi Profesörü Marcel Labbé'nin, Türk hekimleri üzerinde büyük etkisi olmuştur. Cenevre'den 1908 de yurda dönerek, 1909 da Haydarpaşa'daki Fenn-i Tedavi ve Tedavi-i Tecrübevi hocası olarak Haseki yerleşkesindeki Tedavi/Farmakoloji şefliğine atanan, Türkiye'de deneysel farmakolojinin öncüsü Prof. Dr. Âkil Muhtar (Özden) hoca da öğrencilerini ve asistanlarını, Prof. Labbé'nin yanında çalışmaları yolunda, teşvik etmiş; böylelikle birçok Türk hekimi eğitim için Avrupa'ya gönderilmiştir.

Necmettin Rıfat (Yarar), Ahmet Süheyl (Ünver), Muzaffer Şevki (Yener) gibi hekimler, dönüşlerinde diyabetin gelişiminde önemli roller üstleneceklerdir. Necmettin Rıfat (Yarar), Türkiye'de insüliniden bahseden ilk yazıyı kaleme almış; makalesi Darülfünun *Tıp Fakültesi Mecmuası* 1923 cildi 4'ncü sayısında (s. 266) yayınlanmıştır. Muzaffer Şevki, ileri ki yıllarda ilk diyabet cemiyetini kuracaktır. (1955 yılında Türk Diyabet Cemiyeti) Sonraki yıllarda hekimliği yanı sıra Türk tıp tarihçisi, ressam ve tezhip sanatçılığı öne çıkacak olan Ahmet Süheyl, Prof. Dr. Marcel Labbé'nin yanında o yıllarda "diyabet koması" konusunda çalışmalar yapmıştır.

19. yüzyılın başından itibaren genelde bütün eğitim ve devlet teşkilatında batılılaşma başlatılmasına, hatta 1876 da 1. Meşrutiyetin ilanından sonra, 1908'de 2. Meşrutiyetin ilanı ile demokratikleşme ve çağ atlama yolunda da büyük adımlar atılmasına rağmen, arka arkaya gelen Balkan Savaşı, I. Dünya Savaşı ve onu takip eden Kurtuluş Savaşı neticesi Osmanlı İmparatorluğu çökmüştü. 1920'lerde ilkel bir tarımı, sifıra yakın sanayisi, ekonomik olarak yarı sömürge olan 13 milyon nüfuslu toplumda 153 ortaokul ve lise, sadece 1 üniversite (İstanbul Darülfünunu) vardı. Halkın sadece %7'si okur-yazardı. Bilim hayatı ve düşüncesi yok sayılacak düzeyde idi.

Yaşayabilmek, çağa ayak uydurabilmek hem maddi, hem toplumsal hem de kültürel anlamda kalkınabilmek için gereken mucize Cumhuriyet idi. Ancak, *"Toplum ve fikir kuvvetlerinin kaynaklarını temizlemekle işe başlamak lazımdır. Memleket ve milleti kurtarmak isteyenler için hamiyet, iyi niyet, gayret ve fedakârlık gereken özelliklerdendir. ... Bir toplumdaki marazı görmek, onu tedavi etmek, toplumu çağın gereklerine göre ilerletebilmek hiçbir zaman yeterli gelmez; bu niteliklerin yanında İLİM ve FEN LAZIMDIR. İLİM ve FEN faaliyetlerinin merkezi ise OKULdur."* sözleriyle eğitimin öncelikli önemini vurgulayan Mustafa Kemal, Cumhuriyet ilanından önce, var olan tek üniversitenin yeniden yapılandırılması hatta yeni üniversite kurulması gerekliliğinin bilincindeydi.

Henüz Cumhuriyet ilan edilmemişken çalışmalara başlandı. 1920'de Türkiye Büyük Millet Meclisi'nin (TBMM) 3 sayılı kanun ile Sıhhiye ve Muavenet-i İçtimaiye Vekaleti (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı) kurulmuş; esaslı ve ilmî bir programla sağlık işlerinde de iş bölümünü kolaylaştıracak organizasyon ve çalışma plânına imkân sağlayan kanunlar yapılmaya başlanmıştı.

1923'te "Gülhane Tababet-i Askeriye Tatbikat Mektep ve Seririyatı Talimatnamesi" adında bir talimatnameyle Gülhane; "Genel askeri tababetin uygulandığı bir klinik (seririyat), askeri tababetin geliştirilmesi için bir okul, bilimsel incelemeler ve yayınlar için bir tıp akademisi, Milli Savunma Bakanlığı'na bağlı, Sağlık Dairesince seçilen bir asker tabip yönetiminde bir kurum" haline dönüştürülmüştü. Eylül 1923 tarihinde Beyazıt'taki Harbiye Nezareti binası TBMM tarafından resmi yazıyla Darülfünun'a devredilmiş; Yıldız Sarayı'ndaki yazma ve basma kitaplar taşınarak, zengin kütüphane oluşturulmuştur.

Cumhuriyet ilan edildikten sonra, 1933 yılındaki Üniversite Reformu'na kadar geçen süre içinde yurt çapında bütün eğitim kurumları ile ilgili önemli çalışmalara imza atıldı. M. Kemal'in "*Bizim sosyal toplumumuzun başarısızlığının yegâne sebebi, kadınlarımıza karşı gösterdiğimiz ilgisizlikten ileri gelmektedir. Yaşamak demek faaliyet demektir. Bundan dolayı bir sosyal toplumun bir organı faaliyette bulunurken, diğer bir organı işlemezse o sosyal toplum felçlidir*" sözleriyle ifade ettiği çağdaş düşünce doğrultusunda, kadının toplumdaki yerini işaret etmesiyle Türk kadın doktorlara doktorluk yapma izni verilmiştir.

1924 yılında İstanbul Darülfünununa katma bütçe ile idare edilme hakkı ve tüzel kişilik verilmiştir. Yeni üniversite kurma hazırlığı başlatılarak 1924 yılında Colombia Üniversitesinden davet edilen felsefe profesörü John Dewey yazdığı iki raporda "*Temel prensip olarak yararlılığı ölçüsünde bilgiye değer verilmesinin amaçlanması*"nı önermiştir.

Ankara'da 1881'de "Gureba Hastanesi" adıyla kurulan hastane, 1924 de "Ankara Numune Hastanesi"ne dönüştürülmüştür.

1925'lerden itibaren Cumhuriyet Hükümeti, açacağı üniversiteye eleman yetiştirmek için Avrupa'ya çok sayıda

(Maarif Vekâletince 500 öğrenci, diğer devlet kurumları ve belediyelerden 200) Darülfünun talebesini eğitim için göndermiştir.

1928 yılında İstanbul Darülfünununa 1921 de kaydolan ilk kız öğrenciler mezun oldu. İlk mezunlardan Dr. Müfide Kazım (Küley) kadınların tıp fakültelerine girmesinin mücadelesini yapan ve ilk mezunlar içinde akademik kariyer yapan tek dahiliye uzmanıdır; ileriki yıllarda "İç Hastalıklarında Diyetle Tedavi" kitabını yazacaktır.

1930'lı yıllara gelindiğinde Türkiye Cumhuriyeti hükümeti, eğitimde reform gerekliliğine kanaat getirerek yeni üniversite çalışmalarına hız vermiştir. 15 Aralık 1930 tarihinde M. Kemal Atatürk'ün İstanbul Darülfünununu ilk kez ziyaretinden sonra 1931 yılında Cenevre Üniversitesi'nin eski rektörü, pedagoji profesörü ve siyaset bilimci Albert Malche ülkeye davet edilmiş; Malche, Darülfünunda yapmış olduğu değerlendirmeler doğrultusunda üniversite reformu konusunda bir rapor hazırlamıştır. İlk tespitleri "*Türkçe bilimsel yayınlar eksik, ders metodu çağdaş, öğrencilerin yabancı dil bilgisi yetersiz... Her şeyden önemlisi de düşük ücret alan -çoğu yetersiz- profesörler, ders dışı işler yapıyorlar. Durum ciddi; ama ümitsiz değil...*" şeklindeydi. Çözüm önerilerini, "*Çalışma araç-gereçleri gerekli, çalışma organizasyonu düzenlenmeli ve geleneksel öğretim metodlarının yerine bilimsel düşünceye sahip bilim adamları davet edilmeli*" şeklinde sıralıyordu.

Öte yanda Avrupa'da, 30 Ocak 1933 de Almanya'da iktidara gelen Nazi Partisi, ırk ve ideolojik sebeplerden, üniversite öğretim üyelerini emekliye sevk etmeye, ihtar ve tehditle görevlerinden uzaklaştırmaya ve hatta tutuklamaya başlamıştır. Malche'den, Almanya'yı terkederek profesörlük Türkiye'ye çağırılması işini halletmek üzere, İsviçre'ye Rusya'dan göç eden dostu Prof. Tschulok ve damadı olan Prof. Dr. Philipp Schwartz ile irtibata geçmesi

istendi. Milli Eğitim Bakanı Dr. Reşit Galip'in gayretleri ile 31 Mayıs 1933'te çıkarılan 2252 sayılı kanunla Üniversite Reformunun hukuken gerçekleşme safhası başlatıldı. Zürih'teki "Yabancı Ülkelerdeki Alman Bilim Adamlarının İhtiyaç Birliği"nin bir temsilcisi olarak patoloji profesörü Dr. Philipp Schwartz İstanbul'a geldi, 6 temmuzdaki toplantıda 30 Alman profesörün İstanbul Üniversitesi'ne öğretim üyesi olarak çağrılması, hatta verilecek aylıklar kararlaştırıldı ve buna dair protokol imzalandı. Aynı yıl 17 Eylülde de ülkemize dünyaca ünlü bilim adamı Albert Einstein'ın imzasını taşıyan bir mektup gelir. Mektupta Almanya'dan gelen 40 kadar Yahudi profesör ve doktorun bilimsel çalışmalarını Türkiye'de yürütmeleri için Türk hükümetinden iş ricasında bulunulmuştur. Ancak zaten hazır olan protokol gereği, mukavele imzalayan Alman profesörler aileleri ve asistanları ile birlikte 1933 Ekim ayı içinde İstanbul'da Dolmabahçe Sarayında verilecek olan Cumhuriyetin 10. yıldönümü Balosuna davet edilmişlerdir bile.

31 Temmuz 1933'te TBMM kararıyla (2252 sayılı kanun), Darülfünun kapatılarak yerine 1 Ağustos 1933'te İstanbul Üniversitesi kuruldu. Üniversitenin ilk rektörü Ord. Prof. Dr. Neşet Ömer İrdelp; Tıp Fakültesinin ilk Dekanı Ord. Prof. Dr. Tevfik Salim Sağlam olmuştur. Böylelikle İstanbul Üniversitesi'ni istenilen düzeye çıkarmak için gereken taze kan, 3 kaynaktan sağlanmıştır.

I) Birincisi, bu dünyada bilimin bir güç olduğunu sezinlemiş olan Mustafa Kemal Atatürk'ün Nazi Almanya'sından kaçmak zorunda kalan bilim adamlarını, bilim adamı olmasının dışındaki özelliklerine itibar etmeden; dil, din farkı, hakkında takibat bulunması gibi hususlara önem vermeksizin Türkiye'ye kabul etmesidir. Almanya'yı terk eden bilim adamları, dünya çapında buluşları olan insanlardı. Türkiye'nin o yıllarda vatanlarını terk etmek zorunda kalan bilim insanlarını

aileleriyle birlikte kabul etmesi, üstelik kendi mesleklerini de yapabilecek şekilde bir çalışma ortamı sağlaması, gelen öğretim üyeleri üzerinde derin bir şükran duygusu yaratmıştı. Sadece İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1933 -1945 yılları arasında 16 Alman tıp profesörü (Rudolf Nissen, Erich Frank, Wilhelm Liepmann, Josef Igersheimer, Friedrich Dessauer, Alfred Kantorowicz, Philipp Schwartz, Siegfried Oberndorfer, Hans Winterstein, Julius Hirsch, Hugo Braun, Werner Lipschitz) klinik ve enstitü direktörleri olarak görev aldı; fakültenin harcı yeniden karılarak, bir yapılanmaya gidildi ve bir yükseliş dönemi başladı.

Ülkemizde endokrinoloji, diyabet ve beslenme bilimlerinin gelişmesinde büyük katkıları olan Erich Frank'tır (1884-1957). Prof. Oscar Minkowski'nin öğrencisi ve asistanı olan Frank 1934 yılında ailesi ile beraber Türkiye'ye gelmiş, İstanbul Tıp Fakültesi 2. Dahiliye Kliniği (Bezm-i Alem Vakıf Gureba Hastanesi) Direktörlüğü'ne atanmıştır. Dr. Frank, endokrinoloji ve metabolizma alanında da önemli çalışmalar yapmış, ilk kez 'Diabetes insipidus'u tanımlamıştı. 1923 yılında Almanya'da, Ord. Prof. Dr. Fritz Arndt ile birlikte parazit ilacı olarak kullanılan 'Synthalin'in kan şekerini düşürdüğünü fark ederek ilk oral antidiyabetik olarak kullanılan 'guanidin' grubunu keşfetmişti.

II) İkinci kaynak, 1925'lerden itibaren Cumhuriyet Hükümetinin, açacağı üniversiteye eleman yetiştirmek için Avrupa'ya çok sayıda gönderdiği Türk gençleriydi. 1925-29 döneminde kendi insiyatiflerine bağlı olarak Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'den seçilen "Sizleri bir kıvılcım olarak yolluyorum, alevler olarak geri dönmelisiniz." diyerek Avrupa'ya gönderilen Darülfünun talebeleri [örneğin Dr. Mahmud Sadi (Irmak)] reform yapıldığında geri çağırıldılar. Yabancı hocalarla birlikte modern eğitimi başlattılar.

III) Üçüncü kaynak, 1898 de 2. Abdülhamid döneminde Bonn

Üniversitesinden gelen Robert Rieder'in kurduğu Gülhane Tatbikat Mektebi ve Seririyat Hastanesi'nde yetişerek Almanya'ya eğitime gönderilen askeri hekimler idi; Abdülkadir Lütfi(Noyan), Asaf Derviş, Hamdi Suat (Aknar), Reşat Rıza (Kor), Mim Kemal (Öke), Hulusi Behçet, Fuat Kamil (Berksan), Süleyman Numan, Niyazi İsmet(Gözcü), Raşit Tahsin (Tuğsavul) gibi Darülfünun döneminde Avrupa'da eğitim alan Türk tıbbının bu ünlü hocaları, Üniversite Reformu ile birlikte Almanya'dan gelen bilim adamları ile birlikte İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ulusal ve uluslararası alanda parlak bir kurum haline gelmesini sağladılar.

Böylelikle Atatürk'ün önderliğinde Cumhuriyet'in 10. yılında **1933 ÜNİVERSİTE REFORMU** gerçekleşmiş oldu. Üniversite Reformu ile İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinikleri Haydarpaşa yerleşkesinden Avrupa yakasına Haseki, Gureba, Cerrahpaşa, Şişli (Çocuk) ve Bakırköy Akıl (Psikiyatri) Hastanelerine, teorik tıp kürsüleri de Beyazıt'taki Merkez Bina'ya taşındı.

O yıllarda dünyadaki gelişmeleri izlemeye çalışan hekimlerimizden Sezai Bedrettin Tümay çalıştığı Üsküdar Ana Çocuk Sağlığı Merkezi'nde 1935 de, ilk kez bir çocuk diyabetinde insülin kullanan hekim olarak tarihe geçmiştir.

M. Kemal Atatürk yapılan üniversite reformunu yeterli görmüyor, 1 Kasım 1937 tarihli Meclis açılış konuşmasında *“Ülkeyi şimdilik üç büyük kültür bölgesi olarak düşünüp, Batı bölgesi için İstanbul Üniversitesi'nde başlamış olan düzeltim programını daha kökten bir biçimde uygulayarak Cumhuriyete gerçekten çağdaş bir üniversite kazandırmak; Merkez bölgesi için Ankara Üniversitesi'ni en kısa zamanda kurmak ve Doğu bölgesi için -Van gölü kıyılarının en güzel bir yerinde, her bölümünden, ilkokullarından üniversitesine varıncaya değin çağdaş bir*

kültür kenti yaratmak yolunda şimdiden çalışılmaya girişilmelidir.” Söylemi ile gelecekteki üniversite eğitimin önemine işaret ediyordu.

1940'lı yıllarda

Prof. Erich Frank'ın Vakıf Gureba 2. Dahiliyedeki aktiviteleri devam etmekteydi. Almanya'dan özel izinle getirerek beraber çalıştığı diyet hemşiresi Elisabeth Volf (Schwester Elsa) ve 'Biyokimya Laboratuvarı', kurucusu Dr. Kurt Steinitz 2. Dahiliye Kliniği'ne önemli hizmetlerde bulunmuşlar; diyabetle mücadelede EKİP ÇALIŞMASI gerekliliğine daha o zaman işaret etmişlerdir. 1942'de Elisa'nın yayınladığı 'Pratik Diyetetik' ve Steinitz'in yazdığı 'Klinik Laboratuvar Usulleri' isimli kitaplar yanı sıra Prof. Erich Frank da yazdığı 2 kitap, 38 orijinal (Almanca/İngilizce) makale, 33 ders notları ile ülkemizde eğitime katkı sağlamış, *İstanbul Contribution to Clinical Science* adlı dergi yayını başlatmıştır. 1947 de yazdığı "Pathologies des Kohlen Hydratstoff-Wechsels" isimli kitabı ile İsviçre'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 2. Dahiliye Kliniği Direktörü unvanı ile ülkemizi temsil etmiştir. Bu kitabı, Frank'ın derslerinde tercümanlık yapan, sonraki yıllarda endokrinoloji ve diyabet alanında önemli araştırmalara imza atacak olan Dr. A. Ferhan Berker "Karbonhidrat Metabolizması Patolojisi" adıyla dilimize çevirmiştir. Ülkemizde diyabetolojinin kurucusu sayılan Prof. Erich Frank, Almanya Tıp Akademisi Üyeliği'ne seçildiğinde, Almanya'da göreve geri dönme davetini kabul etmeyerek "Yurdundan atılmanın acı şaşkınlığına uğradığım günlerde beni yalnız ve yalnız Türkiye kollarını açarak bağrına bastı. Burası benim vatanımdır, ayrılp nimetlerine küfranda bulunamam." diyerek T.C vatandaşlığına geçmiş, ülkemizde topraklarında Aşıyan mezarlığında yatan bir bilim adamıdır.

1941’de, Türkiye’nin 2. Dünya Savaşına girme ihtimali üzerine, askeri okulların ve Gülhane’nin İstanbul’dan Ankara’ya taşınmasına karar verilmiş, İstanbul’dan 28 vagonluk bir katarla sığdırılan tüm eşya ve personel, Sirkeci’den Ankara’ya Cebeci Merkez Hastanesi’ne nakledilmiş; Gülhane 1947’de “Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)” adını almıştır.

1945 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) kurulmuştur. Prof. Dr. Tevfik Salim Sağlam, 1945 yılında İç Salgı Bezleri Hastalıkları kitabını, 1948 de ilk kadın mezunlardan Prof. Dr. Müfide Kazım Küley, İç Hastalıklarında Diyetle Tedavi Kitabını yayınlamıştır.

1950’li yıllarda

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitimi farklı yerleşkelerde sürdürülmekteydi; üç Dahiliye olarak [1. Dahiliye (Osman Barlas) 2. Dahiliye (Ferhan Berker, Nebil Bilhan), 3. Dahiliye (Tevfik Sağlam, Ekrem Şerif)] Vakıf Gureba’da, Tedavi ve Farmakoloji Kliniği adıyla Haseki yerleşkesinde eğitim verilmekteydi. Vakıf Gureba 2. Dahiliye’de Erich Frank’ın öğrencileri Ferhan Berker, Nebil Bilhan Alman ekolünü sürdürürken; 3. Dahiliye’de Tevfik Sağlam, Ekrem Şerif Egeli ekol farkı gözetmeksizin çalışmışlar; 1950 sonlarında çalışmalara sonradan eklenen Haluk Alp, A. Sevim Büyükdevrim Amerikan ekolüne yönelmişlerdir. 1951 de İstanbul Üniversitesinin Haseki kampüsündeki hocalarından Muzaffer Şevki Yener’in “Şeker Hastalığı ve İhtilatlarının Halihazır Tedavisi” kitabı basılmıştır.

1955 yılında İzmir’de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon’da Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ); 1957 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi eğitime başlamışlardır.

Aynı yıl, 1955 de ülkemizin ilk Diyabet Derneği olan Türk Diyabet Cemiyeti (TDC); Taksim’de Şoförler Cemiyeti

lokalinde Prof. Dr. Muzaffer Şevki Yener ve arkadaşları Neyzen ve Hâkim Hicabi Fıratlı ile Asude Zeybekçioğlu tarafından kurulmuştur. Muzaffer Şevki Yener’in 1959’da ölümüyle birlikte TDC başkanlığa Prof. Dr. Celal Öker getirilmiştir. Her üç dili de konuşan Celal Öker Hoca hem Labbe, hem Frank hem de 2. Dünya savaşı sonrası başlayan Amerika etkisini birleştiren bir kişiliktir. TDC çalışma hedeflerini; eğitim, sahada Diyabet taramaları ve kurumsallaşarak yaygınlaşma olarak belirlemiştir. Celal Öker tüm yaşamını eğitim, yöneticilik, Diyabet taramaları ve Diyabet Kongreleri düzenlemekle geçirdi. Ülkemizde diyabet eğitimi yaygınlaştırmaya öncülük etmiş; ulusal diyabetin gelişmesindeki ivmeyi başlatmıştır. Başkanlığında TDC, 1959’da IDF’e 21. üye olarak kabul edilerek uluslararası nitelik kazanmıştır.

1960’lı yıllar

Farklı üniversitelerde endokrin ve diyabet çalışmalarının başlatıldığı ve beslenmeyle ilişkili derneklerin kurulduğu yıllardır.

1960 yılında Ege Üniversitesindeki diyabet ve endokrinoloji ile ilgili çalışmalarını 1. Dahiliye Kürsüsü Başkanı Prof. Dr. Vehbi Göksel başlatmıştır.

Gülhane’de diyabet ve endokrinoloji ile ilgili çalışmalar 1961 yılında Prof. Dr. Orhan Sargın sonrasında aktif olarak yoğunlaşmıştır.

