

İÇ HASTALIKLARI GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editör
Doç. Dr. Dilek Atik

İç Hastalıkları Alanında Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

Editör

Doç. Dr. Dilek Atik

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör

Doç. Dr. Dilek Atik

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6517-01-1

©copyright

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Oral Antidiyabetik İlaçlar	
Furkan Sarıkuş	
Tuğçe Taşar Yıldırım	
Nevzat Gözel	
BÖLÜM 2.....	35
Psikiyatrik İlaçların Metabolik ve	
Endokrin Yan Etkileri	
Ayhan Levent	
BÖLÜM 3.....	55
İmmun Trombositopenik Purpurada Kortikosteroid Kullanımı	
Atakan Tekinalp	
BÖLÜM 4.....	63
Diş Hekimliğinde Endokrin Hastalıklar ve Klinik Yaklaşım	
Selma Demir Yanık	
Kübra Ertekin	
BÖLÜM 5.....	107
Polikistik Böbrek Hastalığı Tanı ve Tedavi	
Erdem Baran	
BÖLÜM 6.....	127
İç Hastalıklarında Yapay Zekâ Destekli Tanı: Klinik Uygulamalar, Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifi	
Nagihan Akkaş”	
BÖLÜM 7.....	149
Iodine Deficiency and Related Syndromes in Turkey: A Comprehensive Review	
Fatih Öner Kaya	
Muhammet Emir Kaya	

BÖLÜM 1

Oral Antidiyabetik İlaçlar

Furkan Sarıkuş¹
Tuğçe Taşar Yıldırım²
Nevzat Gözel³

¹ İntörn Doktor, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ, Türkiye
ORCID: 0009-0006-4166-7997

² Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Elazığ, Türkiye, ORCID: 0000-0003-0769-6357

³ Prof. Dr. , Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Elazığ,
Türkiye, ORCID: 0000-0001-7326-6860

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin tamamen veya kısmen eksikliği ya da kas, karaciğer ve yağ doku gibi dokuların insüline karşı geliştirmiş olduğu direnç sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ve multisistemik tutulumla seyreden karbonhidrat metabolizma bozukluk hastalığıdır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [TEMĐ], 2024).

Oral antidiyabetikler kendi içlerinde farklı kategorilerde değerlendirilirler (Katzung, 2021):

- İnsülin salgılanmasını uyaran ajanlar (sülfonilüreler, meglitinidler).
- Karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerindeki etkisiyle glukozu düşüren ajanlar (biguanidler, tiazolidindionlar).
- İncretin etkisini taklit eden veya uzatan ajanlar (Glukagon benzeri peptid-1 [GLP-1] reseptör agonistler, dipeptidil peptidaz-4 [DPP-4] inhibitörler).
- Böbrekten glukoz geri emilimini inhibe eden ajanlar (sodyum-glukoz kotransporter 2 [SGLT2] inhibitörleri).
- Glikozun bağırsaktan geri emilimini yavaşlatan ajanlar (α -glukozidaz inhibitörleri).

DİYABETES MELLİTUS

Giriş kısmında da bahsettiğimiz gibi diyabet bir karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Fizyopatolojilerine göre alt tiplere ayrılmakta ve bu tiplerin her birinde farklı klinik görünüm ve bulgular olmaktadır. Diyabetin, farklı 4 klinik sunumu vardır ve primer olarak; tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet diye ayrılırken sekonder olarak diğer spesifik diyabet türleri olarak sınıflandırılırlar (TEMĐ, 2024). Bu başlığın alt başlıkları olarak diyabet tiplerinden bahsedeceğiz.

Tip 1 DM, pankreastaki beta hücrelerinin genelde otoimmün mekanizmalarla (Vakaların %10'luk bir bölümü idiyopatik olarak değerlendirilir.) haraplanması sonucu oluşan insülinin mutlak yokluğu ile karakterize diyabet tipidir ve diyabet olgularının %5-10 gibi bir bölümünü oluşturmaktadır (TEMĐ, 2024).

Tip 2 DM, tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır. Fizyopatolojisinden sorumlu faktörler ise insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, hepatik glukoz üretiminin artması ve inkretin hormon yetersizliğidir (TEMĐ, 2024). Tip 2 DM, genel olarak asemptomatik seyrirle ve rutin kontrol sırasında fark edilen hipergliseminin kaydedilip ileri testlerle diyabet tanısı koyulmasına uzanmaktadır. Rutin taramalarda yapılan laboratuvar testleri sayesinde semptomatik tip 2 diyabet olguları gün geçtikçe azalmaktadır (Inzucchi & Lupsa, 2025). Sonuç olarak tabi ki tedavi yöntemlerimiz de bu fizyopatolojilere yönelik olarak belirlenmiş ve bu ana hedefleri temel almıştır.

Tip 2 diyabet olgularının genel ortak özellikleri ise hastaların çoğunlukla 30 yaşından büyük, obez veya fazla kilolu ve genetik yatkınlığı fazla olan kişilerdir (TEMD, 2024).

Gestasyonel diyabet, tanım olarak daha önceden diyabetes mellitus'a sahip olmayan ve 15. gebelik haftasından sonra diyabeti olduğu fark edilen diyabet türüne verilen addır. Daha önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet öyküsü olan, bozulmuş glukoz toleransına sahip olan, beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan, birinci derece akrabalarında DM öyküsü olanlarda risk daha yüksektir (American Diabetes Association [ADA], 2026a; Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, 1998).

DİİYABETİN TANISI

Diyabet tanısı, diyabetin klasik semptomlarıyla (susama, poliüri, kilo kaybı ve bulanık görme) gelen hastada ölçülen rastgele bir kan şekeri ölçümünün 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ve üzerinde ölçülmesi sonucunda tanı kesin olarak koyulabilir ancak asemptomatik bir hastada ölçülen açlık plazma glukozunun (APG) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) ikinci saatinde plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL, HbA1C değerinin ≥ 6.5 (48 mmol/mol) değerlerinden herhangi biri olması tanı koymak için yeterli değildir. Bir sonraki gün aynı test tekrarlanmalıdır. Ayrıca iki farklı tanı testi (örneğin APG ve HbA1C) birbiriyle uyumluysa tanı kesinleşmekteken iki tanı testi arasında fark varsa tanı için ileri araştırma gerekmektedir (ADA, 2026a; Sacks et al., 2023).

DİİYABETLİ HASTAYA ÖNERİLER

Diyabet tanısını yeni alan hastalar mutlaka bireyselleştirilmiş diyabet eğitimi almalıdır ki bu eğitim; beslenme, fiziksel aktivite, metabolik kontrol ve diyabete özgü komplikasyonlar hakkında olmalıdır. Tedavinin başlangıcını da bu tarz yaşam değişiklikleri oluşturmaktadır. Kilo kontrolü tip 2 diyabeti olan hastalarda mutlaka tedavi hedefi olarak dikkat edilmesi gereken bir konudur. Bu kilo kontrolünü de hastalar diyet ve fiziksel aktivite hakkında danışmanlık alarak yapmalıdırlar. Kilo vermek, beta hücre fonksiyonunu artırarak ve insülin direncini azaltarak glisemik kontrolde rol almaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerini uygulayan ancak istediği vücut ağırlığı kaybını gerçekleştiremeyen hastalar ise farmakoterapi ve metabolik cerrahi yöntemlerine yönlendirilmelidirler (Pal et al., 2013). Bu beslenme tedavisi 4 uygulama basamağından oluşmaktadır. Bu uygulama genel değerlendirme yoluyla hastanın diyabet tipinden kilosuna, antropometrik değerlerinden beslenme alışkanlıklarına, fiziksel aktivite ve laboratuvar özellikleri gibi hastanın bireysel değerlendirmesinin yapıldığı bölümdür. Daha sonra bu değerlendirmeye bağlı olarak beslenme tanısı koyulur ve ikinci basamağı geçilmiş olur, tedavinin hedefi koyulur. Bu hedef kişiye özgü olmalıdır yani kimi bireyde kan glukoz değerini kontrol etmek gerekirken

kimisinde lipit profilini baz alarak veya kilo kontrolünü sağlamak üzerine belirlenebilir. Tedavinin en önemli basamağı olan beslenme müdahalesi kişinin yeme alışkanlıklarını değiştirmeye yönelik olup uygulama basamağının üçüncü adımındır. Bireye göre öğün planlama yöntemi belirlenir. Bireyin bu beslenme öz yönetim eğitimi, hedefe ulaşmasını kolaylaştıracak diyabet ve beslenme tedavisi hakkında bilgisini ve becerisini geliştirecek nitelikte olmalıdır. Bireyin bu beslenme tedavisine evdeki diğer aile bireylerinin de uyum göstermesi beslenme alışkanlıklarının değişmesine katkı sağlar. Son uygulama basamağımız ise bireyin beslenme tedavisinin değerlendirilmesidir. Klinik sonuçlara göre mevcut sorunların tespit edilip çözümlendirilmesi gerekir (TEMD, 2024).