TDC aktiviteleri de bu yıllarda hız kazanmıştır. 1961 yılında Taksim’de bir apartman dairesi kiralanarak, Türkiye’nin ilk diyabet merkezi Muzaffer Şevki Yener Diyabet Merkezi açılarak diyabet hastalarına sağlık hizmeti verilmeye başlanmıştır.

1961 yılında Ankara Numune Hastanesi’nde, (1998’de Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ismini alacaktır) metabolizma ile ilgili ilk klinik Dr. İhsan Aksan tarafından kurulmuştur. Dr. İhsan Aksan Almanya’daki çalışma

döneminde diabetes mellitus çalışmalarıyla tanınan ve ilk kez diyabetik ketoasidoz tanısının kullanıldığı Prof. Dr. Bernhard Naunyn kliniğinde asistan olarak çalışmış; dönüşünde arkadaşları Dr. Saliha Yalçın, Dr. Hayati Okan, Dr. Şemsettin Bayram ile diabetes mellitus konusunda ciddi şekilde yoğunlaşarak çalışmalar yürütmüştür. Aynı grubun yayınladığı “Şeker Hastalığı ve Tedavisi, Ajanstürk Matbaası, 1961” ilk diyabet monografilerinden birisidir.

1962 yılında Hacettepe Beslenme Diyetetik Bölümü açılmıştır.

Aynı yıl İstanbul’da TDC, Celal Öker/Alı İpbüker öncülüğünde Diyabet Tekamül Kursu adı altında Diyabet Eğitim Kursları düzenlemeye başlanmıştır. İki TDC/Pfizer iş birliği ile İstanbul’da gerçekleştirilen kurs sonraki yıllarda ülke genelinde yaygınlaştırılmıştır. Kurslar, 1963 de İzmir’de, 1964 de Ankara’da, 1965 de Adana’da, 1966 ‘da Bursa’da, 1967 ‘de İstanbul Orman Fakültesi’nde, 1968 de Ege Tıp Fakültesinde yapılmıştır. 1969 da adı ‘Diyabet Günleri’ olarak değiştirilerek İstanbul Belediye Sarayı’nda gerçekleştirilen eğitim aktiviteleri sonraki yıllarda da sürdürülecektir.

1963 yılında Türkiye’de ilk diyabet taramaları TDC eliyle başlatılmış ve ülke genelinde 600.000 kişinin taranmasını gerçekleştirilmiştir.

1963 yılında Vakıf Gureba’daki 2 ve 3. Dahiliye Klinikleri birleştirilerek Çapa İç Hastalıkları Kürsüsü kurulmuş ve başına da Prof. Dr. Arif İsmet Çetingil getirilmiştir. Bu klinikte yetişen Prof. Dr. Haluk Alp ve Prof. Dr. Sevim Büyükevrim özellikle diyabetolojiye yönelmişlerdir. Sonraki yıllarda Özkan Sandalcı, Ayhan Arınık, Ergin Sencer, Senay Molvalılar eklenerek emek vereceklerdir.

1967 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Prof. Dr. Şeref Zileli tarafından kurulmuştur. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 2.

Dahiliye Kliniğinde Erich Frank’ın yanında iç hastalıkları eğitimini tamamlayarak sonraki çalışmalarını ABD’de sürdürmüş olan Dr. Zileli, 1963 HÜTF’nin açılmasıyla birlikte önce İç Hastalıkları Bölümü’nü, 1967 yılında da Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesini kurarak diyabet çalışmalarını başlatmıştır. Sonraki yıllarda HÜTF de Ferzan Telatar, Olcay Gedik, Sema Akalın, Aydan Usman, Tümay Sözen, Tomris Erbaş, Selçuk Dağdelen diyabet eğitimine hizmet ederek emek vereceklerdir.

1964 yılında AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, Prof. Dr. Selahattin Koloğlu öncülüğünde kurulmuştur. Koloğlu, İstanbul Üniversitesi Gureba Hastanesi’nde, Prof. Dr. Erich Frank’ın yanında çalışarak 1954’de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden de iç hastalıkları uzmanlığını alan, gittiği ABD’ye New York State Üniversitesinden 1964 yılında endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı olarak ülkemize döndüğünde; AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ünitesini kurarak başkanı olmuştur. Kimya yüksek mühendisi Bilkay Koloğlu ise hormonal analizler yapılabilen Endokrinoloji Laboratuvarı’nı kurmuş; sonraki yıllarda üniteye Gürbüz Erdoğan, Alim Uzunalimoğlu katılmıştır. AÜTF, çoğunlukla Gülhane kökenli öğretim üyeleri tarafından kurulduğundan önceleri Süleyman Numan Paşa’nın ve Alman diyabetologlarının etkisinde kalmıştır. 1960’dan sonra, özellikle Prof. Dr. Selahattin Koloğlu, artık uluslararası bir görünümde olan Amerikan ekolünü izlemiştir.

1964 yılında Taksim’deki Diyabet Merkezi, kurucularından Muzaffer Şevki Yener tarafından başşlanan Harbiye Meyva Sokak (şimdiki adı Celâl Öker Sokak) adresindeki bir apartman dairesine taşınarak diyabet hastalarına burada gerçek anlamda ilk Diyabet Merkezi olarak hizmet vermeye başlamış ve hastalara yönelik ilk Diabet Dergisinin yayımına başlamıştır.

Dergi 1977'e kadar "Diabet" adıyla Türk Diabet Cemiyetinin yayın organı olarak devam etmiş, 1978'de "Türk Diyabet Yıllığı" adını alacaktır.

1967 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi adı altında ama yerleşkeleri farklı iki ayrı tıp fakültesine bölünmüştür; İstanbul Tıp Fakültesi (İlk Dekanı Cihad Abaoğlu) ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İlk Dekanı Celal Öker) olarak adlandırılarak, Çapa ve Cerrahpaşa yerleşkelerinde tıp eğitimini sürdürmüşlerdir. Vakıf Gureba'daki 2. Dahiliye Kliniği ile 3. Dahiliye Kliniği; İstanbul Tıp Fakültesi'nin iki ayrı İç Hastalıkları Kliniği'ni, Prof. Dr. Osman Barlas'ın direktör olduğu 1. Dahiliye Kliniği ile Ord. Prof. Dr. Sedat Tavat'ın direktör olduğu Haseki Tedavi Kliniği de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin iki ayrı İç Hastalıkları Kliniği'ni oluşturmuştur. Bu iki ayrı tıp fakültesinin toplam dört kliniği, her fakülte içinde birer klinik oluşturacak şekilde 1972 yılında birleştirilecektir.

1969 yılında Türkiye Diyetisyenler Derneği, Türkan E. Kutluay, Sevinç Yücecan, Ufuk Güneşli, Güneş Soysal, Şenda Haseki Tunca tarafından kurulmuştur.

Yine aynı yıl, 1969'un 16 martında Ankara Numune Hastanesi ekibinin (Dr İhsan Aksan, Dr Saliha Yalçın, Dr Şemsettin Bayram) öncülüğünde Ankara Diyabet Derneği kurulmuş; "Şekerlilerle Sohbet" adı altında hastalara yönelik düzenli eğitici toplantılar düzenlenmiş, "Şekerli" dergisini yayınlamışlardır. Dernek daha sonra Türkiye Diyabet Derneği adını almıştır; halen faaliyetlerini sürdürmekte olan derneğe Mustafa Cesur, Rıfat Emral, Erman Çakal emek vermiş, vermektedirler.

1970'li yıllar

Yeni üniversitelerin kurulduğu ve üniversitelerde endokrin alanında seksiyonlaşma, üniteleşme döneminin başladığı yıllardır. (1973'te: Diyarbakır'da Dicle Üniversitesi, Adana'da Çukurova

Üniversitesi, 1975'de: Bursa'da Uludağ Üniversitesi, Malatya'da İnönü Üniversitesi, Elazığ'da Fırat Üniversitesi, Samsun'da/19 Mayıs Üniversitesi, Konya'da/Selçuk Üniversitesi, 1978'de: Kayseri'de/Erciyes Üniversitesi kurulmuştur)

1972 yılında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesinde Prof. Dr. Ferhan Berker, Prof. Dr. Haluk Alp, Prof. Dr. Sevim Büyükdeyrim çabalarıyla Endokrinoloji Seksiyonu oluşturulmuş, Ferhan Berker ve Haluk Alp ekiplerine yeni katılımlar gerçekleşmiştir. (A grubuna Halil D. Azizlerli, M. Faruk Alagöl; B grubuna da Melek Yılmaz Tezcan ve Yusuf Orhan)

1974 yılında AÜTF'nde Türkiye'deki ilk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü kurulmuştur.

1975 yılında; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde o dönem doçent olan Mustafa Koçak Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesini kurmuştur.

1979 da Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde Prof. Dr. Taylan Kabalak ve Ahmet Kocabaş öncülüğünde Endokrin seksiyonu kurulmuştur.

TDC'nin 'Diyabet Günleri' Toplantılarına ülkenin farklı illerinde (Ankara, İzmir) devam edilirken toplantıların adı 1972'den sonra 'Ulusal Tıp Toplantıları' olarak isimlendirilmiştir. Celal Öker, 1976 yılında bir uçak kazasında aramızdan ayrılınca arkadaşları, öğrencileri (Hüsrev Hatemi, Fikret Biyal, Sevim Büyükdeyrim, Raika Erkurt, Nazif Bağrıaçık, Ali İpbüker) TDC'ne emek vermeye devam etmişlerdir. 1979 yılında Prof. Dr. Fikret Biyal ve Talat Çini hocalardan sonra başkan olan Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık başkanlığı 2012 yılına dek başarıyla yürütmüştür. Halen TDC başkanı Prof. Dr. Hasan İlkova'dır.

1980'li yıllar

Üniversite eğitiminde yapılanma, yeni kurum ve dernek kuruluşlarının yapıldığı ve düzenlenmekte olan diyabet toplantı/

seminerlerine devam edildiği yıllardır.

6 Kasım 1981 yılında, yüksek öğretim kurumlarını ülke sathına yaymak ve yüksek öğretim çağındaki nüfusun üniversitelere girme imkanını artırmak ve yüksek öğretim kurumlarındaki eğitim-öğretim, bilimsel araştırma ve toplum hizmetleri faaliyetlerinin düzeyini yükseltmek amacıyla 2547 sayılı yüksek öğretim kanununun temel esaslarına göre YÖK kurulmuş; 18 üniversite, 20 akademi ve spor akademisi, eğitim enstitüleri ile meslek yüksek okullarından oluşan 126 yüksek öğretim kurumu yeniden teşkilatlandırılmış; yeni yasal düzenleme ile kar amacı gütmeyen vakıfların özel yüksek öğretim kurumlarının önü açılmıştır.

YÖK yasası ile yeni üniversiteler kurulmuş ve fakültelerde ünite/bilim dalı sayılarında artış sağlanarak diyabetle uğraşan hekim sayısı yaygınlaştırılmıştır. (1982’de Ankara’da Gazi Üniversitesi, Antalya’da Akdeniz Üniversitesi, Edirne’de Trakya Üniversitesi, Eskişehir’de Anadolu Üniversitesi; Van’da Van Yüzyıl Üniversitesi, İzmir’de 9 Eylül Üniversitesi, İstanbul’da Marmara Üniversitesi; 1987’de Gaziantep’te Gaziantep Üniversitesi kurulmuştur)

1980 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Ayhan Arınık tarafından Endokrinoloji Birimi kurulmuş, o dönemde uzman doktor olan Şazi İmamoglu Endokrinoloji Birimi’nde çalışmaya başlamış; 1984 yılında Birim, Endokrinoloji Kürsüsü olmuştur.

1981 yılında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesinde (İ.Ü. İTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı’na bağlı, “Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı” adıyla (Haluk Alp, Ferhan Berker, Sevim Büyükdevrim, Nihat Bostancı, Özkan Sandalcı, Ergin Sencer, Senay Molvalılar, Halil Azizlerli, Faruk Alagöl) bir tek seksiyon oluşturulmuştur.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’na bağlı iki bilim dalı “Diabet,

Metabolizma ve Beslenme B.D. (Nazif Bağrıaçık, Gökmen Kalkan)” ile “Endokrinoloji Bilim Dalı (Fikret Biyal, Üstün Korugan, Sadi Gündoğdu, Fikret Sipahioğlu, Temel Yılmaz)” kurulmuştur.

1982 yılında Adana’da Çukurova Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Seksiyonu, Bilim Dalı adını almıştır. Bu tarihten sonra Tamer Tetiker, Murat Sert emek veren öğretim üyeleridir.

1982’de YÖK 2457 sayılı kanun ve 18.2.1982 tarihli teşkilat yönetmeliği gereğince AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kurulmuş ve İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlanmıştır. Bilim Dalı Başkanlığı’na da Prof. Dr. Alim Uzunalimoğlu, sonrasında Gürbüz Erdoğan, Nuri Kamel, Ali Rıza Uysal, Nilgün Başkal, Demet Çorapçioğlu bilim dalına emek verdiler.

1984 yılında GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kurulmuş; kuruluş aşamasında başkan Prof. Dr. Mehmet Ali Gündoğan ve emek verenler Hayati Tor, Çağlayan Özdemir, Mustafa Kutlu, Ahmet Çorakçı, Ömer Azal, Alper Sönmez olmuştur.

1984 yılında Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi’nde klinik şefliğine atanan Yalçın Aral (o dönemde doçent) tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniği kurulmuştur. Bu klinik böylece ülkemizde üniversite dışında endokrinoloji ihtisası verme yetkisine sahip olan ilk klinik olma unvanını da elde etmiştir.

1987 yılında İ.Ü. İTF İç Hast. ABD Endokrinoloji Bilim Dalı’ndan ayrılan Prof. Dr. A. Sevim Büyükdevrim, İTF İç Hast. ABD bünyesinde Diyabet Bilim Dalı’nı kurmuş; kendisinin başkan olduğu dönemde İTF Diyabet Bilim Dalı’na M. Temel Yılmaz, İlhan Satman, Nevin Dinççağ, Kubilay Karşıdağ, Emel Özer katılmışlardır.

Büyükdevrim, aynı yıl, 1987 yılında Üstün Korugan, Temel Yılmaz ile beraber İstanbul Üniversitesi Deneysel

Tıp Araştırma Merkezi'nin (DETAM) kurulmasına öncülük etmiştir. Daha sonra enstitüye dönüştürülen bu merkez, TÜBİTAK desteği de alarak çok önemli araştırmalara katkı sağlamıştır. Türkiye'de modern anlamda deneysel diyabetolojinin temellerinin atılmasını sağlamıştır. Bu merkez ülkemizde birçok araştırma laboratuvarı kurulmasına vesile olmuştur; önemli araştırmalara katkı sağlamıştır. Halen 'Aziz Sancar Tıp Araştırma Merkezi', adıyla deneysel çalışmaların yapıldığı Türkiye'de buna benzer araştırma enstitülerinin açılmasına örnek teşkil eden bir kurumdur.

1988 de Prof. Dr. Taylan Kabalak öncülüğünde kurulmuş Ege Tıp Fakültesi Endokrinoloji seksiyonu, Bilim Dalı'na dönüştürülmüştür; Ege Tıp Endokrinoloji (Mehmet Tüzün, Candeğer Yılmaz, Füsün Saygılı, Gökhan Özgen, Şevki Çetinkalp) ülkemizde pek çok yeniliklere imza atmıştır; örneğin insülin pompasını ilk kullanan birimdir.

1988 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara Tıp Fakültesi'nden endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanlığını almış; o dönem doçent olan Metin Arslan tarafından kurulmuştur. Daha sonra Göksun Ayvaz, Müjde Aktürk, İlhan Yetkin, Ayhan Karakoç başarıyla görev yapmışlardır.

1983 yılında Diyabet, Obezite ve Beslenme Derneği, Fikret Biyal, Hüseyin Hatemi, Mehmet Pala, Fikret Sipahioğlu, Birsen Okan, Münire Hacibekiroğlu, Somer Öneş, M. Temel Yılmaz tarafından kurulmuştur.

1982'de ülkemizde ilk kez A1C testi uygulanmaya başlamıştır.

TDC Ulusal Tıp Toplantılarına ve seminer düzenlemeleri, 1983 yılı haricinde her yıl farklı illerde sürdürülmüştür. (1980, 1986, 1987 yıllarında İstanbul, 1984 de Ankara, 1985, 1988 de İzmir, 1982, 1989 da Antalya ve 1981 Kuşadası'nda organize edilmiştir.) 1986 yılında Elmadağ'daki 'M Şevki Yener

Diyabet Merkezi', 25 yataklı bir hastaneye döndürülerek ilk yataklı tedavi merkezi haline getirilmiştir.

1987 yılında TDC, ilk toplu halk taramasını yapmış (Adapazarı-Karasu), büyük illerde TDC şubeleri oluşturulmaya başlanmıştır.

1990 lı yıllar

Ülkemizde diyabetolojide eğitimin, prevalans çalışmalarının ivme kazandığı; yeni derneklerin ve üniversitelerin kurulduğu ve endokrinoloji birim/bölüm sayısında artış kaydedilen yıllardır.

Ulusal Tıp Toplantıları "Ulusal Kongre" adıyla anılmaya başlandığı; aynı zamanda Uluslararası toplantı aktivitelerine başlangıç yıllarıdır. 1990'larda ülkemizde diyabet bakımı ve tedavisinde standardizasyon sağlamak amacıyla ortak görüşlerin oluşturulması hedeflenmiştir.

1993 te TDC girişimleriyle ülkemizde ilk kez European Association for the Study of Diabetes (EASD) Kongrelerinin 29.'su, İstanbul'da yapılmıştır.

1994 yılında Ülkemizde Diyabet bakımı ve tedavisinde eğitim başta olmak üzere ulusal bir ortak görüş oluşması için farklı kurum ve kuruluşların katılımıyla İstanbul'da Diyabette Standardizasyon ve Bakım Toplantısı düzenlenmiştir.

Yine aynı yılda, 1994'te Ulusal Diyabet Eğitim Grubu (UDEG) oluşturulmuştur. İstanbul, Ege, Dokuz Eylül, Uludağ, Hacettepe, GATA, Ankara, Gazi Üniversiteleri Tıp Fakülteleri birlikteliği ve iş birliği çalışmaları ile UDEG; eş zamanlı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile entegre çalışma grupları oluşturularak ulusal/uluslararası iş birliği çalışmaları planlanmış ve başlatmıştır.

1995 yılında UDEG, Diyabet Eğitici Eğitimi Programı toplantıları başlatılarak; Eskişehir, Trabzon, Edirne, Kayseri, Erzurum, İzmir, Ankara, İstanbul'da hekim, hemşire, diyetisyen eğitici

eğitimleri yapılmış; diyabet eğitimi yaygınlaştırılmaya çalışılmıştır.

Eğitimdeki bu adımlar yeni Fakülterde yeni bilim dallarının kuruluşuna imkân sağlamıştır. Zaten YÖK yasası hedefine uygun olarak yeni üniversitelerin kuruluşu da hızlanmıştı; 1990 larda fakülterde yeni Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalları veya Bölümü sayıları artmıştır.

1990'lı yıllarda yeni 24 devlet üniversitesi (1992de Afyon Kocatepe Üniversitesi, Aydın Adnan Menderes, Balıkesir; Bolu İzzet Baysal, Çanakkale 18 Mart, Denizli Pamukkale, Hatay Mustafa Kemal, Isparta Süleyman Demirel, Galatasaray, İzmir Yüksek Teknoloji, Kafkas, Kırıkkale, Kahramanmaraş Sütçü İmam, Kocaeli, Kültür Hanı, Dumlupınar; Manisa Celal Bayar; Mersin, Muğla, Niğde, Sakarya, Harran, Tokat, Zonguldak Bülent Ecevit; 1993 de Eskişehir Osmangazi); **18 Vakıf** Üniversitesi (1993 de Koç Üniversitesi, 1994 de Başkent Üniversitesi, 1996 da Işık Üniversitesi, İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sabancı Üniversitesi, Yeditepe Üniversitesi, 1997de Atılım Üniversitesi, Çankaya Üniversitesi, Beykent Üniversitesi, Doğuş Üniversitesi, İstanbul Kültür Üniversitesi, Kadir Has Üniversitesi, Maltepe Üniversitesi, Çağ Üniversitesi; 1998de Bahçeşehir Üniversitesi, Haliç Üniversitesi; 1999da Ufuk Üniversitesi, İstanbul Okan Üniversitesi) kurulmuştur; bu hızla 2000'e gelindiğinde öğrenci sayısında 5 kat, okullaşma oranında 3 kat, öğretim elemanı sayısında %68, öğretim üyesi sayısında %126 artış sağlanmış olacaktır.

Dokuz Eylül Üniversitesinde Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalının kuruluşu kararı 1990 tarihinde Yükseköğretim Kurumu tarafından alınmış ve 1991 yılında Üniversite Senatosunca da kabul edilmiştir. 1995'de Prof. Dr. Sevinç Eraslan'ın Bilim Dalı Başkanı olarak atanmasıyla faaliyetlerine başlamış; sonraki yıllarda Sena Yeşil, Fırat Bayraktar, Abdurrahman Çömlekçi ve Tevfik Demir Bilim Dalı

emek vermişlerdir.

1983 yılında Anadolu Üniversitesi adıyla kurulan, daha sonra Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Eskişehir Tıp Fakültesi birleştirilerek tek bir fakülte haline alan kurumda 1991 yılında o dönem yardımcı doçent olan Belgin Efe tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kurulmuştur. 2005 yılında ise üniversitenin ismi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi olarak değişmiştir. Bilim Dalı'nda daha sonra Prof. Dr. Aysen Akalın da (o dönem uzman) göreve başlamıştır.

Yine 1991 yılında Antalya'da Akdeniz Üniversitesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Prof. Dr. Ümit Karayalçın tarafından kurulmuştur. Daha sonra Mustafa Kemal Balcı, Hasan Altunbaş ve Ramazan Sarı bilim dalına emek vermişlerdir.

1992 yılında ise Edirne'deki Trakya Üniversitesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın kuruluşu Armağan Tuğrul tarafından gerçekleştirilmiştir, Sibel Güldiken, Mehmet Çelik bilim dalında başarılı çalışmalar yürütmüşlerdir.