Fiziksel aktivitenin de hastalara önerilmesi gerekir. Bireylerin fiziksel aktivite yapmasının faydaları ise insülinin duyarlılığını arttırıp glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncı ve trigliserid düzeylerinin düşürülmesi, diyabetli hastalara özgü komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, kalp hastalıklarına bağlı oluşan morbidite ve mortalitenin azaltılması ve kemik kaybının önlenmesi gibi olumlu faydaları mevcuttur. Egzersiz türlerimiz ise aerobik egzersizler, direnç egzersizleri ve esneklik egzersizleri şeklindedir. Aerobik egzersizler hastanın kardiyovasküler dayanıklılığını geliştirirken direnç egzersizleri kas kitlesinin korunmasına dolayısıyla kandaki glukozun kaslarda kullanılmasına katkı sağlamaktadır. Esneklik egzersizleri ise hastanın eklem açıklığını arttırmak, kas ve tendonlarının güçlenmesi için önerilmelidir (TEMD, 2024).

ORAL ANTİDİYABETİKLER

1. Biguanidler (Metformin): Biguanid ilaç grubunun şu anda aktif kullanılan tek üyesi metformindir. Diğer guanid türevi olan fenformin laktik asidoz yan etkisinden ötürü 1970'lerde kullanımdan kaldırılmıştır (TEMD, 2024).

Etki Mekanizması: Metformin ilacının ana etki mekanizması glukoneogenez inhibisyonu yaparak hepatik glukoz çıkışını azaltmaktır (Rena, Hardie, & Pearson, 2017). Ayrıca metformin özellikle yemeklerden sonra periferik dokuların (kas ve karaciğer gibi) insülin bağımlı glukoz kullanımını arttırır ve serum yağ asidi konsantrasyonunu azaltan antilipolitik etkiye sahiptir. Böylece glukoneogenez için gerekli substratlar da azaltılmış olur (Stumvoll, Nurjhan, Perriello, Dailey, & Gerich, 1995). Metforminin altta yatan spesifik mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir (LaMoia et al., 2022). Bazı çalışmalar, metforminin glukoneogenezi spesifik mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe ederek baskıladığını göstermektedir. Bu enzim, gliserofosfatı dihidroksiaseton fosfata dönüştürmekten sorumlu olması nedeniyle inhibisyonu gliserolün glukoneogenez yoluna gitmesini engellemektedir (Madiraju et al., 2014). Ek olarak mGPD inhibisyonu sitoplazmik NADH'n birikmesine ve laktatın piruvata dönüştüğü hepatik glukoneogeneze katılmasının kısıtlanmasına sebebiyet verir. Bu durum da fazla olan laktat ve gliserolün plazmaya geçişine neden olur (Wexler, 2025a). Metformin aynı zamanda hepatositlerdeki AMP-

bağımlı protein kinaz enzimini aktive eder ki bu da metforminin serum lipid konsantrasyonlarını düşürmede kullandığı mekanizmaya işaret etmektedir (Zhou et al., 2001).

Klinik Kullanım: Metformin genellikle tip 2 diyabetli hastalara farmakolojik tedaviye başlarken reçete edilen ilk ilaçtır çünkü glisemik etkinliği, kilo alımına ve hipoglisemiye sebebiyet vermemesi, tolere edilebilirliği, daha az maliyetli ve uzun süreli kullanımının güvenli olması kullanımını arttırmaktadır. Hastanın bireysel komorbiditelerinin (kardiyovasküler veya böbrek hastalıkları gibi) varlığında metforminin, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi başka glukoz düşüren ajanlarla kombine veya tek olarak kullanılabilirdiğini söyleyen kaynaklar ve uzmanlar mevcuttur (ADA, 2026b) ancak daha çok tek bir ajanın (genel olarak metformin) başlanıp daha sonra hastanın ek glukoz düşüren ajanlara ihtiyaç duymasıyla beraber kombinasyon tedavilerine geçilmesi daha çok tercih edilmektedir. Komorbiditelerin olmadığı durumdaki tip 2 diyabet hastasında ise tipik olarak başarılı bir metformin yanıtına rağmen hiperglisemi tekrarlamaktadır ve çoğu hasta ikinci bir oral antidiyabetik veya enjekte edilebilir bir ajana ihtiyaç duymaktadır (Wexler, 2025a).

Doz Ayarlama: Metformin hemen salınımlı ve uzun salınımlı olmak üzere iki farklı şekilde piyasada bulunmaktadır. Doz ayarlamasında da bu durum küçük bir farklılık oluşturmaktadır. Hemen salınımlı metformin 500, 850, 1000 mg tabletlerden oluşmaktadır (Wexler, 2025a). eGFR değeri ≥ 45 mL/dk/1.73m² ise 500mg tableten günde bir kere tok bir şekilde alınarak daha sonra hastanın tolere edebildiği durumda günde iki kez kullanılmaya başlanarak doz arttırılır. Bu durum her hafta bir tablet daha arttırılarak günde efektif olan doz 1500-2000mg olan doza getirilinceye kadar devam edilmelidir. eGFR değeri 30-44 mL/dk/1.73 m² olan hastalar için doz ayarlaması aynı şekilde yapılmalıdır ancak maksimum doz 1000 mg/gün değerini geçmemelidir (Garber, Duncan, Goodman, Mills, & Rohlf, 1997). eGFR değeri < 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalar ise metformin kullanımı açısından kontrendikasyona sahiptir (Wexler, 2025a). Uzun salınımlı metformin için TEMD 2024 yılında yayınladığı diyabet kılavuzunda 500-1000 mg ticari formları ile günde 1-2 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam ve maksimum doz 500-2000 mg olacak şekilde kullanılmasını önermektedir (Tablo 1) (TEMD, 2024).

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Metformin	500,850,1000 mg	500-2500 mg	Günde 2-3 kez, aç karnına, yemekle veya tok karnına
Metformin uzun salınımlı	500, 1000 mg	500-2000 mg	Günde 1-2 kez, aç karnına, yemekle veya tok karnına, tercihen akşam

TABLO 1. Metforminin Günlük Dozu ve Uygulama Şekli (TEMD, 2024'ten uyarlanmıştır.

Not: eGFR 30-44 mL/dk/1.73m² aralığındaki hastalarda maksimum doz 1000 mg/gün'ü aşmamalıdır.)

Kontrendikasyonlar: Klinik yönetimde sistematik yaklaşımı ve akılda kalıcılığı arttırmak amacıyla kontrendikasyonlar; organ fonksiyon bozuklukları ile hasta öyküsü ve yaşam tarzı faktörleri olmak üzere iki temel grupta sınıflandırılabilir.