1992 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Birimi, 21 Mart 1991 tarihli Yükseköğretim Kurulu toplantısında kabul edilen ilgili kanun değişikliklerine istinaden, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı adını almış Ercan Tuncel, Erdinç Ertürk, Canan Ersoy, Soner Cander, Özen Öz Gül hizmetleriyle emek vermişlerdir.

1992'de Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında Kamile Gül, Ayten Oğuz, Dilek Tüzün çalışmalar yapmaya başladılar. Aynı yıl Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kuruldu; Esen Akbay, Engin Altıntaş, Kerem Sezer emek vermekteler.

1992 yılında Van Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye kapsamında

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde çalışmalar başlamış; Murat Alay hizmet etmektedir

Kayseri’de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nın kurulma çalışmaları 1988 yılında Fahrettin Keleştimur (o dönem doçent) tarafından başlatılmış ve 1993 yılında Fahri Bayram’ın (o dönem yardımcı doçent) endokrinolog olarak atanmasıyla resmi olarak kurulmuştur. Daha sonra Kürşat Ünlühızarcı, Fatih Tanrıverdi, Züleyha Karaca, Aysa Hacıoğlu görev yapmışlardır.

1973 yılında Diyarbakır Üniversitesi adıyla kurulan, 1982 de adı Dicle Üniversitesi olarak tescillenen üniversitede Tıp Fakültesi 1982 de; Endokrinoloji bölümü 1993 yılında İç Hastalıkları Anabilim Dalı kapsamında faaliyete geçirilmiştir. Halen Alpaslan Tuzcu, Zafer Pekkolay emek veren öğretim üyeleridir.

1994 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 1994 tarihinde Ahmet Kaya tarafından kurulmuştur.

1995 yılının sonlarında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Sema Akalın tarafından kurulmuştur. Dilek Gogas Yavuz, Oğuzhan Deyneli bilim dalına emek vermişlerdir.

1996 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Berrin Çetinarslan tarafından kurulmuştur. Halen Zeynep Cantürk görev yapmaktadır.

Erzurum’da Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Mehmet Gündoğdu tarafından başlatılmış endokrinoloji yoğunluklu çalışmalar 1996 yılında Necdet Ünüvar (o dönem doçent) tarafından Endokrinoloji Bilim Dalı kurularak sürdürülmüştür. Daha sonra Güngör Akçay, Habib Bilen görev yapan, bilim dalına emek veren öğretim üyeleridir.

Yine aynı yıl 1996’da Aydın Adnan

Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında Engin Güney, Mustafa Ünübol görev ve emek vermeye başladılar.

1997 yılında Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Adana Hastanesi içinde, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde, Bülent Mustafa Karademir ile hasta kabulüne başlamış, 1998 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları adıyla Nilgün Güvener Demirağ (o dönem yardımcı doçent) ile Ankara Hastanesi faaliyete başlamıştır. Önce Bilim Dalı (Başkan Neslihan Başçıl Tütüncü) sonra merkez haline dönüştürülen kurumun 2003 de Alanya, Konya ve 2007 de İstanbul hastanelerinde poliklinik hizmeti faaliyetine başlamıştır.

1997’de Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü kurulmuş; Aşkın Güngüneş emek vermiştir.

1998 yılında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Bilgin Özmen (o dönem yardımcı doçent) tarafından kurulmuştur. Halen Zeliha Hekimsoy Bilim Dalı Başkanlığı’nı yürütmektedir.

1999 yılında iç hastalıkları uzmanı Yalçın Kepekçi tarafından Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kurulmuştur. Daha sonra Ersin Akarsu, Mesut Özkaya, Mustafa Araz ve Suzan Tabur bilim dalında emek vererek görev yapmışlardır.

Aynı yıl 1999 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi’nde Sebile Dökmetaş tarafından (o dönem yardımcı doçent) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği kurulmuş daha sonra Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı haline gelmiş ve Gülhan Duman, Barış Sarıakçalı bilim dalında göreve gelmişlerdir.

Yine aynı yıl, 1999 da Ramis Çolak (o dönem yardımcı doçent) tarafından Elazığ'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kurulmuş sonrasında Yusuf Özkan ve Kader Uğur görev yapmıştır.

1990'lı yıllarda yeni dernekler kurulmuş, ülke genelinde diyabet prevalansı saha araştırmaları yapılmıştır.

1995 yılında Diyabet Hemşireliği Derneği kurulmuştur. (İlk Başkanı Sevgi Oktay; Kurucu üyeleri: Hediye Ekizler, Semra Erdoğan, Türkinaz Atabek, Hatice Pek, Nermin Olgun ve Rukiye Pınar) Günümüzde Nermin Olgun, Diyabet Hemşireliği Derneği'nin başkanlığını sürdürmektedir. Derneğin 43'i Onursal Üye olmak üzere 651 üyesi bulunmaktadır.

1995 yılında Ankara Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) adını alarak endokrin Çalışma Grupları oluşturmuş, 1996'da TEMD Diyabet Çalışma Grubu ve Servier İş birliği ile uygulamalı kursları, hekim, hemşire, diyetisyen eğitici eğitimleri başlatılmıştır.

1996 yılında DETAM öğretim üyeleri (Temel Yılmaz, İlhan Satman, Nevin Dinççağ, Kubilay Karşıdağ, Emel Özer, Şehnaz Karadeniz) grubu öncülüğünde Türkiye Diyabet Vakfı (TDV) kurulmuş; Vakıf, 1997 'de IDF üyeliğine kabul edilmiştir. Halen Prof. Temel Yılmaz'ın başkanlığını sürdürdüğü TDV, ülkemizde diyabet alanında farkındalığın ve bilincin artırılması, diyabetlilerin sosyal haklarının iyileştirilmesi, diyabetliler ve aileleri için diyabet eğitimi, bölgesel ve ulusal projelerin geliştirilmesi amacıyla paydaşlarıyla iş birliği içinde olmuş ve bilimsel ve sosyal alanlarda uluslararası faaliyetler gerçekleştirmiş; "Tedavi ve İzlem Merkezleri" kurmuştur. TDV, üç ayda bir yayınlanan ve International Committe of Diabetes Magazine – ICDM üyesi olan "Diyabet ve Yaşam" dergisinin yanı sıra çeşitli kitap ve broşürler

hazırlamaktadır. Ayrıca diyabetle ilgili bilimsel bir dergi 3 ayda bir "Diabetes Forum", ayrıca 4 ayda bir diyabet bilimi ve stratejileri geliştirme dergisi "Diyabete Bakış" dergisi yayınlamaktadır; diyabet alanındaki bilimsel aktiviteleri desteklemek için her yıl "Diyabet Proje Destek Ödülü", "Bilimsel Yayın ve Bildiri Ödülü" ve "Yurtdışı Araştırma Destek Ödülü" vermektedir.

Kuruluşundan itibaren TDC ile birlikte halk eğitimleri (konferans, kamp, dergi), hekimlerin eğitimi (kurs ve kongreler), saha tarama çalışmaları ve sağlık kuruluşlarının standardizasyonu konularında ortak çalışmalar planlanarak 1997 yılında "14 Kasım Dünya Diyabet Haftası" ortak kutlamaları başlatılmıştır.

Yine 1997 de Sağlık Bakanlığı ve DİE/TÜİK'in lojistik desteği ile Dünya Sağlık Örgütü monitörlüğü altında; TÜBİTAK, İÜ-BAP, sivil toplum/meslek örgütleri (TDV, TEMD, DOM) ile farmasötik ve diagnostik endüstri desteğinde; İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, üniversiteler, eğitim-araştırma hastaneleri tarafından sahada Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) Çalışmaları başlatılmış, İlhan Satman hocanın özverili çalışmaları ve istatistiksel değerlendirmeleri ile diyabetin ülkemizdeki sıklığına yönelik önemli veriler elde edilmiştir. Türkiye genelinde, ≥ 20 yaş toplumda nüfus dağılımına uygun olarak davet edilmiş katılımcılarla aynı 540 merkezde ve $> \%80$ katılım oranı ile gerçekleştirilen çalışmalardır.

1997 ve 1999 yıllarında Karadeniz Ülkeleri Diyabet toplantıları (BLACKSEA DIAB), WHO, IDF ve 12 Karadeniz ülkesinin katılımıyla düzenlenmiştir.

1998'de Ankara'da yapılan Ulusal Diyabet Kongresi'nde, Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık, Doç. Dr. Ali İpbüker, Prof. Dr. Hüsrev Hatemi, Prof. Dr. Temel Yılmaz ve Prof. Dr. Hasan İlkova'nın kabul ettiği bir protokol ile, Ulusal Diyabet Kongrelerinin dönüşümlü olarak bir yıl Türkiye Diyabet

Vakfi, ertesini yıl Türk Diabet Cemiyeti tarafından düzenlenmesi kararı alınmıştır.

1999 da TDC ve TDV ilk ortak Ulusal Diyabet Kongresini, “35. Ulusal Diyabet Kongresi” adıyla 10-15 Mayıs 1999 da İstanbul’da organize etmişlerdir. Ekip çalışması örneği esas alınarak Diyabet Diyetisyenliği Sempozyumu ve Diyabet Hemşireliği Sempozyumu da aynı yılda, 1999’da gerçekleştirilmiş ve her iki sempozyumun da her yıl ulusal diyabet kongresine eş zamanlı olarak düzenlenerek sürdürülmesi kararlaştırılmıştır.

Bu yıl 2024’de Ulusal Diyabet kongrelerinin 60.’sı; Diyabet Diyetisyenliği ve Diyabet Hemşireliği sempozyumlarının 26.’sı düzenlenmektedir.

1999’da WHO Avrupa Ofisi, IDF tarafından 9 Avrupa Ülkesinde 1982’de başlatılan, Avrupa Ülkelerinde diyabetin ulusal otoriteyi de içine alan bir program olarak yürütülmesini öngören ve 1989 yılında ilan edilen St. Vincent Deklarasyonu, 10. yıl İstanbul Bildirgesi olarak ilan edilerek T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından imzalanmıştır.

2000’li yıllar

Yine eğitim ve sahada prevalans tarama çalışmaları hâkim olduğu yıllardır. Yeni dernekler kurulmuştur. Hasta ve hekime yönelik hazırlanan dergi ve kılavuzların sayısı artmaya başlamıştır.

2001’de İzmir Ege Üniversitesi Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma ve Obeziteyle Yaşam adında 2 Hasta Derneği kurulmuş; Ege Diyabet Okulu ve Ege Obezite Okulu programı başlatılmıştır.

2010’da esasen aktiviteleriyle var olan Diyabet Diyetisyenliği Derneği (DİYED) resmi olarak kurulmuştur. Kurucu üyeleri Neslihan Koyunoğlu Bingöl, Meral Mercanlıgil, Seyit Mehmet Mercanlıgil, Emel Selma Özer, Nevin Özyurt, G. Canan Uysal, Emine Yıldız olup Başkanı Selma Emel Özer’dir.

2010 yılında ülkemizdeki diyabet prevalansı

için TURDEP-II epidemiyolojik saha çalışması genişletilerek tekrarlanmıştır.

2005-2006 yılında Ulusal Diyabet Eğitim Grubu (UDEG) TEMD Yönetim Kurulu kararıyla Türkiye’de ilk kez ulusal diyabet kılavuzu hazırlanması çalışmalarını başlatmış; “Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) -Diabetes Mellitus Çalışma Grubu” Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunu yayınlamaya başlamıştır. 2022 de 15. baskısı yapılmıştır.

2012 TEMĐ Diyabet Çalışma Grubu’nun hazırladığı rapor TürkJEM suplementi olarak “Diyabet Türkiye’de ve Dünya’da Durum” raporu yayınlanmış, Diyabetik Hasta Eğitimi Broşürleri basılmış, 102 yazar katılımıyla 16 bölüm, 71 konudan ibaret “Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus” kitabı yayınlanmıştır.

2014 yılında Diyabette Kanıta Dayalı Beslenme Tedavileri Rehberi, TEMĐ, TDC ve Sağlık Bakanlığı Erişkin Diyabetli Eğitimci Rehberleri basılmıştır.

2017’den sonra TDV’nin çalıştay yayınları yanısıra TDV Rehberi yayınlanmıştır. 2024 de 9. Baskısı yapılmaktadır.

TDV’nin, ülke genelinde yaygınlaştırdığı eğitim toplantıları, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ile yapılan ortak çalışmaları ülkemizdeki diyabet bakımının iyileştirme çabalarına ivme kazandırmıştır; aktiviteleri halen günümüzde de sürdürülmektedir.

Türkiye’nin sosyal ve kültürel mozaiki göz önüne alınarak diyabetle ilişkili problemleri bölge içinde lokal olarak çözmek ve sağlıkla ilgili kuruluşlar arasında koordinasyon ve iş birliğini arttırmak amacıyla bölgesel projeler gerçekleştirmiştir.

2000 yılında başlatılan “Güneydoğu Anadolu Diyabet Destek Projesi - GAPDİAB” ilk projedir. Daha sonraki yıllarda bu projeyi “Doğu Anadolu Diyabet Destek Projesi - DOĞUDİAB”

ve “Çukurova Diyabet Destek Projesi – ÇUKUROVADİAB” izlemiştir.

2003 yılından itibaren 2010 yılına kadar TDV koordinatörlüğünde her Dünya Diyabet Günü’nde diyabetle ilgili sağlık ve hasta örgütleri temsilcileri ve Sağlık Bakanlığı temsilcisi ve/veya T.B.M.M. temsilcilerinin katılımıyla Diyabet Platformu toplantıları gerçekleştirilmiştir.

2005 yılında X. EASD Hypertension in Diabetes Study Group toplantısı ve I. Ulusal Diyabet Hipertansiyon Sempozyumu düzenlenmiştir

2008 yılında European Atherosclerosis Society Kongresi Satellit Sempozyumu olan “New Horizons in the Treatment of Atherosclerosis, Dyslipidemia and Obesity in Diabetes” başlıklı toplantı TDV organizatörlüğünde düzenlenmiştir.

2010 de TDV bünyesinde Diyabetli haklarına yönelik “Hasta Hakları Hukuk Bürosu” kurulmuş,

2011 yılında TDV “Diyabeti Durduralım” Projesinde Dünya Diyabet Günü etkinlikleri kapsamında 7.042 kişinin kan şekeri ölçülerek, ülkemizin Guinness Rekorlar Kitabı’nda yer alması sağlanmıştır.

2011 yılında Diyabet Platformu toplantıları Diyabet Parlamentosu’na dönüştürülmüştür. TDV önderliğinde sağlık ve hasta örgütleri temsilcileri ile Cumhurbaşkanlığı, Sağlık Bakanlığı ve/veya T.B.M.M. temsilcileri ile sürdürülen proje halen devam etmektedir.

Aynı yıl, 2011 de 12 üniversite, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, bakanlığın diğer kurumları, diğer bakanlıklar, sivil toplum kuruluşları ile ilk kez Türkiye Diyabet Kontrol Programı Çalıştayı-Ankara düzenlenerek 2011-2014 Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı hazırlanmış; TC Sağlık Bakanlığı (yayın no.816) Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanmıştır.

2012 yılında TDV koordinatörlüğünde

World Diabetes Foundation desteğiyle Cumhurbaşkanlığı himayesinde “Akran Aracılığıyla Diyabet Eğitimi” projesi başlanmış ve 4 yıl sürmüştür. Projenin ana amacı Tüm Türkiye genelinde diyabet eğitiminin yaygınlaştırılması ve diyabetli kişiler arasındaki paylaşımın artırılmasıdır.

2014 yılında 12 üniversite, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, bakanlığın diğer kurumları, diğer bakanlıklar, sivil toplum kuruluşları ve destekleyen şahıslar olmak üzere Ankara’da büyük çalıştayın ikincisi yapılmış; Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 hazırlanmıştır.

Aynı kurumların 2014’teki ikinci çalıştayı ile 2015-2020 Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı hazırlanmıştır.

2017 yılında TDV, diyabetlilere yönelik eğitim ve etkinlikler yapılması amacıyla İstanbul/Şile’de Diyabet Eğitim ve Yaşam Köyü kurmuştur.

2009 yılında ulusal vizyonun, hedeflerin ve stratejilerin geliştirilmesine yönelik başlatılan, T.C. Sağlık Bakanlığı himayesinde ve IDF ve WHO Avrupa Bölgeleri ve Sanofi-Aventis desteği ile sürdürülmüş olan “Diyabet 2020: Vizyon ve Hedefler” projesinin Diyabet 2020 Platformu Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dökümanı hazırlanmıştır.

2000’li yıllarda YÖK amacına uygun olarak yeni üniversite kuruluşlarına devam edilmiş, 2000’den sonra günümüze dek 77’si devlet, 62’si vakıf üniversiteleri özelliğinde toplam 139 üniversite kurulmuştur. Böylelikle YÖK öncesinde yalnızca 28 devlet üniversitesi var iken YÖK sonrasında kurulan 191 üniversite (110 Devlet Üniversitesi, 81 Vakıf Üniversitesi özelliğinde) ile bugün üniversite sayımız 209’u bulmuştur (128 Devlet + 81 Vakıf). 61 ilde 118 Tıp Fakültesi mevcuttur. Tıp Fakültesi olan üniversitelerin çoğu üç büyük ilimizde olup; İstanbul’da 27 (6 Devlet + 21

Vakıf) Ankara’da 12 (5 Devlet +7 Vakıf) İzmir’de 8 (6 Devlet + 2 Vakıf) üniversite mevcuttur. Ülkemizde Tıp Fakültesi sayısı artınca 2000’li yıllarda yeni endokrinoloji bilim dalları ya da bölümler kurulmuş ya da var olan bilim dallarında yapılanma değişiklikleri gerçekleştirilmiştir.

2000’li yıllarda kurulan **Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalı** bulunan ya da var olan Bilim Dalında yapılanmaya giden üniversiteler ve diyabetolojiye emek verenler şöyle sıralanabilir.

2000 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalı Prof. Dr. Münir Teletar başkanlığında kurulmuş, Cihangir Erem ve Prof. Dr. Halil Önder Ersöz daha sonra sırasıyla bölüm başkanı olmuşlardır.

2001 yılında Şanlıurfa’da Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalı Tevfik Sabuncu tarafından kurulmuştur. (Aslında Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği 1999 yılında Tevfik Sabuncu tarafından (o dönem yardımcı doçent) faaliyete geçirilmişti). Aynı yıl Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kurulmuştur (Hakan Korkmaz).

2002 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Yurdaer Sermez (o dönem doçent) öncülüğünde kurulmuştur; aslında endokrinoloji hizmeti ve eğitimi 1998 yılında İç Hastahkları Anabilim Dalı bünyesinde bölüm olarak hizmet vermeye başlamıştı. Daha sonra Bilim Dalında Mehmet Baştemir, Güzin Fidan Yaylalı, Semir Fenkeçi görev yapmışlardır.

2002 tarihine yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Diyabet ve Endokrinoloji Bilim Dalları birleştirilip “Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalı” ismini almıştır (Sadi Gündoğdu, Hasan İlkova, Mücahit Özyazar, Özer Açıbay,

Taner Damcı, Zeynep Oşar Siva, Sait Gönen).

Yine aynı yılda, 2002 de Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı İbrahim Şahin (o dönemde yardımcı doçent) tarafından kurulmuştur.

2002 yılında Selçuk Üniversitesi bünyesinde ikinci tıp fakültesi daha kurulmuş ilk kurulan fakülte Meram Tıp Fakültesi ismini almış ve her iki fakülte öğrencileri birlikte eğitim almışlardır. 27 Aralık 2011 tarihinde Bakanlar Kurulu Kararı ile Meram Tıp Fakültesi de dahil olmak üzere Selçuk Üniversitesinin bazı fakülteleri şimdiki adıyla Konya Necmettin Erbakan Üniversitesine devredilmiş, böylece Selçuk Üniversitesinin bünyesinde tek tıp fakültesi kalmış ve fakülte Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi adını almıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalına Ahmet Kaya, Sait Gönen, Feridun Karakurt emek vermişlerdir.

2002: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kurulmuş, halen Faruk Kutlutürk emek vermektedir.

1964’te Ankara Numune Hastanesi’nde kurulan daha sonra “Metabolizma Kliniği” adı verilerek bir dönem Osman Müftüoğlu’nun şefliğini yürüttüğü sonrasında Müjde Aktürk, Mustafa Cesur, Aşşın Öge, Şenay Arıkan, Erman Çakal’ın görev yapmış olduğu Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Metabolizma Kliniği, 2003 Yılında Serdar Güler’in şefliğinde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Kliniği haline dönüştürülmüş ve 2019 yılına kadar Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Kliniği olarak Serdar Güler, Dilek Berker emek vermişler; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesine devir olunca klinik fiilen kapanmıştır.

2004 yılında Samsun’da Ondokuz

Mayıs Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Fulya Tanyeri başkanlığında kurulmuştur. Hakkı Kahraman, Ramis Çolak, Ayşegül Atmaca daha sonrasında görev yapan öğretim üyeleridir.

2005 yılında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesinde Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme B.D (Halil Azizlerli, Faruk Alagöl, Refik Tanakol, Ferihan Aral, Neşe Çolak, Sema Yarman, Adil Azezli) ile Diyabet B.D. (Temel Yılmaz, İlhan Satman, Nevin Dinççağ, Kubilay Karşıdağ) birleştirilerek, “Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. B.D.” adını almış. Sonraki yıllarda farklı dönemlerde Bilim Dalına Ayşe Kubat Üzüm, Nurdan Gül, Özlem Soyuluk Selçukbiricik, B. Fulya Çalıkoğlu, Gülşah Yenidünya Yalın ve Hülya Hacışahinoğulları katılmışlardır.

2006 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniv. Tıp Fak Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Hulusi Atmaca (o dönem yardımcı doçent) başkanlığında kurulmuştur. 2008’de ise Bilim Dalı Başkanlığını Taner Bayraktaroğlu devir almıştır ve halen bu görevi yürütmekte, başarılı çalışmalar sürdürmektedir.

2007 yılında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı kurulmuş; Gülhan Akbaba, Neşe Çınar emek vermektedirler.

2009 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kubilay Ukinç (o dönem yardımcı doçent) tarafından kurulmuş, daha sonra 2011’de Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı olmuştur. Sonraki yıllarda Mehmet Aşık ve Ersen Karakılıç görev yapmışlardır.

2010 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde Levent Kebapçılar (o dönem yardımcı doçent) tarafından kurulmuştur. Halen Doç. Dr. Süleyman Baldane Bilim Dalı Başkanlığı görevini

yürütmektedir.

2011 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ile afiliye olmuştur. Afiliyasyon sonrası Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği aynı zamanda Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesinin eğitim kliniği de olmuştur. Afiliyasyon süreci Şubat 2019’da Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin taşınması sonrası Ankara Şehir Hastanesi ile devam etmiştir. Bilim Dalı’nın eğitim ve öğretim faaliyetleri Ankara Şehir Hastanesinde yürütülmektedir. Halen Bekir Çakır Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı olarak, Oya Topaloğlu da Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu olarak görev yapmaktadır.

2011 yılında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Ertuğrul Taşan tarafından kurulmuştur. 2011 yılında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı da resmi olarak kurulmuş ancak Bilim Dalı 2019 yılında önce çok kısa bir süre Bülent Can’ın ve hemen sonrasında Gonca Tamer’in Bilim Dalı Başkanı olmasıyla aktif hale gelmiştir.

2015 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi kurularak 11 tıp fakültesi ve afiliye edilen sağlık bakanlığı eğitim hastanelerinde endokrinoloji eğitimi verilmektedir.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak hizmet veren kurumda Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği 14 Kasım 2005 tarihinde Prof. Dr. Yüksel Altuntaş tarafından kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı’na bağlı İstanbul’da kurulan ve uzmanlık eğitimi veren ilk endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğidir.

2016'da GATA Bilimleri Üniversitesi (SBÜ)'ne bağlanmış ve SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi adını almıştır. İdari sorumlu olarak Alper Sönmez, Neşe Ersöz Gülçelik emek vermişlerdir.

Bursa Yüksek İhtisas Hst, SBÜ Bursa Tıp ile afileye olan kurumda Sinem Kıyıcı görev yapmaktadır.

2015 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile afileye olan bir başka kurum Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Evrim Çakır'ın Eğitim Sorumlusu olarak görev yapmaktadır.

20.01.2017 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği faaliyetlerini sürdürmekteyken, Tıpta Uzmanlık Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Eğitim Kliniği olarak onay alarak yan dal eğitimi vermeye başlamıştır. Sinem Kıyıcı eğitim sorumlusu, Metin Güçlü idari sorumludur.

SBÜ ile afileye olan diğer devlet hastaneleri; Sadi Konuk Eğt Araş Hst de Meral Mert, SBÜ Afyonkarahisar Tıp Fakültesi'nde Selvihan Beysel, Kütahya SBÜ Tıp Fakültesi'nde Güven Barış Cansu görev yapmaktadır.

İlk olarak 2008 yılında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde faaliyete geçmiş olan Ankara Etlik Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği 2022 tarihinde Ankara Etlik Şehir Hastanesi'nin açılışı ile beraber SBÜ'ne dahil olmuştur. Erman Çakal İdari ve Eğitim Sorumlusu olarak görev yapmaktadır.

1933 Üniversite Reformu ile yapılanan İstanbul Üniversitesi, 2018 yılında 22 fakültesi, 5.100 akademik personeli ile 80.000 lisans ve 17.000 yüksek lisans/doktora öğrencisi ile öğretime devam etmekte; ayrıca İTF ve Cerrahpaşa Tıp olarak iki tıp fakültesine ait hastane ve

klinikerde 200.000 hastaya hizmet veriyor iken 9 Mayıs 2018'de çıkarılan kanunla ikiye bölündü. Bu kanunla birlikte İstanbul Üniversitesi'nin bazı enstitü, fakülteler (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Orman Fakültesi ve Veteriner Fakültesi) ve meslek yüksek okulları İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa adıyla kurulan yeni bir üniversiteye aktarıldı. Günümüzde İTF'nin dahil olduğu İstanbul Üniversitesi 16 fakülte, 12 enstitü, 2 yüksekokul, 2 meslek yüksek okulu ve araştırma merkezleriyle eğitim-öğretime devam etmektedir.

2000 yılından dan sonra kurulan üniversitelerde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü olan ve diyabetolojiye emek verenler şöyle sıralanabilir.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nde (2001) Tıp Fakültesi'nde Eren Gürkan, Tekirdağ'da Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2006) Gülşah Elbüken, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2006) Oğuz Dikbaş, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2006) Yalçın Aral, Sakarya Üniversitesi'nde Tıp Fakültesi'nde (2007) Hasret Cengiz, Rize'de Recep Tayyip Erdoğan Tıp Fakültesi'nde (2008)Uğur Avcı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2009) Mustafa Eroğlu, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (2010) Barış Önder Pamuk, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2011) Zeynep Çetin, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (2018) Cevdet Duran, Ziyet Alphan.

Özel Üniversiteler ve vakıf üniversitelerinde de diyabet ile ilgili hizmetler ve başarılı çalışmalar yapılmaktadır.

Ankara Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 2004 yılında Gürbüz Erdoğan tarafından kurulmuştur, Ahmet Çorakçı da emek vermektedir.

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 2006 yılında Hasan Aydın

(o dönem yardımcı doçent) ve Fahrettin Keleştimur tarafından kurulmuştur.

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde End Bölümü 2007'de İnan Anaforoğlu tarafından kurulmuştur.

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 2008 yılında Yüksel Altuntaş tarafından kurulmuştur. Daha sonra Betül Uğur Altun, Sait Gönen, Prof. Dr. Kubilay Ukiñ görev almışlardır. Halen Temel Yılmaz Bilim Dalı Başkanı'dır.

Gaziantep Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesinde Endokrinoloji Bölümü 2013 de Mehmet Baştemir tarafından kurulmuştur.

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 2014 yılında Sebile Dökmetaş tarafından kurulmuştur.

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ise 2019 yılında Dilek Yazıcı tarafından kurulmuştur. Oğuzhan Deyneli emek vermektedir.

Sonuç olarak

Cumhuriyetin 100. Yılı 2023 yılına geldiğimizde ülkemizde **61 ilde 118 Tıp Fakültesi** mevcuttur. İstanbul'da (6'sı Devlet, 21'i Vakıf üniversitesinde) toplam 27 Tıp Fakültesi, Ankara'da (5'i Devlet, 7'si Vakıf üniversitesinde) toplam 12 Tıp Fakültesi; İzmir'de (6'sı Devlet, 2'si Vakıf üniversitesinde) toplam 8 Tıp Fakültesi mevcuttur. Günümüzde Öğrenci sayısı 112.058; Öğretim üyesi sayısı 17.494. Öğrenci/öğretim üyesi oranı: 6,4 dür. Bu oran; Devlet Tıp Fakülteleri için 7,68; Vakıf Tıp Fakülteleri için 4,28 dir.

Bilimsel üretkenliğin sayı ve kalitesini belirleyen göstergeler olan makale ve atıflara dayalı sistemleri kullanarak ölçüm yapan uluslararası kurumlar (ARWU, NTU, WEBOMETRICS, QS, THE, RUR,

Sci Mago, CWUR, US NEWS AND WORLD REPORT, URAP) aracılığı ile Üniversiteleri akademik performanslarına göre sıralamak mümkündür.

University Ranking Academic Performance(URAP), 2009 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Enformatik Enstitüsü bünyesinde kurulmuş, kar amacı gütmeyen, her yıl Türkiye ve dünya üniversite sıralamalarını, gönüllü çalışan üyeleri ile toplumsal bir hizmet olarak yapan bir kurumdur. Her yıl her biri 100 puan değerinde 15 gösterge kullanarak (Toplam 1500 puan) 3000 üniversitenin dünyadaki konumlarıyla ilgili sıralama yapmaktadır.

URAP, ülkemizde Clarivate Analytics/ InCites ile YÖK'ün yayımladığı verileri kullanarak Üniversitelerimizin akademik performansını özetlemiştir. 2016 ya dek dünya sıralamasında ilk 500'de olan üniversite sayımız 5, ilk 1.000'deki üniversite sayımız 20 iken 2016 dan sonra dünya sıralamasında ilk 500'e dahil olan üniversitemiz yoktur. URAP 2023-2024 sıralamasında, ilk 1000 içinde olan üniversitelerimizin sayısı yalnızca 9'dur. (Hacettepe, İTÜ, İstanbul, Ankara, ODTÜ, Koç, İÜ Cerrahpaşa, Gazi, Ege).

2023-24 URAP sıralamasında 501-1000 aralığında yer alan 9 üniversitemizin ortalama makale sayısı: 965,14 dir. İlk 100 sıralamasında yer almamız için gereken makale sayımızı 9 kat artırmalıyız. Makale kalitesini değerlendirdiğimizde, ülkemizde Q1 grubundaki dergilerdeki makale sayısı dünya ortalamasının yarısı iken Q4 dergilerdeki makale oranımız ise dünya ortalamasının 2,5 katıdır; yani kaliteli makale oranını artırmalıyız.

Diyabet ile ilişkili bilimsel doküman araştırıldığında Pub Med kapsamında 1923'ten beri dünyadaki yayın sayısı 31.083 iken Türkiye'den bildirilen 6.742 makaleye ulaşılmaktadır. Ancak dünyadaki üniversiteler ile kıyaslandığında yeterli ve kaliteli makale üretmediğimiz açık ortadadır.

Ülkemizde diyabet yolculuğu iç hastalıkları ile ilgilenen hekimlerin istek, çaba ve ilgileriyle başlamış; diyabetle doğrudan ilgilenen hekimlerin emekleriyle yaygınlaşmıştır. Bilgi ve deneyim artışı hiç kolay olmamıştır aslında ve geldiğimiz noktada emeği geçen herkese hepimizin ayrı ayrı şükran borcu vardır. Günümüzde gençlerimizin geleceği için onlara yatırım yapabileceğimiz daha ileriye dönük toplum sağlığı ve tıp eğitimi programları geliştirmek mecburiyetindediriz.

Kaynaklar

- İhsan Doğramacı, 1981 Reformu ve Sonuçları, Türk Yüksek Öğretiminde On Yıl 1981-1991, Meteksan Anonim Şt, Ankara
- Hatemi Hüsrev. Metabolizma Hastalıkları Bilimi. Unat EK (Editör). Dünya’da ve Türkiye’de 1850 Yılından Sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul, 1988. s. 306.
- Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur, Bastar I, Tüttüncü Y, Sargın, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan C, Hilary King, TURDEP group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study. Diabetes Care 2002 Sep; 25(9):1551-6.
- Terziođlu Aslan. Cumhuriyet Dönemi Türk Tıbbına ve Tıp Eğitime Kısa Bir Bakış. Yakın Dönem Türkiye Araştırmaları Dergisi. 2002;2:269-307.
- Ökten Atilla, Karan Mehmet Akif. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nın Tarihçesi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;67(2):124-31.
- Alagöl Faruk, Aral Orhan. Prof. Dr. Ferhan Berker ile Söyleşi. 2005.
- Görpe Ali. İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Klinikleri Kuruluşuna Kısa Bir Bakış. In: Terziođlu Arslan, ed. Cumhuriyet Dönemi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesinin Ünlü Hocaları ile ilgili Anılar Panelinde Sunulan Bildiriler. 2007, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Yayın no: 4780, İstanbul 2008. s. 15-29.
- Hatemi Hüsrev. Türkiye’de Endokrinoloji Bilimi, Diabet Bilimi ve Derneklerin Tarihçesi. CSA Global Publishing - İstanbul, 2008.
- Koptagel İlal G. İstanbul Üniversitesi’nde eskilerden bildiklerim, hatırladıklarım. Osmanlı Bilimi Araştırmaları. 2010;11(1-2);203-234
- Hatemi Hüsrev. Türkiye’de Endokrinoloji ve Diyabet Tarihi. İKA İletişim - İstanbul, 2013.
- N. Sarı, B.Akgün, Ü.E. Kurt. Kuruluşundan 1933 Reformuna Darülfünun Fakültesi. Karakter Color, 1. Baskı, ISBN 976-6605-88067-0-2, 2011
- Hekim Nezh. Bir Tıp Dahisi, Prof. Dr. Ferhan Berker. Güncel Gastroenteroloji 2013;17/2:107-14.
- Nazif Bağrıaçık. Türkiye’de Diyabetin Tarihçesi, 272 sayfa, Ođlak Yayıncılık, 2014
- Orhan Çekiç. 1938 son yıl. Kaynak Yayınları No 689, 3. Basım, İnkılap Kitabevi Yayın San ve Tic A.Ş. 2014
- Hatemi H. Diyabetin Tarihçesi. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. kitabında İmamoğlu Ş, Satman S, Akalın S, Salman S, Yılmaz C (eds). Bayt Yayıncılık, Ankara, 2015: 1-7.
- Erdoğan Gürbüz. Türkiye’de Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalının Gelişimi. Sincan Matbaası - Ankara, 2015.
- Türkiye Endokrinoloji Tarihçesi. Mustafa Cesur, Mayıs 2023(son güncelleme Temmuz 2023) TEMD web sayfası. Erişim <https://www.temd.org.tr/hakkimizda/tarihce>.
- Namal Fatma Arın. İstanbul Tıp Fakültesi Kısa Tarihçesi. Erişim
- <https://istanbultip.istanbul.edu.tr/tr/content/tarihce/istanbul-tip-fakultesi-kisa-tarihcesi>.

HAYATIN FARKLI EVRELERİNDE DİYABETİN YÖNETİM PLANI DEĞİŞİR Mİ? -YAŞLILARDA-

Doç. Dr. Nurdan GÜL
İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Yaşam beklentisinin artması ile birlikte yaşlı diyabetli bireylerin sayısı toplumda giderek artmaktadır. Yaşlı diyabetli bireylerin bedensel, ruhsal ve mental sağlık durumları ve sosyal konumları açısından heterojen özellikleri nedeniyle bireyselleştirilmiş tedavi hedeflerine ihtiyaç vardır. Hipoglisemi riski düşük ilaç grupları tercih edilmeli, sıkı kontrolün hedeflendiği yoğun tedavilerden kaçınılmalı ve bunu yaparken de semptomatik hiperglisemi olmaması için çaba harcanmalıdır. Hastanın ciddi komorbiditeleri varsa, terminal dönemde bir hasta ise ya da akut bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılırsa glisemik kontrolü HbA1c hedeflerinden bağımsız olarak yapılmalıdır. Hastaların multidisipliner bir ekip tarafından izlenmesinin tedavi başarısını arttırması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Yaşlanma, diabetes mellitus, glisemik hedef, hipoglisemi, antidiyabetik ilaçlar

Giriş

Ülkemizde ve dünyada yaşam süresi giderek artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2020-2022 verilerine göre Türkiye’de doğuşta beklenen yaşam süresi erkekler için 74,8 yıl, kadınlar için 80,3 yıl ve genel ortalama olarak 77,5 yıl olarak bildirilmiştir (1). Diyabet özellikle 65 yaş üzeri bireylerde oldukça yaygın görülen bir hastalıktır ve 65 yaş üstü bireylerin dörtte birinden fazlasında diyabet, yarısından fazlasında da prediyabet olması sebebiyle hem birey hem de toplum için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). Diyabet, hastanın yaşam kalitesini bozmakta, morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve sağlık sistemine ciddi bir yük getirmektedir (3). Yaşlılarda görülen diyabet tipi ağırlıklı olarak Tip 2 diabetes mellitus (DM) olmakla birlikte tıp bilimindeki gelişmeler ve hasta bakım şartlarındaki iyileşmeler sonucunda 65 yaş üzeri Tip 1 diyabetli bireyler de sayıca giderek artmaktadır (2).

Yaşlı Diyabetli Bireylerin Takibindeki Sorunlar

Yaşlı diyabetli bireylerin yaşam beklentisi toplumun geneliyle kıyaslandığında daha kısadır. Bu hasta grubunda görme sorunları, hızlanmış kas kaybı, diyabetik nöropati ve neden olduğu alt ekstremiteler ile ilişkili sorunlar görülmekte, eşlik eden hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme gibi hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı, bilişsel bozukluklar, depresyon, idrar kaçırma, düşme eğilimi ve kırılabilirlik gibi geriatrik sendromlar takip sırasında zorluklara neden olmaktadır (2). Yaşlı diyabetli bireylerin bedensel, ruhsal ve mental sağlık durumları ve sosyal konumları açısından heterojen özellikleri nedeniyle bireyselleştirilmiş tedavi hedeflerine ihtiyaç vardır (2,4). Bu tedavi hedeflerine ulaşılması için de farklı disiplinlerden hekimlerin, diyetisyenlerin tercihen diyabet hemşirelerinin ve hastanın bakımını üstlenen kişilerin iş birliği halinde olmaları gerekmektedir (2).

Yaşlı Diyabetli Bireyin Takibinde Metabolik Kontrol Hedefleri

Metabolik kontrol hedefleri hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi göz önüne alınarak planlanmalıdır;

- Fonksiyonel ve kognitif açıdan iyi durumda olan, ciddi komorbiditesi olmayan ve yaşam beklentisi nispeten uzun diyabetli yaşlılarda glisemi düzeyinin HbA1c <%7-7,5 olacak şekilde düzenlenmesi uygundur. Bu hastalarda açlık ya da yemek öncesi plazma glukoz düzeylerinin 80-130 mg/dL olacak şekilde olması önerilir. Kan basıncı <130/80 mmHg olarak hedeflenmeli ve kontrendikasyon ya da intolerans durumu yoksa statin kullanılmalıdır.

- Ek sağlık sorunları olan, yaşam beklentisi kısılmış hastalarda HbA1c <%8 olacak şekilde tutulması uygun bir yaklaşımdır. Bu hastalar için önerilen açlık ya da yemek öncesi plazma glukoz düzeyleri 90-150 mg/dL civarındadır. Kan basıncı <130/80 mmHg olarak hedeflenmeli ve kontrendikasyon ya da intolerans durumu yoksa statin kullanılmalıdır.

- Sağlığı ileri derecede bozulmuş olan diyabetli yaşlılarda takipte daha esnek olunması, HbA1c odaklı yaklaşım yerine hipoglisemiden korunmanın temel hedef olduğu, ek olarak hiperglisemi semptom ve komplikasyonlarından korunmayı amaçlayan basit ve uygulaması kolay tedavi rejimleri önerilmektedir. Bu hastalarda açlık ya da yemek öncesi plazma glukoz düzeylerinin 110 -180 mg/dL olacak şekilde hedeflenmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Kan basıncı <140/90 mmHg olarak hedeflenmelidir ve olası yararları açısından statin tedavisi düşünülmelidir (2).

Daha önceden kardiyovasküler hastalık öyküsü olan yaşlılara sekonder koruma amacıyla 75-162 mg/gün aspirin verilmesi önerilir. Primer koruma amacıyla aspirin kullanımının yararı tartışmalıdır (5).

Yaşlı Diyabetli Bireyin Tedavisi

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri planlanırken hastanın kırılganlığı, kas ve kemik sağlığı açısından durumu değerlendirilmeli ve sonrasında uygun beslenme ve egzersiz programı önerilmelidir. Kilo fazlalığı olan yaşlı bireylere vücut ağırlığının yaklaşık %5-7'si kadar olan ılımlı bir kilo kaybı ve uzun vadede kilo kaybını koruma amaçlı tıbbi beslenme tedavileri önerilirken tüm besin öğelerini kapsayacak şekilde bir beslenme planı yapılmasına özellikle dikkat edilmelidir. Normal kilodaki 65 yaş üzeri diyabetli bireylerde kas kitlesini korumak ve sarkopeniden kaçınmak amacıyla diyetteki protein içeriğinin 65 yaş altı bireylere göre biraz da fazla olması (günlük kalori ihtiyacının %15-20'si oranında) önerilmektedir. Fazla miktarda protein alımının böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği ile ilgili çekinceler de mevcuttur (6).

Fonksiyonel kapasitesi iyi olan yaşlı diyabetli bireylerin aerobik aktivite, yük bindiren egzersizler ve/veya direnç egzersizleri olmak üzere düzenli egzersiz yapması teşvik edilmelidir (2).

Medikal Tedavi

Medikal tedavide kardiyovasküler güvenliği kanıtlanmış ilaçlar tercih edilmeli, genel olarak hipoglisemi riski yüksek olan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Metformin

Metformin erişkinlerde Tip 2 DM tedavisinde ilk seçenek ilaçtır. Laktik asidoz riski nedeniyle böbrek hastalarında, karaciğer hastalarında ve kalp yetersizliğinde kullanımı sınırlanmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) >45 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanımı onaylanmış, daha önceden metformin kullanan bir hasta ise eGFR ≥30 ve <45 mL/dk/1.73 m² olduğunda dikkatli kullanımı önerilmiştir. Metformin kullanmayan bir hasta eGFR <45 mL/dk/1.73 m² olduğunda ise kullanımı önerilmez. Daha ileri böbrek yetersiz-

liği durumlarında (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²) metforminin kullanımı kontrendikedir (7,8). Yaşlı diyabetli bireylerin ek hastalıkları nedeniyle kontrast maddelere daha fazla maruz kalmaları olasıdır. Bu gibi durumlarda işlem öncesi geçici olarak metforminin kesilmesi gerekebilir. Beslenme sorunları olan yaşlı diyabetik bireylerde gastrointestinal yan etkileri nedeniyle iştahın azaldığı durumlarda doz azaltımı ya da metforminin kesilmesi uygun bir yaklaşımdır (2). Metformin tedavisi eksikliğine yol açabileceği için takipte B12 vitamini düzeyinin tayini önerilmektedir (2,9).

Tiazolidinedionlar

Ülkemizde bu grup ilaçlardan pioglitazon bulunmaktadır. İleri yaş grubundaki hastalarda kalp yetersizliği ve osteoporoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (2,4). İnme ve geçici iskemik atak geçiren hastalarda *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive) çalışmasında gösterilen inme önleyici etkileri nedeniyle kullanılması düşünülebilir (10). Seçilmiş hastalarda düşük dozda kullanılmalı, yan etki profili nedeniyle yüksek dozlardan kaçınılmalıdır (4).

İnsülin sekretogogları

Bu grupta bulunan ve eskiden beri kullanılan sulfonilüreler ve nispeten yeni bir grup olan glinidler hipoglisemi yan etkileri nedeniyle yaşlı diyabetli bireylerde giderek daha az kullanılmaktadırlar. Tedavide sulfonilüre kullanılması düşünülüyorsa kısa etki süreli olan glipizidin kullanılması ve gliburid gibi uzun etkili sulfonilürelere kaçınılması önerilir. Daha önceden kullanan hastalarda ilaçların hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla doz azaltımı ya da gereğinde kesilmesi uygun olabilir. (2). Glinid grubu ilaçlardan repaglinid de kısa yarılanma ömrü nedeniyle tercih edilebilir (11).