Organ Fonksiyon Bozukluklarına Bağlı Kontrendikasyonlar (TEMD, 2024):

- Karaciğer yetmezliği
- Akut myokard infarktüsü (MI)
- İleri derecede renal disfonksiyon, eGFR<30mL/dk/1.73m² olan bireylerde metformin kullanımı kesinlikle kontrendikedir.
- Rölatif Renal Kısıtlamalar: eGFR düzeyi 30–44mL/dk/1.73m² aralığında olan hastalarda yeni tedaviye başlanması önerilmez. Ancak tedavi altındaki hastalarda bu değerlere düşüş gözlenirse, maksimum günlük doz 1000mg sınırını aşmayacak şekilde yenilenmelidir (Wexler, 2025a).
- Tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezliği
- Kronik akciğer hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı

Hasta Öyküsü ve Yaşam Tarzı Kaynaklı Kontrendikasyonlar (TEMD,2024): Laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm veya akut alkol intoksikasyonu, majör cerrahi girişim, gebelik ve emzirme.

Yan Etkiler: Gastrointestinal sistemi ilgilendiren yan etkiler; ağızda metalik tat, hafif anoreksi, bulantı, hazımsızlık ve diyare metformin kullanımı ile ortaya çıkan en yaygın yan etkiler olarak görülmektedir (Bailey & Turner, 1996). Bu

yan etkiler ilacı tok karnına kullanmakla ve dozu yavaş yavaş artırma yoluyla azaltılmaya çalışılmaktadır (GRADE Study Research Group et al., 2022).

Vitamin B12 eksikliği; metformin intestinal duvar emilimini bozarak hastaların %5-20 oranındaki kısmında vitamin B12'nin serum konsantrasyonlarını azaltabilmektedir fakat çok nadiren megaloblastik anemiye sebep olmaktadır (de Jager et al., 2010).

Laktik asidoz, metformin kullanan hastalarda insidansı çok düşük görülen bir yan etki olmasına rağmen laktik asidoz gelişen bireylerdeki yüksek ölüm oranı hala bu yan etkiyi endişe sebebi olarak görmemize neden olmaktadır (Wexler, 2025a).

2. Tiazolidindionlar (Pioglitazon, Rosiglitazon): Pioglitazon şu anda Amerika Birleşik Devletinde (ABD) hala mevcuttur. 2010 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından rosiglitazon satışı askıya alındı ve haziran 2011 yılında Fransa ve Almanya ilaç ajansları pioglitazon ve rosiglitazonun risklerinin yararından daha fazla olması sebebiyle pioglitazonun da satışını askıya aldı. Troglitazon ise bu grubun ilk bulunan ilacı olmakla beraber karaciğer disfonksiyonu ve bazı kişilerde yaptığı karaciğer yetmezliği sebebiyle piyasadan tamamen kaldırıldı (Inzucchi & Lupsa, 2024).

Etki Mekanizması: Tiazolidindionlar, adipoz doku ve kaslara etki edip glukoz kullanımını artırarak insülin duyarlılığını arttırmırlar. Daha az miktarda ise karaciğerden glukoz yapımını azaltırlar. Tiazolidindionların bu etkilerini gösteren mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Tiazolidindionlar, glukoz ve lipit metabolizmasında yer alan çoklu genlerin transkripsiyonunu değiştiren bir ya da daha fazla peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlere (PPAR) ki çoğu zaman PPAR-gamma'ya bağlanırlar ve aktive ederler (Yki-Järvinen, 2004). PPAR-gamma ağırlıklı olarak adipoz doku, pankreatik beta hücreler, vasküler endotel, makrofajlar ve santral sinir sisteminde (SSS) bulunmaktadır (Yasmin & Jayaprakash, 2017). PPAR-alfa ise çoğunlukla karaciğer, kalp, iskelet kası ve vasküler duvarlarda mevcuttur. Tiazolidindionların PPAR-gamma ve PPAR-alfaya farklı etkileri vardır. Rosiglitazon, saf bir PPAR-gamma agonistiyken pioglitazon ayrıca PPAR-alfaya ait bazı özelliklere de sahiptir. Bu durum pioglitazon ve rosiglitazonun lipidler ve kardiyovasküler iskemik olayların sonuçlarıyla ilgili farklı etkilerini açıklayabilir (Kaserer, Obermoser, Weninger, Gust, & Schuster, 2016).

Klinik Kullanım: Tiazolidindionlar, genelde tip 2 diyabet tedavisinde başlangıç tedavisinde tercih edilen bir ilaç grubu değildir. Pioglitazon; çok nadiren diğer oral antidiyabetiklere (metformin, sülfonilüreler vb.) kontrendikasyonları olan, enjekte edilebilen ilaç tedavilerini reddedenler ve DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörleri yeterince etkili olmayan ya da verilemediği durumlarda tercih edilebilen bir ilaç grubudur (Inzucchi & Lupsa, 2024).

Pioglitazon, maliyetin yüksek olduğu ve yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda daha az maliyetli bir ilaç olarak bazen ikinci sıra çoğu zaman üçüncü sıra tedavide diğer oral antidiyabetiklerle kombine edilerek reçete edilen bir ilaçtır (ADA, 2020). Rosiglitazon kullanımı ise ülkemizde kaldırılmıştır (TEMD, 2024).

Doz Ayarlama: Pioglitazon, 15, 30, 45 mg şeklinde ticari formlara sahip olmakla beraber günde bir kez yemekten bağımsız bir şekilde verilebilmektedir. Günlük doz 15-45mg arasında olabilir (TEMD, 2024). Karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalarda rutin kontrol gerekmez. Pioglitazon başlanabilir, non-alkolik steatohepatitise (NASH) bağlı anormal olan kişilerde periyodik olarak karaciğer testlerini tekrarlarız. Ancak etyolojisi bilinmeyen bir sebepten anormal karaciğer fonksiyon testleri varsa etyolojiyi araştırmalı ve pioglitazon başlanmamalıdır (Inzucchi & Lupsa, 2024).

Kontrendikasyonlar (TEMD, 2024):

- Alanin amino transferazın (ALT'nin) normal üst sınırdan 2,5 kat yüksek olduğu kişilerde
- New York Kalp Cemiyeti kriterlerine göre sınıf 1-4 konjestif kalp yetmezliğinde
- Gebelerde
- Tip 1 diyabet hastalarında
- Makula ödemi riski bulunan hastalarda
- Adolesan ve çocuk hastalarda
- Mesane kanseri riski veya mesane kanseri açısından risk faktörü olan makroskopik hematürisi olan hastalarda verilmesi tercih edilmez. Bu hastalarda mümkün oldukça risk yarar oranına bakılarak reçete edilmesi önerilmektedir.
- Kronik ileri böbrek hastalarında ödem riski bulunduğu için kontrendike olmamasına rağmen tercih edilmez.

Yan Etkiler: Sıvı retansiyonu, ödem, anemi, konjestif kalp yetmezliği, LDL-kolesterolde artış, transaminaz enzimlerinde artış, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kemik kitlesinde azalmalara ve kırıklara neden olabildikleri bildirilmiştir. Graves oftalmopatisi olan hastalarda bu ilaç grubu oftalmopatiyi alevlendirebilmektedir. Kardiyovasküler olay riskindeki artışlardan dolayı hala sorgulanmaktadır (TEMD, 2024).

3. İnsülin salgılatıcı (sekretagog) ilaçlar: Sülfonilüreler ve meglitinidler pankreastaki beta hücrelerini doğrudan uyarak insülin salınımını artırırlar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu düşürürler. İnsülin sekresyonu yaparak

işlevlerini gösterdikleri için sadece beta hücre fonksiyonuna sahip hastalarda kullanılabilirler (Wexler, 2025b). Güncel tedavi yaklaşımlarında özellikle ABD gibi bölgelerde, glisemik kontrolü dışındaki ek faydalarının kısıtlı olması ve yan etki profilinin yüksek olması sebebiyle bu grup ilaçların kullanımına olan ilgi azalmıştır. Buna karşın sülfonilüreler, mikrovasküler komplikasyonları azaltmadaki başarıları ve düşük maliyetleri sebebiyle hala tercih edilebilmektedir (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group, 1998).