İnkretin bazlı tedaviler

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri oral yolla kullanılan ve az sayıda yan etkisi olan antidiyabetik ilaçlardır. Hipoglisemi riskinin çok az olması nedeniyle DPP4 inhibitörlerinin yaşlı diyabetli bireylerde kullanımı giderek artmaktadır. Bu grup ilaçlardan linagliptin kronik böbrek hastalığında doz ayarı yapılmadan kullanılabilir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları arttırması sebebiyle saksagliptinden kaçınılmalıdır (11).

Glucagon like peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri de nispeten yeni grup antidiyabetik ilaçlardır. Oral semaglutid dışında parenteral olarak kullanılmaktadırlar. GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetli ve yerleşmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ya da bu açıdan yüksek riskli bireylerde kardiyovasküler olumlu etkileri gösterilmiştir (2). Bu ilaçların kullanımı ile ilgili bir sistematik derleme ve meta-analizde yaşlı diyabetli bireylerde majör kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (12). Bununla birlikte bu ilaçların parenteral kullanımı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkileri 65 yaş üstü bireylerde kullanımı ile ilgili sorunlara neden olarak tercih edilmemesine neden olabilir (2).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri

Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri kardiyovasküler ve renal olumlu etkileri nedeniyle Tip 2 DM tedavisinde giderek daha fazla tercih edilen oral antidiyabetik ilaçlardır. Bu grup ilaçlardan ülkemizde dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır (13). Altmış beş yaş üzeri diyabetli bireylerde yapılan çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği ve renal olumlu etkileri görülmekle birlikte 75 yaş üstü bireyler bu çalışmalarda sayıca daha az oranda temsil edilmektedir ve bu grup ilaçların 75 yaş üstü bireylerdeki olumlu etkisi o kadar belirgin değildir (12). Dehidratasyon, genitoüriner enfeksiyon riski, üriner inkontinansda ağırlaşma

ve diyabetik ketoasidoz riski SGLT2 inhibitörlerinin yaşlı diyabetli bireylerde kullanımı sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken yan etkilerdir (2).

İnsülin

Yaşlı diyabetli bireylerde oral antidiyabetik ilaçlarla yeterli kontrol sağlanamadığında insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Bazen de böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler nedeniyle oral tedaviler kullanılamadığında ya da polifarmasi nedeniyle oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla insülin tedavisi daha güvenli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk aşamada uzun etkili bir bazal insülinin günde 1 kez kullanımı önerilir. Eğer bu uygulama ile yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa bir karışım insülinin günde 2 kez kullanımı önerilmektedir. Uzun vadede glisemik kontrolün daha da bozulmasıyla birlikte kısa etkili insülinin günde bir kez ya da bazal-bolus insülin tedavisinin parçası olarak yemek öncesi uygulanması gerekebilir (3). Özellikle HbA1c düzeyi $> \%10$ ve pankreas rezervi yetersiz (c-peptid < 0.6 ng/ml) olan bireylerde bazal-bolus insülin tedavisi önerilmektedir (14). Pek çok yaşlı birey bu kompleks tedaviyi kendi başına uygulayamayacak durumda olduğundan aile bireyleri ya da bakımı ile sorumlu kişilerden destek alarak bu tedaviyi sürdürebilmektedir. Bu tedaviyi kendi başına uygulayacak olan yaşlı diyabetli bireylerin öncesinde bilişsel fonksiyonlar, görme keskinliği ve ince motor beceriler açısından ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmektedir (3).

Yaşlı diyabetli bireylerin fenotipik özelliklerinin tedavi planına etkileri

İştahsız, iyi beslenemeyen yaşlı diyabetli bireylerde biraz daha esnek bir glisemik kontrol önerilir. Hipoglisemiden ve kilo kaybına sebep olabilecek ilaçlardan kaçınılarak hayat kalitesinin artışı hedeflenir. Sarkopenik obezitesi olan Tip 2 DM'li bireylerde ise hipoglisemiye yol açmayacak şekilde daha sıkı glisemik kontrol ile kardiyovasküler riskin azaltılması hedeflenir. Bu grup hastalar miktar

olarak en az 1 g/kg/gün iyi kalitede protein aldıkları takdirde kalori kısıtlaması ve düzenli egzersizden fayda görebilirler (15).

Hipoglisemiden korunma

Yaşlı diyabetli bireylerde hipoglisemi gençlere göre daha sık gözlenmektedir. Bunda insülin eksikliğine bağlı olarak giderek artan insülin tedavisi gereksinimi, ilerleyici böbrek yetersizliği ve karmaşık öz-bakım aktivitelerini uygulayamama gibi faktörler etkili olmaktadır. Hipoglisemiden korunma amacıyla sık kan şekeri ölçümleri, özellikle de bazal-bolus insülin tedavisi alan hastalarda diyabet teknolojilerindeki ilerlemeler sonucunda sürekli glukoz izlem sistemlerinin kullanımı faydalı bulunmuştur (2). Sürekli glukoz izlem sistemleri başlangıçta özellikle Tip 1 DM'li bireyler tarafından kullanılsa da günümüzde yaşlı Tip 2 DM'li bireylerin takibinde kullanımları giderek artmaktadır (16). Altmış yaş üzeri Tip 1 DM'li bireylerde yapılan bir çalışmada 6 ay süreyle sürekli glukoz izlemi standart kan şekeri ölçümlerine kıyasla kan şekeri düzeylerini çok daha iyi kontrol altına almış ve hedefte geçirilen zaman anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bunun yanı sıra hipoglisemi riski de belirgin olarak azalmıştır (17). Bazal-bolus insülin enjeksiyonları ile tedavi edilen Tip 1 ve Tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada da sürekli glukoz izlemi, parmak ucu ölçümlerine göre HbA1c düzeyini düşürme ve hedefte geçirilen zaman bakımından daha üstün olduğu gözlenmiştir (18).

Hipoglisemi riskini azaltmaya yönelik yapılan bir pompa çalışmasında da hibrid kapalı devre insülin sistemlerinin, sensör ile güçlendirilmiş pompa sistemlerine kıyasla glisemik değişkenlik açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Hedefte geçirilen zamanın kapalı devre insülin sisteminde anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuş ve gece hipoglisemisinin daha az olduğu saptanmıştır (19).

Komplikasyon taramaları

Fonksiyonel kapasitede ciddi azalmaya se-

bep olduğu için yaşam beklentisi yüksek hastalarda komplikasyon taramaları ihmal edilmemelidir. Bununla birlikte yaşam beklentisi çok azalmış hastalar bireysel yaklaşım ile bazı taramalar yapılmadan takip edilebilir (2,13).

Aşılama

Diyabetli bireyler özellikle influenza ve pnömokok kaynaklı enfeksiyonlara daha yatkındır ve bu hasta grubunda enfeksiyonlar daha ağır seyretmektedir (20), bu nedenle ileri yaş diyabetlilerde mevsimsel grip ve pnömöni aşılamaı ihmal edilmemelidir (13).

Sonuç olarak, yaşlı diyabetli bireylerde hipoglisemi riski düşük ilaç grupları tercih edilmeli, sıkı kontrolün hedeflendiği yoğun tedavilerden kaçınılmalı, eğer hasta yoğun insülin tedavisi alıyorsa basitleştirilmelidir. Oral antidiyabetiklerin dozu azaltılmalı ya da gereğinde kesilmelidir. Tedavinin maliyet etkinliği gözden geçirilmeli ve hasta uyumunu güçleştirecek derecede pahalı tedavilerden kaçınılmalıdır. Hastanın ciddi komorbiditeleri varsa, terminal dönemde bir hasta ise ya da akut bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırıldıysa HbA1c hedeflerinden bağımsız düzenlemeler yapılmalıdır. Hipoglisemiden ve semptomatik hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Her yaşlı diyabetli bireyin farklı klinik özellikleri nedeniyle kişiye özgü tedavi düzenlemeleri yapılmalı ve hastalar multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir (2).

Kaynaklar

1. Hayat Tabloları, 2020-2022 - TÜİK - Veri Portalı,
2. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=-Hayat-Tabloları-2020-2022-49726>, Erişim 15 Mart 2024.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults:

- Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S244-S257.
4. Bourdel-Marchasson I, Maggi S, Abdelhafiz A, Bellary S, Demurtas J, Forbes A, et al. Essential steps in primary care management of older people with Type 2 diabetes: an executive summary on behalf of the European geriatric medicine society (EuGMS) and the European diabetes working party for older people (EDWPOP) collaboration. Aging Clin Exp Res. 2023. doi: 10.1007/s40520-023-02519-3.
5. Scherthaner G, Scherthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. Diabetologia. 2018;61(7):1503-1516.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47 (Suppl 1): S179–S218.
7. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. Diabetologia. 2023;66(6):965-985.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S219-S230.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4S): S1-S115.
10. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754-1761.

11. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al.; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38(3):865-873.
12. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and aging: From treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:45. doi: 10.3389/fendo.2019.00045.
13. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;174:108737.
14. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022. 15. Baskı (çevrimiçi yayın) https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf, Erişim 15 Mart 2024
15. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023, güncellenmiş 12. Baskı, https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/2023_diyabet_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf, Erişim 23 Mart 2024
16. Bahat G, Ozkok S, Petrovic M. Management of type 2 diabetes in frail older adults. *Drugs Aging*. 2023;40(9):751-761.
17. Price C, Callahan KE, Aloji JA, Usoh CO. Continuous glucose monitoring in older adults: What we know and what we have yet to learn. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;19322968241234651. doi: 10.1177/19322968241234651.
18. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al.; Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2397-2406.
19. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: Results From the DIAMOND Trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1138-1146.
20. McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, Ward GM, Furlanos S, Grills CA, et al. Closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes (ORACL): A randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2022;45(2):381-390.
21. Diyabetik Birey Aşılama Rehberi, https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/20190701094419-2019tbl_yayinlarb550637dd8.pdf, Erişim 29 Mart 2024.

PREDİYABETTEN DİYABETE YOLCULUĞUN YÖNETİMİ

Doç. Dr. Özlem Soyluk SELÇUKBİRİCİK
İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Glukoz değerlerinin normalden yüksek ama diyabet tanısı için gerekli olan eşik değerlerin altında olduğu ara dönem prediyabet olarak tanımlanmaktadır (1). Prediyabet, açlık kan glukozu düzeyine göre bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve 75 gram glukoz ile yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testindeki (OGTT) 2. saat kan glukozu düzeyine göre bozulmuş glukoz toleransının (BGT) her birinin ayrı ayrı varlığını veya ikisinin birlikteliğini kapsamaktadır. Açlık kan glukozunun 100-125 mg/dL arasında olması BAG iken OGTT’de 2. saat kan glukozunun 140-199 mg/dL arasında olması BGT olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca HbA1c değerinin %5,7-6,4 arasında olması da prediyabet olarak kabul edilmektedir (Tablo-1)². Prediyabetli bireylerin her yıl yaklaşık %5-10 kadarı aşikâr tip 2 diyabete ilerlemekte olup genel olarak prediyabeti olanların yaklaşık %70’inde gelecekte aşikâr diyabet gelişmesi beklenmektedir. Özellikle

60 yaş üzeri prediyabetlilerde diyabete progresyon hızı daha düşük saptanmış iken etnik köken açısından diyabete progresyonda bir farklılık gösterilmemiştir. Diğer taraftan prediyabetik bireylerde 1-5 yıllık takipte %33-59, 6-11 yıllık takipte de %17-42 oranında spontan remisyon görüldüğü bildirilmiştir (3-6).

BAG olan hastalarda hepatik insülin direnci zemininde uygunsuz yüksek hepatik glukoz üretimi ve azalmış hepatik glukoz klirensi söz konusu olmakla beraber beta hücre fonksiyonlarında da azalma vardır. BGT’de ise başlıca suçlanan mekanizma iskelet kasında glukoz alımını azaltan insülin direnci ve yine beta hücre disfonksiyonudur. Neticede normal glukoz regülasyonundan prediyabete geçiş insülin direnci ve artmış vücut ağırlığı ile ilişkili olup prediyabet patogenezinde rol oynayan başlıca faktörler; artmış vücut ağırlığı, insülin direnci ve azalmış beta hücre fonksiyonu olarak özetlenebilir (4).

Açlık kan şekeri (mg/dL)	100-125
75 g OGTT’de 2. saat kan şekeri (mg/dL)	140-199
HbA1c (%)	5.7-6.4
75 g OGTT: 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi	
HbA1c: Hemoglobin A1c	

Tablo 1. Prediyabet Tanı Kriterleri

Uluslararası diyabet federasyonu, 2021 yılında global olarak 20-80 yaşları arasındaki popülasyonda BGT prevalansını %10,2, BAG prevalansını ise %5,7 olarak tahmin etmiştir. Özellikle çocuk ve adolesan yaş grubunda obezite prevalansının artması ile son 3 dekad süresince prediyabet prevalansı tüm yaş ve tüm etnik köken gruplarında belirgin artış göstermiştir (7). Dünyanın farklı bölgelerinden farklı popülasyonları içeren randomize kontrollü çalışmalarda aktif tedavi verilmeyen kontrol grubundaki prediyabetiklerin ortalama 3 yıllık takip süresinde diyabete ilerleme oranları yıllık %5.8-18.3 arasında bildirilmiştir (8-11). Çin’de yapılmış Da Qing çalışmasında kontrol grubuna dahil edilmiş olan prediyabetik katılımcılarda kümülatif diyabet insidensi 30 yıllık süreçte % 95,9 saptanmıştır (12). Takip süresi 24 yıla varan ve 250.000’den fazla katılımcıyı içeren bir meta-analizde kümülatif diyabet insidensi BAG’si olan grupta 12 yıllık süreçte %31, BGT’si olan grupta 12 yıllık süreçte %41, HbA1c düzeyine göre prediyabetik kabul edilmiş olan grupta ise 10 yıllık süreçte %31 olarak bulunmuştur. Aynı meta-analizde hem BAG hem de BGT olanlarda rölatif risk 6,9 olarak hesaplanmış ve özellikle HbA1c düzeyi %6-6,4 olanlarda diyabet için rölatif riskin en yüksek olduğu saptanmıştır (3).

Prediyabet için majör risk faktörleri arasında fazla kilolu veya obez olmak (sırası ile beden kütle indeksi (BKİ) 25—29,9 veya $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), ileri yaş, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme ve genetik yatkınlık sayılmaktadır. Ebeveynlerinde diyabet öyküsü olan kişilerde prediyabet prevalansı normal popülasyona göre yaklaşık 2 kat kadar daha sık bildirilmektedir (4). Yakın zamanda Çin’den bildirilmiş bir çalışmada, yaşları 18-84 arasında olup bilinen prediyabet, diyabet veya başka bir kronik hastalığı olmayan popülasyonda diyabet ve prediyabet için bel çevresi, bel kalça oranı, BKİ, yaş, sistolik kan basıncı, sigara tüketimi gibi bilinen klasik risk faktörleri-

nin yanı sıra günlük uyku süresinin 7 saatten ve haftalık eğlence veya sosyal aktivite zamanının 120 dakikadan daha az olması da risk faktörü olarak saptanmıştır (13).

Prediyabet ve diyabet açısından yüksek riskli kişiler belirlenip prediyabet veya aşikâr diyabet varlığı açısından değerlendirilmelidir. Prediyabet ve diyabet arasındaki konkordans nedeni ile diyabet riskini belirlemek için kullanılan tarama araçları prediyabet riskini belirlemek için de kullanılabilir. Prediyabet ve diyabet açısından riskli bireylerin, pratik ve düşük maliyetli bir şekilde belirlenmesi amacıyla topluma göre valide edilmiş risk anketlerinden herhangi biri (örneğin; FINDRISC, UUSD-RISK, IDRS, ADA risk anketi...) kullanılabilir (14).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) prediyabet açısından taramanın 35 yaş üzerinde risk faktörlerinden bağımsız olarak 3 yılda bir yapılmasını ve tarama testi olarak açlık kan glukozu, OGTT’de 2. saat kan glukozu ve HbA1c gibi testlerin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca prediyabet tanısı için diyabet tanısında olduğu gibi ikinci bir testle tanının konfirme edilmesi gibi rutin bir öneri de bulunmamaktadır. Ancak tek test ile tarama yapıldığında prediyabet için yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu da bildirilmektedir. En duyarlı ve özgül testin OGTT olduğu bildirilmekte olup bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek gerektiren ve maliyetli bir test olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Buna karşılık HbA1c ölçümü açlık gerektirmemesi ve OGTT’ye göre daha zahmetsiz olması nedeni ile açlık kan glukozu ile beraber oldukça sık tercih edilen testlerdir. Ancak HbA1c’nin de belli durumlarda değişebileceği (anemi, üremi, hemoglobinopati, gebelik, farklı etnik köken...) ve güvenilirliğini düşük olabileceği unutulmamalıdır (15). Neticede tarama olarak açlık kan glukozu ölçümünün 35 yaşından itibaren tüm bireylerde 3 yılda bir ve BKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olup diyabet risk

faktörleri (ailede diyabet öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığı, sedanter yaşam, organ transplanasyonu...vb) bulunan bireylerde daha erken yaşlardan itibaren periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Prediyabetli olduğu belirlenen bireylerin de en az yılda bir kontrol edilerek aşikâr diyabet gelişimi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bireysel risk profili ve hastanın elde edeceği yarar göz önünde bulundurularak takip sıklığının da modifiye edilmesi mümkündür (2,16).

Prediyabetik kişilerde normoglisemik olan bireylere göre kardiyovasküler olaylar, mortalite ve hastaneye yatış oranları daha yüksek olarak bildirilmektedir. Benzer şekilde retinopati, nefropati ve nöropatiden oluşan mikrovasküler komplikasyonlar ile kognitif bozukluklar ve yapısal beyin değişiklikleri prediyabetli bireylerde normoglisemik sağlıklı kişilere göre daha sık saptanmıştır (17-19).

Prediyabet Yönetimi

Prediyabetin tedavisi; yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik tedavi ve obezitenin tedavisi olmak üzere başlıca 3 başlık altında değerlendirilebilir.

Yaşam Tarzı Değişikliği

Yoğun yaşam tarzı değişikliği (beslenme tedavisi ve egzersiz) ile prediyabetin diyabete ilerlemesinin engellenebileceği pek çok çalışma ile gösterilmiş olup bu hasta grubuna ilk basamakta tıbbi beslenme tedavisi, fazla kilolu veya obez olanlarda kilo kaybının (%5-10) hedeflenmesi ve haftada en az 150 dakika orta şiddette egzersiz önerilmelidir (4). “Yaşam Tarzı Düzenlemeleri ve Farmakolojik Tedavi ile Tip 2 Diyabeti Önleme (DPP)” çalışmasının uzun dönem sonuçlarını değerlendiren DPP0S çalışmasına göre yaşam tarzı değişikliğinin sağladığı koruyuculuğun 10.

yılda %34 ve 15. yılda ise %27 düzeyinde devam ettiği gözlemlenmiştir (20). Yukarıda bahsi geçen çalışmaların da dahil edildiği 16 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde de yaşam tarzı değişikliği ile diyabet gelişiminin 1 yılda %54, 3 yılda ise %36 oranında azaldığı gösterilmiştir (21).

Tüm bu çalışmaların sonucunda ADA tip 2 diyabet için yüksek riske sahip fazla kilolu veya obeziteli bireylerin bir diyabet önleme programına dahil edilmesini, kalorisi azaltılmış sağlıklı bir beslenme programı ve haftalık en az 150 dakikalık orta şiddette fiziksel aktivite ile vücut ağırlıklarının en az %7'sini kaybetmelerini önermektedir (16).

Farmakolojik Tedavi

Tip 2 diyabet prevansiyonu için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) onayladığı bir ajan bulunmamakla beraber yaşam tarzı değişikliği uygulayamayan ya da yaşam tarzı değişikliği ile sonuç alınmayan hastalar ile diyabete progresyon riski yüksek hastalarda farmakolojik tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Mevcut farmakolojik tedavi seçenekleri arasında ilk sırada metformin olmak üzere alfa-glukozidaz inhibitörleri, tiazolidindionlar, orlistat, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP1RA) ve sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri sayılabilir. Ayrıca insülin glargin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörleri, kısa etkili sekretogoglar ve Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerleri ile yapılmış çalışmalar da mevcuttur.

Prediyabetli bireylerde aşikâr diyabet gelişimini farmakoterapi ile önlemek amacı ile planlanmış olan randomize kontrollü klinik çalışmalarda metformin tedavisinin prediyabetiklerde diyabet gelişimini azalttığı gösterilmiştir.^{10,11} Prediyabetiklerde metformin ile ilgili yapılmış önemli çalışmalardan biri olan DPP çalışmasında metformin ile diyabet gelişme riski 3 yılda

%31, 10 yıllık takipte ise %18 oranında azalma göstermiştir. Özellikle BKİ değeri ≥ 35 kg/m² olanlarda, metformin diyabetin önlenmesi açısından yaşam tarzı değişikliği kadar etkili bulunmuştur. DPP çalışmasının 15. yılında başlangıçta açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL, HbA1c değeri %6-6,4 ve gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda metformin ile diyabet gelişme riskinde azalmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca 60 yaş üzeri grupta diyabetin önlenmesi açısından metformin plasebodan daha az etkili olarak bulunmuştur (10,20). Gestasyonel diyabet öyküsü olan prediyabetik hastalarda da metforminin diyabete progresyonu önlemedeki etkinliği yaşam tarzı değişikliği ile benzer düzeyde bulunmuştur (22,23). Hint popülasyonunda yapılan Hint Diyabeti Önleme Programı (IDPP) çalışmasında da yaşam tarzı değişikliği ile diyabet riski %28,5 oranında azalırken metformin ile bu oran %26,4 olarak benzer düzeyde bulunmuştur (11). Tüm bu sonuçlara istinaden ADA, prediyabetli kişilerin spesifik subgruplarında metformin tedavisi önermekte olup; BKİ değeri ≥ 35 kg/m², 60 yaşından genç, GDM öyküsü, açlık kan glukozu veya HbA1c değerleri nispeten daha yüksek (sırası ile ≥ 110 mg/dL, $\geq 6\%$) olan prediyabetik kişilerin metformin tedavisi için uygun olduklarını ileri sürmüştür. Prediyabetik hastalarda Metformin için önerilen dozlar günde 1000-1700 mg arasında olup etkin dozun 1700 mg/gün olduğu kabul edilmektedir. Metformin tedavisi ile 4 yıllık kullanım sonrası vitamin B12 eksikliği riski artmakta olup metformin kullanan hastalarda yıllık vitamin B12 düzeyi takibi yapılmalıdır (16).

Metformin dışında tiazolidindion, alfa-glukozidaz inhibitörleri, orlistat ve GLP1RA ile yapılmış ve diyabet gelişiminin önlenmesinde kontrol grubuna göre daha etkin olduğu gösterilmiş çalışmalar mevcut olup özellikle fazla kilolu veya obeziteli prediyabetik bireylerde kilo kaybı sağlayan farmakolojik ajanlar veya ba-

riyatrik cerrahi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (4,16). Prediyabet tedavisinde alfa glukozidaz inhibitörlerinin etkisini değerlendiren çalışmalardan biri “Akarboz ile Tip 2 Diyabetin Önlenmesi (STOP-NIDDM)” çalışması olup bu çalışmada BKİ < 30 kg/m² ve yaşı > 55 olanlarda 3 yıllık takip sonunda akarboz verilen grupta diyabet insidensi %32, plasebo grubunda ise %42 saptanmış ve sonuçta akarboz ile diyabet gelişiminin %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (24). “Akarboz Kardiyovasküler Değerlendirme (ACE)” çalışması ise 6522 bozulmuş glukoz toleransı ve koroner arter hastalığı olan Çinli üzerinde yapılan ve 5 yıl süren bir çalışma olup bu çalışmada akarboz (3x 50 mg) ile diyabet riskinin %18 oranında azaldığı saptanmıştır (25). Vogliboz ile yapılan 1 yıl süreli çalışmada da plaseboya göre diyabet insidensinde %40 oranında azalma gözlenmiştir (26). Prediyabet tedavisinde tiazolidindionlar ile yapılan çalışmalardan biri “Ramipril ve Rosiglitazon ile Diyabet Riskinin Azaltılması (DREAM)” çalışmasıdır ve bu çalışmada rosiglitazon ile 3 yıllık takip sonunda plaseboya göre diyabet insidensinde %62 oranında azalma gösterilmiştir (27). Troglitazon ile yapılan çalışmada da 1 yıl sonunda plaseboya göre diyabet insidensinde %75 azalma görülürken “Pioglitazon ile Diyabeti Önleme (ACT NOW)” çalışmasında 3 yıl sonunda diyabet insidensinde plaseboya göre %72 oranında azalma elde edilmiştir (28,29). “İnme Sonrası İnsülin Direncine Yönelik Girişim (IRIS)” çalışmasında da son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak öyküsü olup diyabeti olmayan ama insülin direnci olanlarda pioglitazon (45 mg) ile 4.8 yılda miyokard infarktüsü, inme ve diyabet riski plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (30). Bu çalışmaların ışığında metformin ile yanıt alınamayan prediyabetik hastalarda veya nonalkolik steatohepatit, hem BAG hem de BGT varlığı, yoğun aile öyküsü, dislipidemi, hipertansiyon veya polikistik

over sendromu gibi ek ko-morbiditeleri olan hastalarda 15-30 mg/gün dozlarında pioglitazon kullanımı önerilmektedir. Ancak tedaviye karar verirken yan etki, uzun dönem güvenlilik ve maliyet gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (31).

Obezite Tedavisi

Prediyabetin diyabete ilerlemesini önlemede en etkili girişimlerden biri obezite tedavisi ve kilo kontrolünün sağlanmasıdır. Bunun için yoğun davranış terapisi, obezitenin farmakolojik tedavisi ve uygun hastalarda bariyatrik cerrahi seçenekleri değerlendirilebilir. Özellikle vücut ağırlığının %3-7 kadarının kaybedilmesi diyabet riskinde azalma ile ilişkili olarak bildirilmiştir (32). Orlistat ile yapılan 3305 katılımcının dahil edildiği ve 4 yıl süren “Obeziteli Hastalarda Orlistat ile Diyabetin Önlenmesi (XENDOS)” çalışmasında BKİ 30 kg/m² olup BGT olan ve olmayan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine orlistat (3x120 mg/gün) eklendiğinde plasebo grubuna göre diyabet gelişiminde BGT’si olan hasta grubunda %45 ve BGT’si olmayan hasta grubunda %37,3 oranlarında azalma olduğu saptanmıştır (sırası ile p=0.0024 ve p=0.0032) (33). Anti-obezite ajanlardan fentermin ve topiramet ile metabolik sendromlu ve/veya prediyabetli olup BKİ >27 kg/m² olan hastalarda yapılan 108 haftalık bir çalışmada plaseboya göre diyabet insidensinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (34). Obezitesi olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine eklenen ekzenatidin plasebo ile karşılaştırıldığı 24 haftalık ve 152 hasta içeren bir çalışmada BGT veya BAG’de %77 düzelve saptanırken bu oran plasebo grubunda %56 olarak bulunmuştur. Plasebo grubunda ortalama kilo kaybı 1,6 kg iken ekzenatid grubunda ortalama 5,1 kg kaybı sağlanmıştır (p=0.001).³⁵ Prediyabetik ve BKİ en az 27 kg/m² olan hasta grubunda Liraglutid ile plasebonun karşılaştırdığı çalışmada diyabet insidensi 160 haftanın sonunda 3 mg/gün liraglutid kulla-

nan hastalarda %79 daha az saptanmıştır (HR:0,21, 95% CI 0,13–0,34, p= 0,0001). Ayrıca liraglutid ile diyabet başlangıcına kadar geçen sürenin 2.7 kat daha uzun olduğu (p< 0.0001) gösterilmiştir (36,37). Fazla kilolu veya obezitesi olan 3375 erişkinde haftalık 2.4 mg semaglutid ile yapılan çalışmada 68 haftanın sonunda semaglutid grubunda plasebo grubuna göre daha fazla normoglisemi sağlandığı ve glukoz parametrelerinde anlamlı düzelve olduğu görülmüştür (p<0.0001) (38). Bariyatrik cerrahinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 7 yılın sonunda cerrahi yapılan grupta diyabet insidensi %4.3 iken kontrol grubunda %16.2 ile %80 oranında daha fazla olduğu ortaya konmuştur (HR: 0.20, 95% CI 0.13–0.30) (39).

RAAS blokerleri ile yapılan çalışmalarda prediyabetin diyabete ilerlemesini geciktirmesi açısından olumlu sonuçlar elde edilmiş olup örneğin plasebo karşılaştırmalı DREAM çalışmasında Ramipril ile %9, “Bozulmuş Glukoz Toleransında Nateglinid ve Valsartan ile Kardiyovasküler Sonuç (NAVİGATOR)” çalışmasında da valsartan ile diyabet insidensinde %14 oranında düşüş gösterilmiştir (40,41).

SGLT-2 inhibitörleri ile kronik böbrek yetersizliği veya kalp yetersizliği olan prediyabetik hastalarda yapılan 4 randomize kontrollü çalışma ve toplam 5655 katılımcının verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde de SGLT-2 inhibitörleri ile diyabet gelişiminde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (RR: 0.79; 95% CI 0.68-0.93) (42).

“Disglisemide Bazal insülin ile Kardiyovasküler Sonuçlar (ORIGIN)” çalışmasında kardiyovasküler riski yüksek prediyabetik veya tip 2 diyabetik hastalar 6 yıldan daha uzun süre insülin glargin veya standart tedavi kullanılarak izlenmiş, kardiyovasküler sonlanımlar ve kanser gelişimi bakımından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Glargin kullanımında yeni gelişen diyabet sayısı azalmakla birlikte hipoglisemi oranında ve hafif de olsa vücut

ağırlığında artış olduğu saptanmıştır (43). Prediyabeti olan hastalar ayrıca hipertansiyon ve dislipidemi açısından da değerlendirilmeli ve kardiyovasküler hastalık riskine göre uygun tedavileri yapılmalıdır. Statin tedavilerinin artmış diyabet riskine yol açtığını gösteren çalışmalara rağmen kardiyovasküler olay ve mortalite açısından faydaları daha ağır basmaktadır. Bu nedenle prediyabetik kişilerde statin tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir. Ayrıca prediyabetik bireyler sigaranın diyabet riskini arttırıcı etkisi nedeni ile sigara kullanımının sonlandırılması için özellikle teşvik edilmelidir (16).

Türkiye Diyabet Vakfı'nın 2023 rehberinde özellikle obezitesi olan hastalarda metformin, GLP1RA ve akarboz, obezitesi olmayanlarda ise metformin, pioglitazon ve akarboz seçeneklerinden birinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Aynı rehberde özellikle nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda pioglitazon ve GLP1RA, polikistik over sendromu olanlarda metformin ve pioglitazon, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda da GLP1RA veya pioglitazon seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.³¹

Sonuç itibari ile prediyabeti olan bireylere öncelikle doymuş yağ ve basit şekerlerin kısıtlandığı bir beslenme düzeni, günde en az 30 dakika olmak üzere haftanın en az 5 günü orta tempolu fiziksel aktivite yapılması, fazla kilolu veya obeziteli bireylerde vücut ağırlığının $\geq 7\%$ 'sinin kaybedilmesi, sigaranın bırakılması, uyku kalitesinin artırılması, stres kontrolünün sağlanması önerilmelidir. Eğer tüm bu uygulamalara rağmen hedeflenen yanıt alınamaz ise veya ilk tanı sırasında prediyabetli birey 60 yaşından genç, BKİ $>35 \text{ kg/m}^2$, gestasyonel diyabet öyküsü, açlık kan şekeri $\geq 110 \text{ mg/dL}$ ve HbA1c $\geq 6\%$ olan bir hasta ise metformin tedavisi için değerlendirilmelidir.⁴ Çünkü prediyabet yönetiminde farmakolojik tedavi açısından yararlı olduğuna dair en güçlü kanıtı sahip olan ve

en ucuz seçenek halen daha metformindir (14).

Kaynaklar

1. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. 2019 Sep;35(9):1529-1534.
2. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022. www.temd.org.tr
3. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, et al. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 29;10(10):CD012661.
4. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, et al. Diagnosis and Management of Prediabetes. JAMA. 2023;329(14):1206-1216.
5. Rodbard HW, Bays HE, Gavin JR, et al. Rate and risk predictors for development of self-reported type-2 diabetes mellitus over a 5-year period: the SHIELD study. Int J Clin Pract. 2012;66 (7):684-691.
6. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. JAMA Intern Med. 2021;181(4):511-519.
7. IDF Diabetes Atlas- 10th edition. www.diabetesatlas.org
8. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20(4):537-544.
9. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343-1350.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.
11. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in

- Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-297.
12. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452-461.
 13. Dong W, Tse TYE, Mak LI, et al. Non-laboratory-based risk assessment model for case detection of diabetes mellitus and pre-diabetes in primary care. *J Diabetes Investig* 2022; 13(8): 1374–1386.
 14. Ibrahim M, Tuomiletho J, Aschner P, et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Sep;34(6):e3021.
 15. Menke A, Casagrande S, Cowie CC. Contributions of A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose to prediabetes prevalence: NHANES 2011-2014. *Ann Epidemiol*. 2018;28(10): 681-685.
 16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S41-S48.
 17. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:1-12.
 18. Barr ELM, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009;52(3):415-424.
 19. Schneider ALC, Kalyani RR, Golden S, et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):772-779.
 20. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019; 42(4):601-608.
 21. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018 Oct;12(5):393-408.
 22. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-4779.
 23. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4): 1646-1653.
 24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-2077.
 25. Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, et al. Impact of Acarbose on Incident Diabetes and Regression to Normoglycemia in People With Coronary Heart Disease and Impaired Glucose Tolerance: Insights From the ACE Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2242-2247
 26. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607-1614.
 27. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.
 28. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005; 54(4):1150-1156.
 29. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-1115.
 30. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Is-

- chemic Attack. *N Engl J Med.* 2016 Apr 7;374(14):1321-31.
31. Türkiye Diyabet Vakfı-Prediyalet Çalışma Grubu. Prediyalet Tanı ve Tedavi Rehberi-2023.
 32. El Sayed NA, Aleppo G, Arada VR, et al. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46:128–139.
 33. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):155-61.
 34. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37(4):912–921.
 35. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes care.* 2010; 33: 1173–75.
 36. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
 37. LeRoux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-1409.
 38. Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program Diabetes Care. 2022;45(10):2396-2405.
 39. Booth H, Khan O, Prevost T, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet diabetes Endocrinol.* 2014, 2(12): 963-968.
 40. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
 41. Sheen AJ. NAVIGATOR: A trial of prevention of cardiovascular complications and type 2 diabetes with valsartan and/or nateglinide. *Rev Med Liege.* 2010 Apr;65(4):217-23.
 42. Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults With Prediabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Dec 17;108(1):221-231.
 43. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):319-28.

DİYABETİN SINIFLAMAYA GİRMEYEN ÖZEL FORMLARI

Prof. Dr. Serpil SALMAN
Serbest Hekim

Hastalık sınıflaması sadece hekim ve sağlık çalışanları değil, sağlık otoritesi ve giderleri ödeyen sistem açısından da ihtiyaçtır. Sınıflamanın ana amaçları hastayı izleyen sağlık profesyonelleri tarafında hastalığı anlama, anlatma, hastalık sınıfına göre prognozu takip ve tedavi protokolü belirleme olarak özetlenebilir. Sağlık yönetimi tarafında ise bilgi depolama, bilgiye erişim sağlama, analiz etme, yorumlama temel unsurlardır. Paydaşların ihtiyaçları, hedefleri farklıdır ve bu nedenle herkesin amacını tam olarak karşılayan bir sınıflama oluşturmak kolay değildir, hatta mümkün de değildir. Bu durum iletişim kopukluklarında önemli bir sebep olabilir. Öte yandan, patolojik bulgular, etiyoloji, genetik geçiş şekli gibi farklı özellikler nedeniyle bir hastalığın birbirinden oldukça farklı bakış açılarıyla sınıflanmasına ihtiyaç duyulabilir. Bu durum hekimin hastayı bir sınıfa dahil etmekte zorlanmasına, tartışmalı durumlara neden olabilmektedir. Ayrıca, sınıflamalar genele hitap etmek-ayrıntıyı göz ardı etmek zordur. Hastaların önemli bir çoğunluğuna klasifikasyon listelerinde yer bulsa da hastalıklar heterojendir. Bu nedenle listelerin sonunda genellikle “diğerleri” ya da “sınıflamayan” olarak ifade edilen bir satır bulunur. Taksonomi (sınıflama) bilimi açısından bu ifadelerden ilki mekanizmaları anlaşılmış, bilinen, ancak az sayıdaki vakayı ima ederken ikincisi tanısı belli ama alt sınıflamaya yerleştirilememiş hastayı ifade etmektedir.

Mevcut sınıflamalarda diyabet genellikle

tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet olarak ayrılmaktadır. Diyabeti 4 ana gruba ayıran bu sınıflamanın ayrıntılarının gözden geçirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Örneğin; günümüzde diyabet nedeni olarak pek görmediğimiz yılan sokması, konjenital rubella gibi sebepler listede yer almakta iken Covid 19 enfeksiyonu, immün “check-point” inhibitör tedavileri gibi sebeplerle oluşan diyabet bu listelerde bulunmamaktadır. Listede bulunan sebeplerin bazılarının öne çıkarılmasına da ihtiyaç olabilir. Örneğin; Tip 2 diyabetin %90 civarında, tip 1 diyabetin ise %5-10 olgudan sorumlu olduğu ifade edilse de günümüzde tip 2 diyabet olarak sınıflanan hastaların önemli bir kısmının aslında tip 3c (egzokrin pankreas hastalıkları ile ilişkili) diyabet olduğu bilinmektedir.

“Sınıflamaya girmeyen” diyabet formları ile ilgili en net vurgu Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 güncellemesinde yapılmıştır. “Sınıflanamayan diyabet” başlığı eklenerek eğer net bir sınıfa konulamadıysa hastanın geçici olarak bu gruba yerleştirilmesi ve mümkün olan en kısa zamanda bir sınıfa yerleştirilecek şekilde araştırmanın yapılması önerilmektedir. Burada amaç hastayı yanlış bir sınıfa dahil edip takip ve tedavide hata yapmanın önüne geçmektir. Bu güncellemede ek olarak “Hibrid diyabet formları” başlığı oluşturulmuş, erişkinin yavaş gelişen immün aracılı diyabeti (LADA’ya benzer, AntiGAD (+)), ama metabolik sendromun özellikleri olan, beta hücre fonksiyonu daha iyi korunmuş bir

tablo) ve ketoza yatkın tip 2 diyabet alt başlıkları oluşturulmuştur.

Öte yandan, heterojen yapısı nedeni ile ideal bir diyabet sınıflamasının mümkün olmadığı, genetik-immünolojik-çevresel vb. birçok özelliğin dikkate alındığı, palet-te renk geçişleri gibi ele almanın hastayı anlamayı kolaylaştırabileceği bildirilmektedir. Aşağıda herhangi bir sınıfa uymayan ya da henüz klasifikasyonda yer bulmamış durumlara birkaç örnek verilmiştir;

Örnek 1

WHO 2019 güncellemesinde işaret edilen bir hasta grubu klinik olarak tip 2 diyabet olup tip 1 diyabet ile ilişkili antikörler (+) olsun ya da olmasın humoral (T hücre aracılı) immünitenin beta hücre rezervini etkilediği hasta grubudur. Yakın zamanda tarif edilen bu tabloda T hücre aracılı oto-immünite azalmış beta hücre fonksiyonu ve daha kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların durumu hiçbir sınıfa tam uymaz, varlıkları bilinmektedir ancak tanı koymak için özel merkezler dışında yeterli imkân bulunmamaktadır.

Örnek 2

IgG4 aracılı hastalık çoklu organ tutulumu ile giden ve farklı klinik seyirleri olan bir sağlık sorunudur. Böyle bir hastada diyabet gelişiminin sebebi, pankreasta oluşan kitlenin tümör zannedilerek pankreatektomi yapılması ya da pankreatit atakları olabilir. Bir başka hastada ise zaten genetik nedenli tip 2 diyabet varken üzerine IgG4 hastalığı eklenmiş, böbrek tutulumuna bağlı nefrotik sendrom gelişmiş, IgG4 aracılı hastalık tedavisinin temel kuralı olarak kortikosteroid verilmiş olabilir. Bu iki durumda ortak bir ana hastalık bulunmaktadır, ancak diyabet gelişiminin sebebi farklı mekanizmalardır. Üstelik, ikinci hastada diyabet gelişiminde yaşamın farklı dönemlerinde farklı mekanizmalar ağırlık kazanmıştır. Mevcut sınıflamalarda IgG4 aracılı diyabet bulunmamakla birlik-

te listelere eklense bile bu iki hastayı aynı kategoride değerlendirip aynı tedavi yaklaşımına tabi tutmak uygun olmayacaktır.

Örnek 3

Ketoza yatkın diyabet son yıllarda 4 alt grubuyla tanımlanmış bir tablodur. Bu gruplar; hem adacık antikoru (+) hem de beta hücre rezervi düşük olup tip 1 diyabet kliniği ile prezente olan, adacık antikoru (+) ama beta hücre rezervi yeterli olduğu için tip 2 diyabet kliniği ile prezente olan, adacık antikoru (-) ama beta hücre rezervi düşük olup tip 1 diyabet kliniği ile prezente olan, ya da hem adacık antikoru (-) hem de beta hücre rezervi yeterli olmasına- tip 2 diyabet kliniği ile prezente olmasına rağmen ketoza meyilli olan olgulardır. Günlük pratikte klinik olarak ketoasidozla prezente olan- tip 1 diyabet gibi başlayan, antikor (+), C-peptid normalin alt sınırında, tedaviyle hızla kilo alıp kısa zamanda insülin ihtiyacının çok azaldığı bir tabloya geçen, bu iki tablo arasında sürekli gidiş gelişler olan hastalarımız bulunmaktadır. Böyle bir hasta ketoza yatkın diyabet olarak sınıflansa da durumu herhangi bir alt gruba tam uymamaktadır.

Sonuç itibarı ile her diyabetliyi tanımlayan bir sınıflama bulunmamaktadır ve mümkün de değildir. Sınıflamaya uymayan durumlarda yapılması gereken hastanın pankreas rezervi, eşlik eden sağlık sorunları, prognoza ilişkin tahminler ve hastanın seyrinde değişen ihtiyaçlar dikkate alınarak tedavinin düzenlenmesidir. Bunun için C-peptid, adacık otoantikörleri, gereğinde genetik analizler ve diğer spesifik testlerden destek alınmalıdır. Amaç sadece kan şekeri regülasyonu değil, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıkların da uygun şekilde tedavi edilmesidir.

Kaynaklar

1. Chang DC, Piaggi P, Hanson RL, et al. Use of a High-Density Protein Microarray to Identify Autoantibodies in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and an HLA Ba-

- ckground Associated with Reduced Insulin Secretion. PLoS One 2015; 10:e0143551.
2. Jakob R, Disease Classification, Editor(s): Stella R. Quah, International Encyclopedia of Public Health (Second Edition), Academic Press, 2017, Pages 332-337, ISBN 9780128037089.
 3. Löhr M, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. UEG Journal. 2020, 8(6), 637-666.
 4. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Diabetologia. 2020 Oct;63(10):2040-2048.
 5. World Health Organisation (WHO). Classification of diabetes mellitus. April 2019. ISBN: 9789241515702
 6. Yuen KCJ, Samson SL, Bancos I, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review: Evaluation and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Endocrinopathies: A Practical Case-Based Clinical Approach. Endocr Pract. 2022 Jul;28(7):719-731.

HİPOGLİSEMİDE PATOGENEZ

Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji Bilim Dalı, Sur, Diyarbakır

Giriş

Glikoz vücutta enerji dengesini sağlama- da ana substrattır. Plazma glikoz konsantrasyonu dolaşıma giren glikoz miktarı ile dolaşımdan uzaklaşan glikoz miktarı arasındaki dengeyi yansıtır. Plazma glikozu besin alımı, glikojenoliz ve glikoneogenez ile artarken; glikojenez, lipogenez ve glikoz oksidasyonu ile kullanılır.