A. Sülfonilüreler (Glipizid, Gliklazid, Glibenklamid, Glimepirid, Glikuidon):

Etki Mekanizması: Sülfonilüre reseptörü, pankreastaki beta hücrelerindeki adenozin trifosfata (ATP)-bağımlı potasyum kanalının (K-ATP kanalı) bir komponentidir (Aguilar-Bryan et al., 1995). Bu kanal pankreastaki beta hücrelerinden insülin salınımını kontrol etmekle görevlidir. Sülfonilürelerin bağlanması inhibisyona neden olarak hücre potansiyelini değiştiren bu kanalların kapanmasına yol açar. Kalsiyum akışına ve insülinin salgılanmasına sebep olur. Sonuç olarak sülfonilürelerin net etkisi, beta hücrelerinin hem glukozu hem de amino asitler gibi glukoz dışı uyarılara karşı hassasiyetini artırarak, mevcut tüm kan şekeri seviyelerinde insülin salınımını güçlendirmektir (Bressler & Johnson, 1997).

Klinik Kullanım: Tip 2 diyabetin primer yönetiminde odak noktası; hasta eğitimi ile birlikte diyet, fiziksel aktivite ve endike olduğu durumlarda kilo kaybını kapsayan yaşam tarzı modifikasyonlarıdır. Klinik kılavuzlar, farmakolojik tedavinin başlangıcında sülfonilürelerden ziyade genellikle metformini ilk seçenek olarak önermektedir (Wexler, 2025b). Ancak metforminin kontrendike olduğu durumlar ve hastanın metformini tolere edemediği durumlarda maliyet göz önünde bulundurularak kısa etkili sülfonilüre türevleri metformine alternatif olarak tercih edilebilir (Hirst, Farmer, Dyar, Lung, & Stevens, 2013). Aynı zamanda sülfonilürelerin primer tedavi olarak tercih edildiği bir başka durum ise açlık kan şekerinin 250 mg/dL, rastgele ölçümlerin 300 mg/dL veya HbA1C değerinin %9'un üzerinde seyrettiği şiddetli hiperglisemide hastanın enjekte edilebilir diyabetik ilaçları (GLP-1 reseptör agonistleri veya insülin) reddetmesi veya bu ilaçlara ulaşamadığı durumlarda yüksek doz sülfonilüre ilaç tedavisi kan şekerini hızla regüle etmek için ilk tercih olarak seçilebilir (Davidson, 1992).

Gençlerde görülen yetişkin tip diyabet (maturity onset diabetes of the young [MODY]), genellikle 25 yaşın altındaki genç popülasyonda gözlemlenen, otozomal dominant kalıtım paterni ile karakterize ve tipik olarak otoantikör negatifliği ile ayırt edilen, insüline bağımlı olmayan bir metabolik bozukluktur. Monojenik diyabetin, her biri farklı patolojik süreçlere sebep olan farklı genetik anomalilere sahip tipleri saptanmıştır. Klinik pratikte en sık karşılaşılan monojenik diyabet formları arasında yer alan HNF1A (önceden MODY 3) ve

HNF4A (önceden MODY 1) gen varyantlarına sahip bireylerde, sülfonilüre grubu ilaçlarla uygulanan monoterapi oldukça yüksek bir başarı oranına sahiptir. Bu hasta grubunda, insülin rejiminden sülfonilüre tedavisine geçiş süreci, glisemik kontrol düzeylerinde herhangi bir kayıp yaşanmaksızın, hatta bazen daha optimal bir kan şekeri regülasyonu sağlanarak güvenle yönetilebilmektedir. Ayrıca güncel yaklaşımlarda, söz konusu monojenik diyabet alt tiplerinin yönetiminde GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı da etkili bir farmakolojik alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır (Shepherd, Shields, Ellard, Rubio-Cabezas, & Hattersley, 2009).

Doz Ayarlama: Doz seçimleri farmakolojik ajandan ajana değişmekle beraber tablo 2'ye göre ayarlanabilir (TEMD, 2024).

Sülfonamid türevi antibiyotiklere (sülfasalazin, sülfametoksazol vb.) alerjisi olan bireylerin sülfonilüre grubu ilaçlara da tepki verebileceğine dair endişeler bulunsa da güncel veriler bu endişelerin asılsız olduğunu göstermiştir. Bu doğrultuda, hızlı salınlı glipizid formülasyonlarının prospektüslerinden "kontrendikasyon" ibaresi kaldırılmıştır. Sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılık durumu gliburid ve glimepirid için uyarı olarak ve gliklazid ve uzatılmış salınlı glipizid için kontrendikasyon olarak listelense de sülfonamid antimikrobiyallerine alerjisi olan hastalar yaygın olarak herhangi bir sorun yaşamadan sülfonilüre kullanımına devam etmektedir (Wexler, 2025b).

Sülfonilüreler metabolizma ürünlerini renal yolla vücuttan uzaklaştırmaktadır. Örneğin gliburid (glibenklamid) gibi ilaçların metabolitleri hipoglisemik aktiviteyi sürdürebildiği için, kronik böbrek hastalarında şiddetli hipoglisemi riski artış göstermektedir. Güvenlik profili açısından, böbrek yetmezliği olan bireylerde biyolojik olarak inaktif metabolitlere sahip ve yarılanma ömrü daha kısa olan glipizid, glimepirid veya gliklazid gibi ajanların tercih edilmesi önerilmektedir (Wexler, 2025b).

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Glipizid	5 mg	2,5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glibenklamid	2,5, 3,5, 5 mg	2,5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid	80 mg	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)

Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
------------	---------------------	--------	--

TABLO 2. Sülfonilürelerin Günlük Dozu ve Uygulama Şekli (TEMD, 2024'ten uyarlanmıştır.)

B. Meglitinidler (Nateglinid, Repaglinid):

Etki Mekanizması: Yapısal olarak sülfonilürelerden farklı olan meglitinidler, pankreasın beta hücrelerinde farklı reseptörler üzerinden işlev görürler ve her iki grup da insülin sekresyonunu benzer bir yolla tetikler. Bu süreç, beta hücrelerindeki adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP kanalları) kontrol edilmesiyle gerçekleşir (Fuhlendorff et al., 1998). Etki sürelerinin kısa olması ve hızlı bir şekilde kana karışmaları sebebiyle, meglitinidler genellikle yemek sonrasında oluşan kan şekeri yükselmelerini (postprandiyal hiperglisemi) kontrol altına almak amacıyla öğünlerle beraber kullanılmaktadır ("Repaglinide for type 2 diabetes", 1998).

Klinik Kullanım: Repaglinid ve nateglinid, tip 2 diyabet hastalarında kullanılan kısa etkili glukoz düşürücü ajanlardır. Meglitinidlerin tek başına kullanıldığı durumlar sülfonilürelerin klinik etkilerine benzer sonuçlar oluşturmaktadır. Meglitinidler, her öğünle beraber kullanılması gereken ilaçlar olduğundan hastaların ilaca uyumu bozulabilir fakat öğün zamanlarını ayarlayamayan beklenmedik saatlerde yiyen hastalarda daha kullanışlı olabilmektedir (Örneğin hastanın öğün kaçırdığı zaman ilacı almasına gerek yoktur.)(Wexler, 2025b). Genellikle repaglinid daha iyi glisemik kontrol sağladığından daha çok tercih edilmektedir (Raskin et al., 2003; Rosenstock et al., 2004). Yapılan çalışmalarda, meglitinidlerin terapötik etkinliğini; plasebo, metformin monoterapisi veya insülin ile kombine kullanımları üzerinden inceleyen 15 farklı klinik araştırmanın meta analiz sonuçları, bu ilaç grubunun glisemik kontroldeki başarısını ortaya koymaktadır. Söz konusu analiz verilerine göre, her iki meglitinid türeği de HbA1C seviyelerini düşürmede anlamlı sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, repaglinidin nateglinide oranla daha güçlü bir hipoglisemik etki sergilediği gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak repaglinid kullanımı HbA1C seviyelerinde %0,1 ile %2,1 arasında bir gerileme sağlarken, nateglinid grubunda bu düşüşün %0,2 ile %0,6 gibi daha sınırlı bir aralıkta kaldığı rapor edilmiştir (Black et al., 2007).

Repaglinid; metformin ve sülfonilüre ilaçlarına intolerans veya kontrendikasyonlara sahip hastalarda, sülfonilüre türeği ilaçlara alerjisi olan hastalarda, diğer glukoz düşürücü ilaçları almayan veya alamayan kronik böbrek hastalığına sahip olan hastalarda, metforminin tek başına glisemik hedefe ulaşamadığı hastanın sülfonilüre kullanamadığı ve insülin ya da diğer ilaçları tercih etmediği durumlarda kombinasyon olarak ve değişken öğün zamanlarına sahip hastalarda kullanımı düşünülebilmektedir (Wexler, 2025b).

Doz Ayarlama: Meglitinidlerin, TEMD'in yayınladığı 2024 diyabet kılavuzuna göre Tablo 3'teki gibi kullanımı önerilmiştir.

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Nateglinid	60, 120, 180 mg	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Repaglinid	0,5, 1, 2 mg	1,5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

TABLO 3. Meglitinidlerin Günlük Dozu ve Uygulanma Şekli (TEMD, 2024'ten uyarlanmıştır.)

TEMD İnsülin salgılatıcıların (Sülfonilüreler, meglitinidler) kontrendikasyonlarını aynı başlık altında sınıflandırmaktadır ve bu kontrendikasyonlar (TEMD, 2024):

- Tip 1 DM veya sekonder diyabet (Pankreas hastalıkları vb.)
- Hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahalelerde
- Ağır enfeksiyon
- Hipoglisemiye yatkınlığın ağır olması
- Sülfonilüre grubu ilaçlara alerji (Sülfonilüreler için kontrendikasyon)
- Dekompanse karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı (Sülfonilürelerin etkisi, geriatric yaş grubunda özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği de varsa daha da uzun süreceği için bu hasta grubunda şiddetli ve uzun süren hipoglisemi atakları gelişebilmektedir.).

İnsülin Salgılatıcıların (Sülfonilüre, meglitinidler) Yan Etkileri: Hipoglisemi, kilo alımı, seyrek olarak döküntüler (Sülfonamid alerjisi olanlarda daha çok), nadiren; hepatotoksisite, hematolojik toksisite (Agranülositoz, kemik iliği aplazisi), porfiri atağını tetikleme yapabilmektedir (TEMD, 2024).

4. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri (Miglitol, Akarboz):

Etki Mekanizması ve Genel Yaklaşım: Alfa-glukozidaz inhibitörleri, karbonhidratların intestinal sistemdeki emilim süreçlerini modifiye ederek kan glukoz düzeylerini düşüren ajanlardır (Lipska, 2025).

Alfa glukozidaz inhibitörleri, diyabetin başlangıç aşamasında hem tekli tedavi (monoterapi) hem de çoklu tedavi protokollerinin bir bileşeni olarak araştırılmış

olsa da sınırlı etkinlikleri ve düşük tolerans profilleri nedeniyle standart ilk basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmezler. Ancak, gastrointestinal yan etkilerin tolere edilebildiği durumlarda, özellikle yüksek karbonhidratlı beslenen ve tokluk kan şekeri yüksek seyreden hastalarda kombinasyon tedavilerine eklenebilirler (Lipska, 2025). Oral yolla alınan bu ilaçlar, kompleks polisakkarit yapısındaki karbonhidratları monosakkaritlere parçalayan üst gastrointestinal sistem enzimlerini (alfa-glukozidazlar) doza bağlı olarak baskılar. Bu mekanizma sayesinde karbonhidrat emilimi yavaşlar; yemek sonrası kan şekerinde görülen ani yükselişlerin dizginlenmesi hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli bireylerde klinik avantaj sağlar. Ayrıca, sindirilmemiş polisakkaritlerin ince bağırsağın distal bölümlerine ulaşması, GLP-1 ve çeşitli bağırsak hormonlarının sekresyonunu teşvik eder (Dalsgaard et al., 2021).

Doz Ayarlama: Akarboz, piyasada 50 ve 100 mg'lık tablet formları mevcuttur. Uygulama, her ana öğünün ilk lokmasıyla birlikte olacak şekilde, başlangıçta günde üç kez 50 mg olarak planlanır. Günlük 300 mg sınırının üzerindeki dozlar hastalar tarafından nadiren tolere edilmektedir. Miglitol, tedaviye her öğün başlangıcında 25 mg (günde üç kez) ile başlanır. Yaklaşık 1-2 aylık bir izlem sürecinin ardından, ilacın tolere edilme durumuna göre doz günde üç kez 50 mg'a çıkarılabilir (Lipska, 2025).

Kontrendikasyonlar (TEMD, 2024):

- İnflamatuvar barsak hastalığı, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz
- Kronik Ülserasyon
- Gebelik ve laktasyon
- 18 yaş altı diyabetliler

Yan Etkiler: Şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, nadiren demir eksikliği anemisi (TEMD, 2024)

5. Glukagon Benzeri Peptid-1 Bazlı Tedavi (GLP-1 reseptör agonistleri [Eksenatid, Liksisenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid], Dual etkili [GLP-1 ve GIP agonist: Tirzepatid]):

Etki Mekanizması: Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) bazlı farmakoterapi; GLP-1 reseptör agonistleri ile GLP-1 ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) dual agonistlerini kapsamaktadır. Bu ajanlar; insülin sekresyonunu glikoza duyarlı hale getirerek artırmakta, mide boşalma hızını yavaşlatmakta, iştahı baskılamakta ve yemek sonrası glukagon salınımını regüle ederek glisemi kontrolü sağlamaktadır (Tablo 4) (Dungan & DeSantis, 2025b).

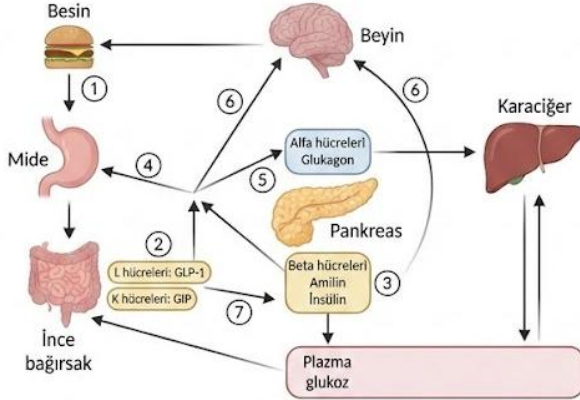
Vücuttaki glikoz dengesi; pankreastaki beta hücrelerinden salınan insülin ve amilin, alfa hücrelerinden salınan glukagon ve bağırsak kaynaklı inkretin hormonları (GLP-1 ve GIP) arasındaki dinamik etkileşimle korunmaktadır. Besin alımını takiben gastrointestinal sistemden salınan bu inkretinler; diyetle alınan karbonhidrat, protein ve yağların emilimi ile pankreatik yanıt arasında köprü görevi görür (Şekil 1). Bu hormonal yollardaki işleyiş bozuklukları, tip 2 diyabet patogeneğinde kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir (Lee & Jun, 2014; Nauck, Quast, Wefers, & Pfeiffer, 2021).