Glikoz beyin tarafından kullanılan ana substrattır. Bu nedenle glikoz konsantrasyonlarını korumak için çok sayıda düzenleyici mekanizma mevcuttur.

Hipoglisemi genellikle diyabetin sülfonilüreler veya insülin gibi glikoz düşürücü ajanlar kullanılarak tedavi edildiği durumlarda ortaya çıkar.

Hipoglisemik semptomlar

Hipoglisemik semptomlar otonomik ve nöroglikopenik olmak üzere sınıflandırılır. Otonomik semptomlar genelde glikoz <60 mg/dl olduğunda ortaya çıkar.

Bunlar Adrenerjik: Çarpıntı, taşikardi, anksiyete, tremor

Kolinerjik: Terleme, sıcaklık hissi, mide bulantısı ve açlık şeklindedir.

Nöroglikopenik semptomlar ise genelde glikoz <50 mg/dl olduğunda ortaya çıkar.

Halsizlik, davranış değişiklikleri, görme değişiklikleri, konfüzyon, dizartri, baş ağrısı/baş dönmesi, amnezi, uyuşukluk, nöbet, bilinç kaybı ve koma şeklindedir. Süreç uzarsa beyin ölümü bile meydana gelebilir.

Hipoglisemi nedenleri	
Ayaktan başvuran hasta	Yatan hasta/genel durumu kötü olan hasta
İnsülinoma	Antidiyabetikler
Yanlışlıkla hipoglisemik ilaç alımı	Kritik hastalık, sepsis
Antidiyabetik yanlış dozlama	Organ yetmezlikleri
Non-insülinoma pankreatik hipoglisemi sendromu	Antidiyabetik yanlış dozlama
Gastrik bypass cerrahisi	Adrenal yetmezlik
Adrenal yetersizlik	Adacık dışı tümörler (özellikle sarkomlar)
Adacık dışı tümörler (özellikle sarkomlar)	
Otoimmün hipoglisemi	

Tablo 1. Hipoglisemi nedenleri

Diyabette Hipoglisemi Fizyopatolojisi

- Aşırı doz insülin veya insülin salgılatıcı kullanımı
- Öğün atlanması
- Glukoz kullanımında artış (Egzersiz)
- Endojen glukoz üretiminin baskılanması (Alkol)
- İnsülin klirensinin azalması (Renal yetmezlik)
- Mutlak insülin eksikliği (T1DM)
- Agresif tedavi

Tablo 2. Diyabette hipoglisemi fizyopatolojisi**Hipoglisemiye karşı defans mekanizmaları**

Hipoglisemi periferik sensörlerle algılanır. Hipoglisemi durumunda sempatoadrenal sistem aktivasyonu oluşur. Böylece insülin baskılanır, glukagon artar. Vücutta hipoglisemiye karşı ilk koruyucu mekanizma pankreatik insülin salınımının baskılanmasıdır. İnsülin salınımının baskılanması için eşik glikoz kesme değeri: 81 mg/dl'dir. Bir sonraki koruyucu mekanizma artan glukagon salgısıdır (glukoz kesme değeri: 68 mg/dl). Glukagon yapımı yetersizse hipoglisemi devam eder. Epinefrin de hipoglisemiyi önlemede önemli bir faktördür, ancak glukagon varlığında gerekli görünmemektedir. Glukagon yetersiz kaldığında epinefrin artmaktadır. Kortizol ve Büyüme hormonu en son yükselen hormonlardır.

İnsülinoma

Ataklar halinde hipoglisemiler karakteristiktir. Glikoz düzeyinden bağımsız aşırı uygunsuz otonomik insülin salınımı söz konusudur. Daha çok açlık hipoglisemisi ve nöroglikopenik semptomlarla karakterizedir. Çoğu hasta whipple triadını karşılar. Hipoglisemik anda insülin artışı, C-peptid artışı, kanda keton yokluğu tipiktir. Proinsülin düzeyi çok yüksektir.

Post Bariyatrik Hipoglisemi:

Roux-en-Y gastrik bypass gibi cerrahiler son yıllarda artmaktadır. Postprandiyal hiperinsülinemik hipoglisemi ve nöroglikopenik semptomlara yol açmaktadır. Bağırsaktan kana hızlı glikoz geçişi ve artan GLP-1 salgısı patogenezi oluşturmaktadır.

- Bağırsaktan kana hızlı glikoz geçişi
- Erken, aşırı glikoz piki
- Aşırı GLP-1 yapımı
- Aşırı insülin yapımı
- İnsülin klirensinde azalma
- Ani dip hipoglisemi
- Cerrahi sonrası: postprandiyal daha fazla insülin, daha fazla GLP-1
- Cerrahi öncesi reaktif hipoglisemiklerde ihtimal daha fazla
- %10 hastada

Tablo 3. Post bariyatrik hipoglisemi

Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu/Nesidioblastosis

Tipik prezentasyon cerrahi olmayan hastalarda hiperinsülinemik hipoglisemi ve postprandiyal hipoglisemi şeklindedir.

Nesidioblastosis pankreasın ekzokrin kanal epitelinden langerhans hücre adacıklarının neodiferansiyasyonudur. Kanal epitelinden tomurcuklanan β hücreleri ve kanallara bitişik adacıklar karakteristiktir.

Diffüz beta hücre hiperplazisi, hiperinsülinemi, postprandiyal hipoglisemi, görünümleri ile pankreasta yer kaplayıcı lezyonun saptanmadığı, by-pass cerrahisinin olmaması hastalığın karakteristiğidir.

Tanı selektif arteriel kalsiyum infüzyonuna hepatik ven örnekleme ile pankreasın tüm bölgelerinde artmış insülin yanıtı ile olmaktadır.

Otoimmün Hipoglisemi Sendromu

Hipoglisemi epizodik, yüksek insülin düzeyleri, yüksek olmayan C-peptid düzeyleri ve anti-insülin antikorları varsa otoimmün hipoglisemi söz konusudur. Antikor-insülin kompleksi durumunda hipoglisemi meydana gelir. Sonrasında hipoglisemi oluşmaktadır.

İlaça Bağlı Hipoglisemi

- En sık DM de insülin, insülin salgılatıcılar ile
- TMP/SMX: Sülfonilüreye benzerlik
- Methimazol: sülfidril grubu içermesi
- Alfa lipoik asit: sülfidril grubu içermesi
- NSAID: iyon kanalı akt... insülin artışı
- Kinolonlar: K kanalı affinitesi yüksek..insülin artışı
- Anti-malaryal: K kanalı, glikoneogenez inh
- Anti-aritmik: K kanalı
- Antipsikotikler: muskarinik, dopaminerjik akt artmış insülin salınımı
- Gabapentin: Ca reseptörü aktivasyonu
- Pentamidin: Beta hücre hasarı
- Streptozosin: Glukoza benzer, GLUT 2 ile beta hücresinde birikim, yıkım

Tablo 4. İlaça bağlı hipoglisemi

Adacık Hücreli Olmayan Tümörler

Sarkomlarda sık olmakla birlikte bazı karsinomlarda insülin benzeri büyüme faktörü 2(IGF-2) yapımına bağlı hipoglisemi gözlenebilmektedir. Patogenez karaciğerde glikoz yapımının baskılanması ve periferik dokularda glikoz kullanımının artışına bağlı olarak glikoz düşüklüğü ile karakterizedir. Adacık dışı hücreli tümörlerde hipoglisemi genellikle postprandiyal fazda ortaya çıkar ve düşük kan şekeri, düşük insülin, düşük C-peptid düzeyleri ve baskılanmış beta-hidroksibutirat ile hipo-

insülinemi ile karakterize edilir.

Karaciğerde yer kaplayan tümör ve/veya tümörün aşırı glikoz tüketmesi de hipoglisemiden sorumlu olabilir.

Primer adrenal yetmezlik

Kortizol eksikliği insülin duyarlılığını arttırmaktadır, bu da periferik dokunun glikoz alımını artırır ve böylece hipoglisemi riski artar. Ayrıca kortizol eksikliği endojen glikoz üretiminde azalmaya ve glikoz oksidasyonunda artışa neden olur ve bu da

hipoglisemiye yol açabilir.

Kritik hastalığa bağlı hipoglisemi

Sepsis gibi kritik hastalıklarda azalmış glikojen deposu, azalmış glikoneogenez, artmış glikoz kullanımı nedeniyle hipoglisemi oluşabilir. Kritik hastalıkta steroid ihtiyacı artar, göreceli adrenal yetmezlik riski artar.

Faktisiyöz(yapay) hipoglisemi

Hipoglisemi kasıtlı olarak oluşturulur ve bu durum ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek kadar tehlikeli olabilir. Bir ruhsal hastalık olarak tanımlanmıştır. Hipoglisemik etyoloji araştırılırken diğer nedenler dışlandıktan sonra düşünüldüğü için günlük pratikte emek ve maliyet kaybına yol açmaktadır. Ailesinde diyabet tanısı olanlar ve sağlık çalışanları tarafından hipoglisemik ilaçların suistimali söz konusu olabilmektedir.

Organ yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinde azalmış glikojen deposu, bozulmuş glikoneogenez; Böbrek yetmezliğinde azalmış glikojen

deposu, insülin birikimi söz konusudur.

Sonuç olarak dolaşımdan hızlı glikoz uzaklaşması hipoglisemiye yol açar. En çok diyabet tedavisinde karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1. Cappellani D, et al. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Apr 1; 13:963-978.
2. Dieterle MP, et al. Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIP-HS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Biomedicines.* 2023; 11(6):1732.
3. Honka H, Salehi M. Postprandial hypoglycemia after gastric bypass surgery: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019 Jul;22(4):295-302.
4. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1): R37-R47.
5. Maines E, et al. Drug-induced hyperinsulinemic hypoglycemia: An update on pathophysiology and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Züleyha KARACA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri-Türkiye

Giriş

Normal glikoz metabolizması olan bir gebede fetüs ve plasentanın glikoz alımının artması nedeniyle açlık plazma glikoz (APG) düzeyleri gebelik dışı duruma göre daha düşükkken diabetojenik plasental hormonların etkisiyle postprandiyal kan şekerleri bir miktar artar (1) Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde saptanan diyabettir. Bazen tanı almamış farklı DM formları da gebelik sırasında fark edilebilir. Periferik insülin hassasiyeti gebelik öncesi dönemde normal veya hafif bozulmuş olabilir (2). Gebelikle beraber daha fazla azalan insülin hassasiyeti doğumdan sonra normale dönebileceği gibi bir miktar bozuk olarak da kalabilir. GDM gelişen kadınlarda gebelikten 22-28 yıl sonra Tip 2 DM gelişme riski yaklaşık %70 olarak bildirilmektedir (3).

Annedeki maternal hiperglisemi ve glikoz değişkenliği fetusta beta hücre hiperplazisi ve fetal hiperinsülinemiye ve yenidoğanda hipoglisemiye sebep olabilmektedir. Fetal hiperinsülineminin yanı sıra lipid ve aminoasit gibi maternal metabolitler de fetusta büyüme ve yağlanmaya sebep olur. Bu da yeni doğan döneminde makrozomi, haftasına göre iri bebek ve dolayısıyla doğum travmalarında ve sezaryen ihtiyacında artışa neden olmaktadır (4). Bunun dışında yeni doğanda gelişebilecek diğer sorunlar sarılık, hipokalemi, solunum sıkıntısı ve polisitemidir. GDM fetusun çocukluk, geç adölesan ve erişkin dönemindeki obezite, glikoz intoleransı ve diyabet riskini de artırmaktadır (4). Bu

nedenlerle GDM'nin tanınması ve uygun tedavisi hem anne hem de fetüsün sağlığı açısından önemlidir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk faktörleri ve Tarama

Gestasyonel DM anne yaşı ve gebelik öncesi beden kitle indeksi arttıkça artmaktadır. 25 yaş ve altı gebelerde GDM sıklığı %6,9 iken 26-35 yaş arası gebelerde %15,6'ya 36-45 yaş arası gebelerde bu oran %32,7'ye çıkmaktadır. Normal beden kitle indeksine sahip kadınlarda GDM sıklığı %11 iken fazla kilolu grupta %19,2, obez grupta ise %29,1'e kadar yükselmektedir (5). Risk faktörleri olmasa da diyabet sıklığının giderek artıyor olmasından dolayı tüm gebelerde ilk muayenede APG ölçülmeli ve normal olsa bile risk grubundaki gebelere 24-28. haftalarda GDM taraması yapılmalıdır. Etnik köken, ileri maternal yaş, ailede DM, önceki gebeliklerde GDM öyküsü, makrozomi, ölü doğum, tekrarlayan düşükler, konjenital anomali gibi olumsuz gebelik sonlanımları, gebelik öncesi prediyabet, fazla kilo, polikistik over sendromu (PKOS), fiziksel inaktivite ve sigara öyküsü maternal risk faktörlerini oluşturmaktadır (3).

Gebeliğin doğrulanmasıyla beraber daha önceden var olan bir DM varlığı APG'nin ≥ 126 mg/dl (ertesi gün tekrarlanmalıdır), rasgele plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl veya HbA1C'nin $\geq 6,5$ olması ile doğrulanır. Açlık kan glikozu 92-125 mg/dl arasında ise GDM tanısı konur. İlk antenatal vizitte APG normal ise 24-28. haftalarda

oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekir (6).

Tanıda 2 basamaklı yaklaşım önce 50 gr OGTT yapılması ve 1. saat glikoz değeri ≥ 140 mg/dl gelirse 100 gr OGTT yapılması şeklindedir. 100 gr OGTT’de ise 0, 60, 120. ve 180. dakikalardan en az ikisinde glikoz sırasıyla $\geq 95, 180, 155, 140$ mg/dl olması durumunda tanı koydurucudur.

Tek basamaklı yaklaşımda ise doğrudan 75 gr OGTT uygulanır, 0, 60, 120.dakikalardan en az birinde glikozun sırasıyla $\geq 92, 180, 153$ mg/dl olması ile tanı konur. Tek basamaklı taramada GDM oranı artmasına karşın sonlanım açısından benzer sonuçlara sahiptir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda arada kalan vakaların tedavisinin olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (7). Önemli bilimsel referans kuruluşların önerdiği OGTT doz ve eşik değerleri Tablo 1’de sunulmuştur.

HbA1C, GDM tanısında uygun bir yöntem değildir. Tanıda hangi yöntemin kullanılacağı ülke koşullarına göre değerlendirilip tercih edilebilir (3).

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği, NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyet Enstitüsü, ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği; 75 gr OGTT’de en az 1 değer yüksek olması, 100 gr OGTT’de en az 2 değer yüksek olması gerekli

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tedavisi

Gebelikte hipergliseminin uygun bir şekilde tedavi edilmesi maternal ve fetal komplikasyonları azaltmaktadır. GDM tedavi seçenekleri arasında beslenme değişiklikleri, fiziksel aktivite ve insülin

Kuruluş	Gebelik haftası	Glikoz yükleme gram	Glikoz eşik değeri (mg/dl)			
			Açlık	1. saat	2. Saat	3. Saat
WHO 1999	24-28 hafta	75	126	-	140	-
ADA 2004	Yüksek risk: 14-18 hafta Orta risk 28-32 hafta	100	95	180	155	140
IADPSG	24-28 hafta	75	92	180	153	-
NICE 2015	24-28 hafta	75	100	-	140	-
ACOG 2018	24-28 hafta	100	95	180	155	140

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği, NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyet Enstitüsü, ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği; 75 gr OGTT’de en az 1 değer yüksek olması, 100 gr OGTT’de en az 2 değer yüksek olması gerekli

Tablo 1. Uluslararası Sağlık Kuruluşlarının GDM taraması için önerdiği testler

tedavisi önerilmektedir. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve metaanalizde hafif GDM tedavisinin hipoglisemi gibi neonatal sonlanımları etkilemese de preeklampsi, makrozomi, iri bebek, sezaryen ve omuz distosisi sıklığını azalttığı gösterilmiştir (8). GDM tanısında farklı tanısal yaklaşımlar kullanıldığında bir grup hasta arada kalmaktadır. Bir çalışmada, bu gebeler orta düzeyli hiperglisemi kabul edilmiş, kullanılan tanı kriterine göre bir grubu tedavi edilirken bir grubu normal kabul edildiğinden tedavi almamıştır. Bu orta düzeyli hipergliseminin tedavisi ile gestasyonel HT, iri bebek, makrozomi oranlarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (7).

Tedavi hedefi: Tedavide açlık glikozu 70-95 mg/dl, postprandiyal 1. saat glikoz 110-140 mg/dl, 2. saat glikoz 100-120 mg/dl arasında tutulmalıdır (1).

Yaşam tarzı değişiklikleri: Tanı konduktan sonra hastaların önemli bir kısmı tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle ilaç gereksinimi olmadan gebeliği tamamlayabilmektedir. Tıbbi beslenmede hastanın gebelik öncesi kilosu, gebelikteki kilo alımı göz önünde bulundurularak mikro ve makrobesin ihtiyacı dengeli bir şekilde karşılanmalıdır. Basit şekerlerden, ketojenik diyetlerden ve fazla yağlı beslenmeden uzak durulmalıdır. Gebelikte total vücut ağırlığı artışı beden kitle indeksi (BKİ)'ne göre belirlenmelidir. BKİ: 18-25 kg/m² arasında olanlarda 11,5-16 kg, 25-29 arasında olanlarda 7-11,5 kg, >30 ise 5-9 kg artış hedeflenmelidir. Günlük kalori ihtiyacı 350 kkal kadar artar. Protein alımı >70 gr/gün olmalı, yeterli karbonhidrat (175 gr/gün ve lif (28 gr) alımı sağlanmalıdır. Karbonhidrat alımında sabah alımının sınırlandırılması önemlidir. Eğer bir kontrendikasyon yoksa günlük 30 dakika yürüyüş önerilir (1). Haftada en az 2 gün en az 20-50 dakika orta düzeyde egzersizin hiperglisemi ve insülin ihtiyacı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (9).

İnsülin: Yaşam tarzı değişiklikleriyle 2 hafta sonra hedef ölçümlerin %10-20'si anormal ise, polihidroamnios veya fetal makrozomi varsa insülin başlanmalıdır. Klasik insülinlerin (regüler ve NPH) yanı sıra insülin aspart, lispro ve detemir tercih edilebilir (10). Glarjin, degludec ve glulisin kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gebelikte uzun etkili insülin analoglarının kullanımın değerlendirildiği bir metaanalizde maternal, perinatal ve neonatal sonlanımlar açısından NPH insülinle arasında bir fark bulunmamıştır (11). Ancak bu çalışmaların gözlemsel verilere dayandığı randomize kontrollü çalışmalarla konfirme edilmediği akılda tutulmalıdır. Tip 1 DM'de insülin degludec kullanılan hastalarda diğer insülin analogların kullanımına benzer gebelik sonlanımları gözlenmiştir (12). Ancak GDM'de kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelerde insülin ihtiyacı genellikle gebe olmayanlardan daha düşüktür. Sadece açlık kan şekeri düzeyi hedef dışındaysa günde tek doz NPH veya detemir, hem açlık hem tokluk hafif yüksekse 2 doz NPH veya detemir her ikisi de belirgin yüksekse (açlık kan şekeri >120 mg/dl, 1. saat tokluk kan şekeri >180 mg/dl ise bazal-bolus insülin tedavisi tercih edilebilir (3). Optimal doz titrasyonu ile ilgili halen çalışmalara ihtiyaç vardır (13).

Oral antidiyabetikler: Gebelikte kullanımı araştırılmış oral antidiyabetikler metformin ve gliburiddir. Gebelikte metformin kullanımı özellikle PKOS veya pregestasyonel DM nedenleriyle yaygınlaşmıştır. Ancak insülinin aksine metformin plasentadan fetal dolaşıma geçebilir (14). Erken embryo hücrelerinde metforminin hücre içine girmesi için gerekli olan organik katyonlar eksprese olmaz, ancak difransiyasyonla beraber organik katyonlar eksprese olup metformin etkisine duyarlı hale gelirler (15). Metformin gebelikte tek başına veya insülinle kullanıldığında tek başına insüline göre doğum ağırlığı, makrozomi oranı ve yoğun bakım yatış

oranı daha düşük bulunmuştur (16). Ancak intrauterin metformine maruz kalan bebeklerde postnatal dönemde kilo artışı görülmektedir. PKOS nedeniyle metformin kullanan annelerin çocuklarında 4 yaşında fazla kilolu ve obez olma oranı plaseboya göre daha yüksek saptanmıştır (17). Yine bir meta-analizde GDM'de metformin kullanan annelerin bebeklerinde yenidoğan doğum ağırlığı ve iri bebek oranı daha düşük iken takiplerde 1,5-2 yaşında ve 5-9 yaş arasında bu çocuklar plasebo grubuna göre daha kilolu bulunmuştur (18). İlk seçenek olmasa da metformin tedavide tercih edilecekse hipertansiyon, preeklampsi veya intrauterin büyüme geriliği açısından risk altında olan gebelerde kullanılmamalıdır (19).

Sulfonilüreler plasentayı geçebilen ve neonatal hipoglisemiye yol açabilen ajanlardır. Gliburidin kord kanındaki seviyesinin anne kanındaki seviyesinin yaklaşık %50-70'i kadar olduğu gösterilmiştir (20). Gliburide, sağlık hizmetlerine ulaşımın sınırlı olduğu ülkelerde GDM tedavisinde kullanılabilir. Bir çalışmada gliburide ile fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi sıklığı insülin kullanan hastalara benzer saptanmıştır, ancak uzun dönem fetusa ilgili veriler bulunmamaktadır (21).

Sonuç

Gestasyonel DM açısından risk altında olan gebelerde ilk prenatal vizitten itibaren değerlendirme yapılmalıdır. Bu dönemde sorun saptanmazsa 24-28. haftalarda gebe yeniden değerlendirilmelidir. GDM tanısı için tek basamaklı ya da iki basamaklı yaklaşım kullanılabilir ancak arada kalan vakaların tedavi edilmesinin olumlu etkileri ve daha fazla tanı koymanın gebe üzerinde yaratacağı stres dikkate alınmalıdır. GDM olan hastaların çoğu tıbbi beslenme tedavisiyle kontrol altında tutulabilir. Hedeflere ulaşılamazsa insülin başlanmalıdır. Kristalize, NPH, detemir, aspart, lispro kullanılabilecek insülinlerdir. Metformin

içinse erken dönem olumlu etkilerine karşın ileri dönemde çocuk üzerine metabolik olumsuz etkileri nedeniyle dikkatli olunmalı ve ilk tercih olmamalıdır.