Özellik	GLP-1	GIP
Sentez yeri	İnce bağırsak L hücreleri	İnce bağırsak K hücreleri
Glikozit bağımlı insülin salgılanmasının uyarılması	Evet	Evet
Mide boşalmasının azaltılması	Evet	Etkisi yok
Kilo kaybı	Evet	Evet
Uygunsuz glukagon salgılanmasının azaltılması	Normal kan şekeri seviyesinde ve hipoglisemide: Glukagonu uyarır. Hiperglisemide: Etkisi yoktur.	Normal kan şekeri seviyesinde ve hipoglisemide: Etkisi yoktur. Hiperglisemide: Glukagonu baskılar.

TABLO 4. GLP-1 ve GIP'in glukoz homeostazındaki rolü (Dungan & DeSantis, 2025b'den uyarlanmıştır.)

İnce bağırsaktaki K hücrelerinden salınan GIP; yağ dokusu, kemik ve kalp gibi çeşitli dokulardaki reseptörleri aracılığıyla fonksiyon görür. Tokluk durumunda GLP-1 ile sinerjik çalışarak insülin salınımını desteklemesine rağmen, GIP'in glukagon üzerindeki etkisi glisemi düzeyine göre değişir; düşük kan şekeri durumunda glukagon aktivitesini artırıcı rol oynar (Tablo 4, Şekil 1) (Nauck et al., 2021).

Glukozun çoklu hormon kontrolü



Sağlıklı bireylerde, (1) besin alımı, (2) gastrointestinal peptidlerin (GLP-1 ve GIP) yanı sıra (3) pankreatik beta hücre hormonlarının (insülin ve amilin) salınımıyla sonuçlanır. Özellikle GLP-1 ve amilin; (4) mide boşalması, (5) glukagon salınımı ve (6) iştah üzerinde engelleyici etkilere sahiptir. (7) Besinlerin emilimini takiben GLP-1 ve GIP, inkretin etkisi olarak da bilinen insülin salgılanmasını teşvik eder. Diyabette bu basamaklar bozulur.

GIP: glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (eskiden gastrik inhibitör polipeptid olarak adlandırılırdı);
GLP-1: glukagon benzeri peptid 1.

ŞEKİL 1. Glukozun Çoklu Hormonal Kontrolü (Dungan & DeSantis, 2025b'den uyarlanmıştır.)

Günümüzde her iki reseptörü de uyarabilen tirzepatid gibi dual agonistler, tip 2 diyabet tedavisinde güçlü bir seçenek olarak yerini almıştır (Ferrannini, 2022). Tirzepatidin 5 günlük yarı ömrü, haftada tek doz kullanım imkanı sunarken, GIP bileşeninin toplam klinik başarıya olan spesifik katkısı üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir (Willard et al., 2020).

Klinik Kullanım: GLP-1 bazlı tedaviler monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ajanlarla kombine bir şekilde aşağıdaki klinik durumların varlığında özellikle tercih edilmektedir (ADA, 2026b; Davies et al., 2022):

- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığında
- HbA1C değeri hedefin çok üstündeyse (Örneğin hedef değer $\geq 1,5$ ise)
- Tedavide kilo kaybının sağlanması veya hipoglisemiden kaçınılması primer hedefse
- Kronik böbrek hastalığı (KBH) varsa; bu tür hasta grubunda, böbrek koruyucu etkileri nedeniyle başlangıç tedavisi olarak genellikle sodyum-glikoz kotransportör 2 (SGLT2) inhibitörleri tercih edilmektedir. Bazı GLP-1 bazlı tedaviler de KBH olan hastalarda koruyucu etkiler sunmaktadır; bu ajanlar tipik olarak bir SGLT2

inhibitörü ile kombine halde veya SGLT2 inhibitörü kullanamayan hastalarda reçete edilebilir.

GLP-1 reseptör agonisti tedavisine başlanmadan önce, hastaların güvenliği ve tedavi başarısı açısından şu parametreler titizlikle incelenmelidir (Dungan & DeSantis, 2025b):

- Genetik ve Sistemik Anamnez: Hastalar, kişisel veya ailevi medüller tiroid kanseri (MTK) ve Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2A/2B öyküsü açısından taranmalıdır. Ayrıca potansiyel komplikasyonlar olan akut pankreatit ve gastroparezi semptomları anamnezde sorgulanmalıdır.
- Fizik Muayene: Tiroid boyutu ve olası nodüllerin tespiti için boyun muayenesi yapılmalı, MEN stigmaları (örneğin mukozal nöromlar) dikkatle değerlendirilmelidir.
- Retinal Değerlendirme: Özellikle semaglutid veya tirzepatid kullanımı planlanan hastalarda son 12 aya ait retinal tarama mevcut değilse bazal muayene istenmelidir. Hızlı glisemik kontrolün retinopati progresyonunu tetikleyebileceği unutulmamalı; yüksek riskli hastalarda HbA1C düşüşünü zamana yaygın yavaş doz titrasyonu tercih edilmelidir.
- Renal Fonksiyonların Tespiti: Mevcut böbrek fonksiyonlarını ve tedavi sonrası takibi standardize etmek amacıyla, serum kreatinin ölçümü yapılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmalıdır.

Doz Ayarlama: Bu ajanların kullanılma şekilleri ve doz ayarlamaları TEMD'in 2024 kılavuzuna göre Tablo 5'teki gibi olmalıdır.

Kontrendikasyonlar (TEMD, 2024):

- Pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü
- Aşırı gastrointestinal hastalık (Gastroparezi, yakın zamanda kolelitiazis ya da safra yolları hastalığı veya ileri derecede gastroözefagiyal reflü hastalığı vb.)
- Ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) sendromu
- Gebelik ve laktasyon

Yan Etkiler: Gastrointestinal sistem bulguları; bulantı ve kusma (emezis) sıklıkla gözlenmekte olup zamanla hafifleme eğilimi göstermektedirler. Ayrıca diyare ve daha az sıklıkta konstipasyon ve abdominal ağrı yan etkiler içerisinde yer almaktadır. Bu ajanların gastrik boşalmayı geciktirici etkisi, oral yolla alınan

diğer tıbbi ürünlerin emilim hızını ve miktarını etkileyebilmektedir. Bu durumda da genel anestezi ve derin sedasyon sırasında gastrik içeriğin regürjitasyonu ile pulmoner aspirasyon riskini artırabilir. Bu nedenle, operasyon öncesi mümkünse tedaviye ara verilmeli, kullanım gerekiyorsa yüksek düzeyde dikkat gösterilmelidir.

Pankreatobiliyer ve hepatobiliyer etkiler; tedavi sırasında gelişen pankreatit vakalarından ötürü diyabetik hasta popülasyonunda pankreatit insidansı artmış olsa da GLP-1 reseptör agonist grubu ilaçlar pankreatit açısından ek izleme kapsamındadır. Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz enzim yüksekliği ve radyolojik bulgularla akut pankreatit şüphesi oluşması durumunda tedavi derhal sonlandırılmalıdır. Ayrıca liraglutid kullanımı ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir.

C-hücre hiperplazisi; Liraglutid ile yapılan deneysel çalışmalarda tiroid bezinde C-hücre hiperplazisi saptanmıştır. Bu verilerin kemirgenlere özgü olabileceğine dair kanıtlar bulunsa da, ilaç grubu medüller tiroid kanseri (MTK) açısından ek izleme kapsamındadır.

Kardiyovasküler etki; tedavi sırasında kalp hızında minimal düzeyde bir artış gözlenebilmektedir. Oftalmolojik etki; semaglutid kullanımı ile ilişkili olarak diyabetik retinopati tablosunda kötüleşme vakaları bildirilmiştir (TEMD, 2024).

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Liksisenatid	150 mg/3 mL hazır kalem	10-20 mg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 sa. önce subkutan (s.c.)enjeksiyon
Liraglutid	6 mg/mL kartuş	Başlangıç dozu: 0,6 mg İdame: 1,2-1,8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
Eksenatid Uzun Salınımlı	2 mg flakon, kartuş	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon

Dulaglutid	0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL tek doz hazır kalem	0,75-1,5 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
Semaglutid oral	3, 7, 14 mg tablet	Başlangıç dozu günde 3 mg, 1 ay sonra 7 mg, doz yetersiz ise 1 ay sonra 14 mg	Günde 1 kez
Semaglutid enjektabl	1,34 mg/mL (0,25-0,5 mg ve 1 mg dozlu kalem)	Başlangıç dozu: 0,25 mg İdame: 0,5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon

TABLO 5. GLP-1 Reseptör Agonistlerin Günlük Dozu ve Uygulama Şekilleri (TEMD, 2024'ten uyarlanmıştır.)

6. Dipeptidil Peptidaz 4 inhibitörleri (Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin): DPP-4 inhibitörleri, endojen GLP-1 ve GIP'in yıkımını geciktirerek bu hormonların düzeylerini artırır ve insülin sekresyonunun glukoz konsantrasyonuna paralel olarak artmasını sağlar. Bu ajanların temel terapötik etkisi, glukagon salınımını baskılamak ve yemek sonrası glukoz seviyelerini ılımlı bir oranda regüle etmek üzerine kuruludur. Genel olarak bu ajanlar oral olarak kullanılmaktadır. Kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır ancak diğer oral antidiyabetiklere karşı daha maliyetli ilaçlardır (TEMD, 2024).

Etki Mekanizması: DPP-4 inhibitörleri, vücuttaki pek çok hücre yüzeyinde yaygın olarak bulunan ve başta GLP-1 ile GIP olmak üzere çeşitli biyoaktif peptidleri inaktive eden DPP-4 enzimini baskılayan bir ilaç grubudur. Bu enzimin inhibe edilmesi, glikoz regülasyonu üzerinde geniş bir etki yelpazesi oluştursa da, DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1 aktivitesi üzerindeki etkisi, doğrudan reseptör agonistleri ile kıyaslandığında daha sınırlı düzeyde kalmaktadır (Dungan & DeSantis, 2025a).

Klinik Kullanımı: Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, glisemik kontrolü sağlamak adına ek glukoz düşüşüne gereksinim duyan tip 2 diyabet vakalarında kombinasyon olarak tedaviye eklenebilir. Bu ajanların böbrek veya kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir etkisi kanıtlanmadığından, eşlik

eden kardiyovasküler veya renal patolojisi olan bireylerde öncelikli tedavi seçeneği olarak değerlendirilmezler (Dungan & DeSantis, 2025a). Klinik uygulamalarda DPP-4 inhibitörleri; metformin, tiyazolidinedionlar, bazal insülin, sülfonilüreler ve SGLT2 inhibitörleri ile güvenli ve etkin bir şekilde kombine edilebilmektedir (Craddy, Palin, & Johnson, 2014; Li, Shi, Wang, & Tang, 2018).

DPP-4 inhibitörleri, tip 2 diyabet vakalarının büyük çoğunluğunda birinci basamak tedavi olarak tercih edilmez. Standart başlangıç protokolü; yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kontrolü, fiziksel aktivite ve kontrendikasyon bulunmadığı sürece metformin kullanımını kapsar ancak metformine karşı intolerans gösteren veya bu ilacın kullanımının kısıtlandığı durumlarda (ve diğer öncelikli ajanların gerekmediği tabloda), DPP-4 inhibitörleri tekli terapi olarak gündeme gelebilir (Dungan & DeSantis, 2025a).

Günümüzde tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan DPP-4 inhibitörleri sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptindir; vildagliptin ise belirli ülkelerde ruhsatlıdır. Mevcut veriler, bu ajanların glisemik etkinlik açısından birbirlerine benzer ve orta düzeyde bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Craddy et al., 2014). Seçim sürecinde hasta uyumu ve maliyet faktörleri önem taşır. Klinik karar aşamasında, kardiyovasküler sonuçlar ve kalp yetmezliği riski üzerindeki nötr etkileri ile karaciğer güvenlilik profilleri nedeniyle genellikle sitagliptin veya linagliptin tercih edilmektedir. Özellikle şiddetli kronik böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²) olan vakalarda, eliminasyonunun büyük oranda enterohepatik sistem üzerinden gerçekleşmesi sebebiyle linagliptin kullanımı ön plana çıkmaktadır (Dungan & DeSantis, 2025a).

Doz Ayarlama: DPP-4 inhibitörlerinin ticari ve günlük maksimum dozları aynı zamanda kullanım önerileri Tablo 6'da verilmiştir.

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Linagliptin	5 mg	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Sitagliptin	25, 50, 100 mg	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Vildagliptin	50 mg	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
Saksagliptin	2,5, 5 mg	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

TABLO 6. DPP-4 İnhibitörlerinin Uygulama Dozları (TEMĐ, 2024'ten uyarlanmıştır.)

Kontrendikasyonlar (Dungan & DeSantis, 2025a; TEMD,2024):

- Karaciğer yetersizliği; alogliptin ve vildagliptin kullanımında karaciğer toksisitesi riski mevcuttur. Bu nedenle tedavi süresince yakın takip gereklidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalarda bu ajanlar yerine güvenli profilili alternatif bir DPP-4 inhibitörü seçilmelidir.
- Pankreatit; geçmişinde pankreatit öyküsü bulunan hastalarda bu ajanların kullanımı kontrendikedir.
- Kalp Yetmezliği; saksagliptin ve alogliptin kullanımı, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler riskin yüksek olduğu bireylerde SGLT2 inhibitörleri veya GLP-1 reseptör agonistleri gibi kanıtlanmış yararı olan ajanlar öncelenmelidir. Şayet DPP-4 inhibitörü kullanımı zorunlu ise sitagliptin veya linagliptin gibi nötr etkili seçeneklere yönelinmelidir.
- Aşırı Duyarlılık
- Son dönem böbrek hastalığı (Linagliptin hariç)
- Gebelik ve laktasyon

Yan Etkiler: Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar; burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı. Eklem ağrıları, baş ağrısı gibi yakınmalar görülebilmektedir. Ayrıca saksagliptin kullanan hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışların arttığı bildirilmiştir. Daha nadir olarak görülen yan etkiler ise; pankreatit (Hastada şiddetli karın ağrısı, bulantı/kusma, amilaz/lipaz artışı veya radyolojik olarak pankreatit şüphesi olursa ilaç hemen kesilmeli ve hasta pankreatit açısından değerlendirilmelidir.), büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit görülmektedir (TEMD, 2024).

7. SGLT2 İnhibitörleri (Empagliflozin, Dapagliflozin): Tip 2 diyabetin güncel tedavi yaklaşımları; insülin mevcudiyetini artırmaya (eksojen insülin desteği veya endojen salgımı uyaran ilaçlar ile), insülin direncini kırmak, karbonhidratların sindirim sistemindeki emilim süreçlerini yavaşlatmak ya da glukozun idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamak üzerine kurgulanmıştır. Sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri de idrarla glikoz atılımını artırarak kan glikozunu düşürmektedirler (DeSantis, 2025).

Etki Mekanizması: Böbreklerdeki proksimal tübüllerde eksprese edilen SGLT2, süzülen glukoz yükünün tahminen yüzde 90'ının geri emilmesinden sorumludur. SGLT2 inhibitörleri, glukozun böbrekler yoluyla atılmasını teşvik ederek tip 2 diyabet hastalarındaki yüksek kan şekeri değerlerinde ılımlı bir düşüş sağlar. Söz konusu tedavinin kan glukozu ve HbA1C üzerindeki düşürücü etkisi, süzülen glukoz miktarı ve tedavinin tetiklediği ozmotik diürez ile koreledir. Günümüzde kullanılan SGLT2 inhibitörlerinin proksimal tübüler düzeydeki geri

emilimi neredeyse tamamen engellemesine karşın, idrardaki glukoz atılım verilerine dayanan inhibisyon oranının yüzde 50'nin altında kaldığı gözlenmektedir (DeSantis, 2025).