Kaynaklar

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Int J Environ Res Public Health* 2023,46:S254-s266.
2. Karami M, Mousavi SH, Rafiee M, Heidari R, Shahrokhi SZ. Biochemical and molecular biomarkers: unravelling their role in gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2023,15:5.
3. Grubu DMÇvE. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. In: Gestasyonel Diabetes Mellitus. ANKARA; 2022. pp. 226-232.
4. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019,32:687-694.
5. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, Altunok Ç, Tarçın Ö, Deyneli O, et al. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med* 2019,36:221-227.
6. Paschou SA, Bletsas E, Papazisi M, Mili N, Kanouta F, Kassi GN, et al. Screening and management of major endocrinopathies during pregnancy: an update. *Endocrine* 2023,80:10-19.
7. Goyette F, Wo BL, Iglesias MH, Rey E, Godbout A. Treatment of women with mild gestational diabetes mellitus decreases the risk of adverse perinatal outcomes. *Diabetes Metab* 2023,49:101458.
8. Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH, Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021,12:640004.
9. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. 2020,17.
10. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gesta-

- tional diabetes mellitus. *Drugs Context* 2015,4:212282.
11. Wang J, Ji X, Liu T, Zhao N. Maternal and neonatal outcomes with the use of long acting, compared to intermediate acting basal insulin (NPH) for managing diabetes during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2022,14:154.
 12. Ringholm L, Do NC, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. *Acta Diabetol* 2022,59:721-727.
 13. Mayne IK, Tyzack-Clark HM, McGovern AP. Studies are needed to support optimal insulin dose titration in gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2023,17:102746.
 14. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child - Are there unwarranted effects? *EBioMedicine* 2018,35:394-404.
 15. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017,60:1612-1619.
 16. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2023,60:595-608.
 17. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *Acta Diabetol* 2018,103:1612-1621.
 18. Tarry-Adkins JL, Aiken CE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019,16:e1002848.
 19. Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. 2019,42:396-399.
 20. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016,12:691-699.
 21. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018,319:1773-1780.

DIYABETİK GEBELİKTE DOĞUM VE DOĞUM SONRASI PLANLAMA

Doç. Dr. Ziyet ALPHAN ÜÇ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Uşak, Türkiye

Gebelikte diyabet prevalansı, dünya çapındaki obezite salgınına paralel olarak artmaktadır. Üreme çağındaki kadınlarda sadece Tip 1 ve Tip 2 diyabet değil aynı zamanda gestasyonel diabetes mellitus (GDM) oranlarında da çarpıcı bir artış mevcuttur (1). GDM ve preGDM; preeklampsi, sezaryen, erken doğum, makrozomi ve konjenital anomaliler, neonatal hipoglisemi gibi olumsuz maternal, fetal ve yenidoğan sonuçları riskini artırır. Doğum sırasındaki glisemik kontrolde önemlidir, çünkü o sırada maternal hiperglisemi fetal hipoksemi ve neonatal hipoglisemi ile bağlantılıdır. İstenmeyen gebeliklerden kaçınmak ve anomali riskini en aza indirmek için gebelik öncesi planlama çok önemlidir. Retinopati ve nefropati gibi komplikasyonları taramak ve optimize etmek de önemlidir(2). Doğum sırasındaki glukoz seviyeleri için hedef aralığı 70 - 125 mg/dL'dir. Bu hedef aralığı, American College of Obstetricians and Gynecologists'in tavsiyelerini kapsar (ACOG; 70 -110 mg/dL). İntrapartum glisemik kontrole dikkat edilmesi, fetal hipoksemi ve neonatal hipoglisemi komplikasyonlarının riskinin azaldığına dair kanıtlara dayanmaktadır. Ancak antenatal kronik maternal hiperglisemi maruziyetinin neonatal hipoglisemi ile daha güçlü korele olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (3-5).

Gestasyonel Diabetes Mellitus Doğum ve Postpartum Dönemde Glukoz Kontrolü ACOG, GDM'si olup sadece diyet ve egzersiz ile kan glukoz düzeyleri kontrol altında olan kadınlarda başka bir endikas-

yon olmadıkça 39. haftadan önce doğumu önermez. (Antepartum test 40+6/7'ye kadar beklenecse). Medikasyon ile glukoz regülasyonu iyi olan GDM'li hastalarda ise doğum 39+0/7 ve 39+6/7 haftalarda önerilir. Kötü glisemik kontrollü kadınlarda 37+0/7 ve 38+6/7 haftalar arasında doğum olabilir. 37+0 haftadan önce doğum yalnızca kan şekerini kontrol altına almak için hospitalizasyon başarısız olduğunda ya da anormal fetal testler varsa uygundur (6). GDM'si olup diyet, yaşam tarzı değişikliği (YTD) uygulanan ve/veya medikal tedavi alan hastalarda intrapartum dönemde nadiren hiperglisemi gelişir. Kan glukoz düzeyleri, hastaneye kabulde ve latent faz boyunca yemekten önce ve sonra ölçülmelidir. ACOG ve Avrupa endokrin cemiyeti (ESE) intrapartum glukoz düzeyleri için hedef değerleri 70- 126 mg/dL olarak belirlemiştir. İntrapartum glukoz düzeyleri 140-180 mg/dL'nin üzerinde ise bu neonatal hipoglisemi ve artmış maternal ketoasidoz riski ile ilişkilidir. Gestasyonel diyabetli hastalar genellikle doğum sırasında subkutan (sc) düzeltme insülini ile tedavi edilebilir. Subkutan insüline rağmen kan şekeri ısrarla hedefin (≤ 125 mg/dL) üzerinde ise insülin infüzyonu başlanabilir (7). GDM'li hastalarda intrapartum dönemde insülin infüzyon ihtiyacını azalttığı için "dönüşümlü sıvı stratejisi" kullanılmaktadır (8).

Doğum sonrası plesental hormonların hiperglisemik etkisi hızla ortadan kalkar. Bu yüzden pek çok kadın gebelik öncesi glisemik durumuna hızla geri döner. Bazı

GDM'li hastalar aslında daha önce tanı almamış tip 2 DM hastası olabileceğinden devam eden hiperglisemiyi dışlamak için doğumdan sonraki 24-72 saate kadar glukoz kontrolü önemlidir (8).

Gestasyonel Diabetes Mellitus Paspartum Tarama

GDM 'li kadınların; 1/3 kadarında postpartum taramada DM veya prediyabet saptanır. GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 DM gelişme riski GDM öyküsü olmayanlara göre 10 kat artmıştır. Amerikan diyabet cemiyeti (ADA) ve ACOG postpartum 4-12. haftalarda, ESE ise 6-12. haftalarda tüm GDM'li hastalara 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) önermektedir. Eğer 4-12. haftalardaki OGTT normal ise 1-3 yılda bir glukoz metabolizması açısından tekrar test yapılması önerilir.

İki gebelik arası kilo alımı sonraki gebelikte GDM riskini artırır. Sonraki gebelikte GDM riskini azaltmak için BMI>25 olanların gebelik öncesi kilo kaybı önemlidir. Ayrıca doğum sonrası yaşam tarzı müdahaleleri, tip 2 diyabet riskini azaltmada etkilidir. Hem Metformin hem de yoğun YTD, prediyabetli ve GDM öyküsü olan bireylerde diyabetin ilerlemesini önler veya geciktirir (1).

Pregestasyonel Diyabetli Gebede Doğum ve Postpartum Dönemde Glukoz Kontrolü

Diyabetik komplikasyonlar varsa (vaskülopati, nefropati, kötü glisemik kontrol) 36+0/7 ila 38+6/7 arasında doğum önerilir. İyi kontrollü DM de 39. hafta beklenir (39+0/7 - 39+ 6/7) . 40. hf dan sonra bekleme önerilmez (6). Glisemik kontrolü iyileştirmek için sık sık hiper-veya hipoglisemi atakları yaşayan, gebeler hospitalize edilir. Glukoz değerleri çok yüksek olan kişilerde, hastanın (total günlük insülin dozu) TDI belirlemek için intra-

venöz (iv) insülin infüzyonu başlatılabilir. Obstetrik komplikasyon durumunda akciğer maturasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid verilirse, sonraki 5 gün boyunca artan insülin ihtiyacı bilinmeli ve hastanın glukoz seviyeleri yakından izlenmelidir.

Latent faz süresince çok az oral alımı olan tip 1 DM ve tip 2 DM'li gebelerle erken gebelikte DM tanısı almış aslında önceden tanı almamış tip 2 DM'li hastalar oldukları düşünülen hastalarda 2-4 saat aralıklarla glukoz düzeyi ölçülmelidir. Aktif fazda insülin infüzyonu almayanlarda her 1-2 saatte bir, insülin infüzyonu alanlarda ise saatlik glukoz ölçümü yapılmalıdır. T2DM de insülin infüzyonu gerekmez.

Tip 1 DM'li hastada endojen insülin olmadığı için ve diyabetik ketoasidozu önlemek için kesintisiz olarak eksojen bazal insüline ihtiyaç duyarlar. Öglisemi, bazal insülin verilmesini engellememelidir. Doğumun aktif fazında, Tip 1 DM'li hastaların insülin ihtiyacı önemli ölçüde azalır ve sürekli insülin uygulanabilmesi için dekstroz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar(9). T1DM hastaların yiyecekler kısıtlanmadan önce bazal, yemek öncesi ve düzeltici insüline ihtiyacı vardır. Hastanın kan şekeri sıkı bir şekilde kontrol edilmişse veya doğum ünitesinde tam öğün yemiyorsa, dozun % 20 ila 30 oranında azaltılması gerekebilir. Yiyecekler kısıtlandıktan sonra: Hasta aktif eyleme girerken, dekstroz içeren iv sıvılar (% 5 veya 10 dekstroz) verilir. Belirgin hiperglisemi (>200 mg/dL) ile başvuran hastalarda, aktif doğuma kadar beklemek yerine erken doğumda insülin infüzyonu başlatılabilir (3).

İnsülin infüzyonu başlanan hastalarda, kan şekeri (KŞ) hedef aralığa (70 - 125 mg/dL) getirmek için insülin infüzyonuna başlamadan önceki KŞ \geq 160 mg/dL ise dekstroz içeren sıvılar kesilir. T1DM'li gebeler, doğum sırasında ve

hastanede kaldıkları süre boyunca insülin pompasında kalmayı tercih edebilir. İnfüzyon bölgesi uyluk ya da kalça tercih edilir. Gıda kısıtlaması yoksa antenatal doza devam edilir (10). Doğumdan önce ve doğumun gıda kısıtlamasından önceki latent fazında, genellikle evde kullanılan TDI dozunun % 70 -80'i uygulanır. Gıda kısıtlamasından sonra ve/veya doğumun aktif fazında standart bir protokole göre iv insülin infüzyonu veya her 2 -4 saatte bir kayan bir ölçekle uygulanan sc insülin kullanılır. Belirgin hiperglisemikse (>200 mg/dL) ise subkutan insülin yerine iv insülin infüzyonu kullanılır (3).

TEMĐ; pregestasyonel DM tanılı insülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesini; saatlik kan şekeri takibi ile kan şekeri <110 mg/dl düzeyinde tutulacak şekilde insülin ve glukoz infüzyonlarının titre edilmesini önermektedir.

Tip 1 DM tanılı insülin pompası kullanan hastalarda doğumda ; gıda kısıtlandığında ve/veya hasta doğumun aktif fazına geçtiğinde kan şekeri ≤ 125 mg/dL ise, düşük hızla dekstrozu içeren sıvıların sürekli infüzyonuna başlanır. Dekstrozu infüzyonunu başladığında, hasta belirgin şekilde hiperglisemik olmadıkça devam edilir ve insülin pompası bazal hızını kan şekeriindeki eğilimlere göre ayarlanır. Gerekğinde pompadan bolus düzeltme yapılır.

Planlı Sezaryen Doğum

Sezaryen doğum veya doğum indüksiyonu planlandı ise doğum sabah erken saatlerde planlanmalıdır. İnsülin tedavisi alan bir hastada hastaneye kabul edilene kadar gece orta etkili insülin, öğünlerde hızlı etkili insülin veya SSİİ tedavisine devam edilmelidir. Gece uzun etkili insülin kullanılıyorsa doz % 50 azaltılır veya NPH insülin ile değiştirilir ve uzun etkili insülinin 1/3 dozunda verilir. SSİİ kullananlar, sabah erken hipoglisemiye eğilimli olmadıkça, genellikle hastaneye

yatışa kadar bazal hızı korumalıdır; yatışta gecelik bazal oran % 20 ila 50 oranında azaltılabilir. Sezaryen planlanan gebe için sabah insülinin dozu atlanır ve hasta oral almaz (11). Aktif doğum eyleminde, insülin infüzyonu kullanıyorsa, KŞ <160 mg/dL olan hastalarda DX içeren sıvıların infüzyonu başlanır. Subkutan düzeltici insülin alan hastalarda, kan glukozu ≤ 125 mg/dL ise dekstrozu içeren sıvıların sabit infüzyonuna başlanır.

Sezaryen Sabahı-Tip 1 Diabetes Mellituslu Hasta

Sezaryen sabahı, bazal insülinlerini sabahları uygulayan ve MDI alan hastalar için bazal insülin dozunun % 50 ila 70'i verilmelidir. SSİİ kullananlar devam edebilir (sabah hipoglisemi varsa doz azaltımı ile) ve işlem sırasında veya işlemden hemen sonra doğum sonrası ayarlara geçebilir. Prandiyal insülin, oral kapalı olduğu için sezaryen sabahı yapılmaz, ancak KŞ hedefin üzerindeyse (>125 mg/dL) düzeltici insülin verilebilir. Kan şekeri 100 mg/dL'nin altına düştüğünde dekstrozu içeren sıvılar verilir.

Sezaryen sabahı-Tip 2 Diabetes Mellituslu ve Gestasyonel Diabetes Mellituslu Hasta

Sezaryen sabahı genellikle insülin dozu atlanır. Sezaryen sabahın erken saatlerinden sonraya ertelenecekse, normal bazal insülin dozunun % 50 ila 70'i verilebilir. Kan şekeri 100 mg/dl'nin altındaysa iv dekstrozu verilir. Oral almayan insülin kullanan tip 1, tip 2 ve GDM'li hastalarda hipoglisemi gelişme riski nedeniyle saatlik KŞ takibi yapılır. Pre- ve intraoperatif hiperglisemi, glukoz seviyelerini kontrol etmek için gerektiğinde iv insülin veya sc hızlı etkili insülin ile tedavi edilir. Metformin kullanan hastalar bu ilacı sezaryen sabahı verilmez. Sadece nütrisyon tedavisi ile tedavi edilen gestasyonel diyabetli hastalarda planlı sezaryen do-

ğumda diyabetsiz gebe bireylere benzer şekilde yönetilir.

Doğum indüksiyonu

Doğum indüksiyonu planlanan hastalarda ise indüksiyon sabahı hasta olağan kahvaltısının yarısı kadar kahvaltı yapar ve insülin dozu (NPH ya da kısa/hızlı etkili insülin) % 50 azaltılır. Eğer SSİİ kullanıyorsa bazal infüzyon hızı % 50 azaltılır, bolus insülin dozları alınan karbonhidrat düzeyine göre ayarlanır. Latent faz süresince günlük oral alımının % 50'si yani yaklaşık 1000-1200 kcal kadar oral alma izin verilir. KŞ düzeyleri yemekten önce (YÖ), yemekten sonra (YS) ve yatma zamanı ölçülür ve hedef kan glukoz düzeylerine ulaşmak için bolus düzeltme dozları uygulanır. Aktif doğum eylemi sırasında insülin infüzyonu protokolleri uygulanır.

Pregestasyonel Diabetes Mellituslu Hasta Postpartum Takip

İnsülin duyarlılığı, plasentanın doğumuyla birlikte dramatik bir şekilde artar. Takip eden 1-2 haftada insülin duyarlılığı hamilelik öncesi seviyelere geri döner. Orta veya uzun etkili insülinin doğum öncesi dozunun 1/3 - 1/2, doğumdan sonra bazal insülin olarak başlanmalıdır. Düzenli gıda alımına başladıktan sonra kısa veya hızlı etkili insülin dozlarının 1/3 - 1/2 arasında başlanabilir. İnsülin pompası kullanan kadınlar için, sürekli bazal infüzyon genellikle hipoglisemik ataklardan kaçınmak için yaklaşık %50 oranında azaltılmalıdır.

Pregestasyonel Diabetes Mellituslu Hasta Postpartum Takip- Tip 1 DM

Açlık, yemek öncesi ve yatmadan önce kan şekeri izlenir. Hasta yemek yemiyorsa her 4-6 saatte bir KŞT izlenebilir. Hipoglisemi riski ve bazal insülin uygulama ihtiyacı göz önüne alındığında, ye-

mek yemeyen hastalarda dekstroz infüze edilir. Annenin glikoz hedefleri genellikle hastanede yatan diğer hastalardakilerle aynıdır (YÖ <140 mg/dL, rastgele glukoz <180 mg/dL). Hipoglisemi riski nedeniyle doğumdan sonraki ilk 24 ila 28 saatte kan şekerini > 100 mg/ dL tutulmalıdır (13). Gebelik öncesi doz biliniyorsa, başlangıçta gebelik öncesi toplam günlük insülin dozunun % 60-70'i, yarısı bazal insülin olmak üzere başlanır. Bazal, prandiyal ve düzeltici insülin, çoklu günlük enjeksiyonlar veya insülin pompası yoluyla sağlanır. SSİİ kullananlar tedavilerine devam edebilir. İnsülin titrasyonu için doğum sonrası ilk 2 -4 hafta KŞT bireyin insülin ihtiyacı stabilize olana kadar önemlidir. Tip 1 diyabetli emziren annelerde insülin gereksinimleri gebelik gereksinimlerinden % 15 ila 20 daha düşük kalmaktadır.

Pregestasyonel Diabetes Mellituslu Hasta Postpartum Takip- Tip 2 DM

Açlık, yemek öncesi ve yatmadan önce kan glukoz seviyeleri postpartum izlenir. Hedefler genellikle hastanede yatan diğer hastalardakilerle aynıdır (yemek öncesi glukoz <140 mg/dL, rastgele glukoz <180 mg/dL).Taburcu olduktan sonra, insülin kullanmayan hastaların doğumdan sonraki ilk 2-4 hafta içinde hiperglisemi durumunu belirlemek için günde iki kez (açlık ve tokluk) kan şekeri düzeyleri takip edilir.İnsülin dışı ajanlar alan tip 2 diyabetli hastaların kan şekerlerini düzenli olarak izlemesi gerekmez. Gebelik öncesi insülin kullanmayan veya hamilelik planlaması sırasında insüline başlayan birçok hasta, doğumdan hemen sonra insülini kesebilir. Hamilelikten önce uzun süredir insülin tedavisi gören hastaların küçük bir kısmında tip 1 diyabette olduğu gibi tedavilerine devam edilir. Uzun süreli insülin tedavisi almayan hastalar, herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformine devam etmeli veya başlamalıdır

(14). Tip 2 diyabetli hastalarda herhangi bir KE yoksa doğumdan sonra metformine devam edilir. Metforminin kontrendike olduğu veya Metforminle sürekli hiperglisemik olan kişiler için ek tedavi seçenekleri laktasyonda sınırlıdır. Emzirmeyenler, diğer gebe olmayan hastalara benzer şekilde tedavi edilebilir. Metformin anne sütüne düşük seviyelerde geçer ve laktasyon da verilebilir. Eksojen insülin kullanımı emzirme sırasında uygundur. Laktasyon, düzensiz uyku ve yeme programları ortamında hipogliseminin önlenmesine özel dikkat gösterilmelidir.

Laktasyon, daha önce GDM'si olan annelerde tip 2 diyabet geliştirme riskini azaltır. Fakat laktasyon gece hipoglisemisini artırabileceğinden insülin dozu ayarlanmalıdır. Emzirmeden önce küçük atıştırma miktarları hipoglisemi risklerini azaltabilir. Plansız gebelikleri önlemek için kontrasepsiyon önemlidir. Uzun etkili geri dönüşümlü kontrasepsiyon yöntemleri doğum sonrası glisemik kontrolü etkilemez (6).

Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı düzenlemeleri esastır. Yetersiz kalması durumunda laktasyon sürdüğü sürece insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak laktasyon döneminde hastanın tercihi metformin kullanmak yönünde ise emzirme saati ile metformin kullanımı arasında 3-4 saatlik süre bırakılması önerilir.

Kaynaklar

1. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, Marisa E. Hilliard, Diana Isaacs, Eric L. Johnson, Scott Kahan, Kamlesh Khunti, Jose Leon, Sarah K. Lyons, Mary Lou Perry, Priya Prahallad, Richard E. Pratley, Jane Jeffrie Seley, Robert C. Stanton, Robert A. Gabbay; on behalf of the American Diabetes Association, 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S254–S266. <https://doi.org/10.2337/dc23-S015>
2. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019 May 14;321(18):1811-1819. doi: 10.1001/jama.2019.4981.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e228. Reaffirmed 2023.
4. Kline GA, Edwards A. Antepartum and intra-partum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: Impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:223.
5. Yamamoto JM, Corcoy R, Donovan LE, et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in Type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPTT trial. *Diabet Med* 2019; 36:1046.
6. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018 Feb;131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501
7. Hamel MS, Kanno LM, Has P, et al. Intrapartum Glucose Management in Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133:1171.
8. Rosenberg VA, Eglinton GS, Rauch ER, Skupski DW. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):1095–9.
9. Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med* 1983; 75:607.
10. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med* 2016; 33:1253.

11. I-Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):1014–24.
12. Keller MF, Vestgaard M, Damm P, et al. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: An observational study of 22 cases. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 152:58.
13. Achong N, Duncan EL, McIntyre HD, Callaway L. Peripartum management of glycemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:364.
14. Metformin. Drugs and Lactation Database (LactMed). National Library of Medicine (US). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501020/> (Accessed on March 17, 2022).

ISBN: 978-605-74449-6-7