SGLT2 inhibitörleri, plazma glukoz düzeylerini sadece süzülen glukozun geri emilimini bloke ederek düşürdüğünden, plazma konsantrasyonları azaldıkça bu etki de azalmaktadır. Bu çalışma prensibi nedeniyle, hipoglisemi riski taşıyan başka bir tedavi eşlik etmediği sürece, bu ilaçların tek başına hipoglisemiye yol açma eğilimi düşüktür. Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin vücut ağırlığı ve kan basıncı üzerinde de sınırlı düzeyde azaltıcı etkileri bulunmaktadır (Clar, Gill, Court, & Waugh, 2012).

Klinik Kullanım: Tip 2 diyabetli bireylerin büyük bir kısmında SGLT2 inhibitörleri birincil tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemektedir. Eşlik eden kardiyovasküler veya renal patolojisi olan hastalarda, pek çok SGLT2 inhibitörünün hem kalp ve damar sağlığı hem de böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu sonuçlar doğurduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, bu ilaç grubunun kan şekeri üzerindeki düzeltici etkisinin sınırlı düzeyde kalması, yüksek maliyetleri ve süregelen glukozürinin uzun vadedeki güvenliğine dair veri eksikliği önemli kısıtlamalardır (DeSantis, 2025).

SGLT2 inhibitörlerinin klinik fayda sağladığı spesifik durumlar ise şunlardır (Heerspink et al., 2020; Neal et al., 2017; Perkovic et al., 2019; Wiviott et al., 2019; Zinman et al., 2015):

- **Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık;** metformin ve yaşam tarzı müdahalelerine rağmen glisemik kontrol sağlanamayan ve belirgin aterosklerotik hastalığı olan bireylerde empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin kullanımı önerilmektedir.
- **Kalp Yetmezliği:** Standart tedaviye rağmen glisemik hedeflerin dışında kalan kalp yetmezliği hastalarında tercih edilebilmektedir.
- **Renal Fonksiyonların Korunması:** eGFR değeri 90mL/dk/1,73m²'nin altında olan hastalarda, filtrasyon hızındaki azalmayı yavaşlatmak amacıyla reçete edilebilmektedir (Cherney et al., 2021).
- **Üçüncü Basamak Tedavi:** Metformin-insülin kombinasyonunun uygun olmadığı durumlarda üçüncü ajan olarak veya metformin ve insülin kullanan, GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanılamadığı ve insülin doz artırımının istenmeyen kilo alımına sebep olacağı vakalarda eklenebilir.
- **İkinci Basamak Tedavi:** Metformin ile kontrol sağlanamayan, enjeksiyon yöntemlerini reddeden, kilo artışı veya hipoglisemi

riskinin kritik öneme sahip olduğu hastalarda ikinci basamak ajan olarak değerlendirilebilir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (KVH) bulunan tip 2 diyabet vakalarında SGLT2 inhibitörü grubundan bir ajan seçilecekse, öncelikle empagliflozin kullanımı tavsiye edilmektedir. Bu klinik yaklaşım, empagliflozinin kardiyovasküler sonuçları üzerindeki etkinliğini kanıtlayan çalışma verilerine (Zinman et al., 2015) dayanmaktadır. Kanagliflozin de benzer şekilde kardiyovasküler koruma sağlasa da, bu ajanın kullanımıyla ilişkili olarak saptanan alt ekstremitte amputasyonları ve fraktür (kırık) riskindeki artışın empagliflozin veya dapagliflozin çalışmalarında gözlenmemesi, empagliflozini bu hasta grubunda öncelikli kılmaktadır. Kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı tanısı olan diyabetik bireylerde, bu gruptaki tüm ilaçların terapötik açıdan olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır. Bu popülasyonda spesifik ajan seçimi; klinisyen tercihi, geri ödeme kuralları, ilacın mevcut böbrek fonksiyon düzeyine göre ruhsatlandırılmış kullanım onayı ve ekonomik faktörlere göre şekillenmektedir (DeSantis, 2025).

Doz Ayarlama: SGLT2 inhibitörlerinin günlük doz ve uygulama şekilleri Tablo 7’de gösterilmektedir (TEMD, 2024).

Jenerik Adı	Müstahzar Dozları	Günlük Doz Sınırı	Uygulama Şekli
Empagliflozin	10-25 mg	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Dapagliflozin	10 mg	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

TABLO 7. SGLT2 İnhibitörlerinin Günlük Doz ve Uygulama Şekilleri (TEMD, 2024’ten uyarlanmıştır.)

Kontrendikasyonlar: TEMD’in yayınladığı 2024 yılındaki Diyabet Kılavuzuna göre:

- eGFR <20- 25 mL/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Tip 1 diyabet
- Gebelik ve laktasyon
- İleri yaşta kullanılırken kilo kaybı ve sarkopeni açısından dikkatli olunmalıdır.

Yan Etkiler (TEMD, 2024):

- Poliüri, sıvı kaybı (Özellikle loop diüretikleri kullanan ve yaşlı hastalarda dehidratasyon açısından dikkat edilmelidir.), hipotansiyon.

- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybından dolayı (Öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişebileceği unutulmamalıdır. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT2 inhibitörü eklendiğinde, kan glukoz düzeyleri normale yaklaşırsa bile insülin tamamen kesilmemeli ve kuşkulu vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır.
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar geçici artış.
- Genitoüriner enfeksiyonlar: Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar, riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır.
- Nadiren Fournier gangreni vakaları bildirilmiştir.
- Bir yan etki olmamakla beraber yan etkileri önlemek amacıyla; major cerrahi (3-4 gün önce), ciddi hastalık veya enfeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Aguilar-Bryan, L., Nichols, C. G., Wechsler, S. W., Clement, J. P., 4th, Boyd, A. E., 3rd, González, G., ... Nelson, D. A. (1995). Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*, 268(5209), 423–426. <https://doi.org/10.1126/science.7716547>
- American Diabetes Association. (2020). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S98–S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- American Diabetes Association. (2026a). 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl 1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>
- American Diabetes Association. (2026b). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl 1), S183–S215. <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
- Bailey, C. J., & Turner, R. C. (1996). Metformin. *The New England Journal of Medicine*, 334(9), 574–579. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906>
- Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P. L., Shepherd, J. P., & Thomas, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(2), CD004654. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004654.pub2>
- Bressler, R., & Johnson, D. G. (1997). Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 157(8), 836–848.
- Cherney, D. Z. I., Charbonnel, B., Cosentino, F., Dagogo-Jack, S., McGuire, D. K., Pratley, R., ... VERTIS CV Investigators. (2021). Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*, 64(6), 1256–1267. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>
- Clar, C., Gill, J. A., Court, R., & Waugh, N. (2012). Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*, 2(5), e001007. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007>
- Craddy, P., Palin, H. J., & Johnson, K. I. (2014). Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Therapy*, 5(1), 1–41. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0061-3>
- Dalsgaard, N. B., Gasbjerg, L. S., Hansen, L. S., Hansen, N. L., Stensen, S., Hartmann, B., ... Knop, F. K. (2021). The role of GLP-1 in the postprandial effects of

- acarbose in type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 184(3), 383–394. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1121>
- Davidson, M. B. (1992). Successful treatment of markedly symptomatic patients with type II diabetes mellitus using high doses of sulfonylurea agents. *The Western Journal of Medicine*, 157(2), 199–200.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., ... Buse, J. B. (2022). 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*, 65(12), 1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- de Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffelé, M. G., van der Kolk, J., Bets, D., ... Stehouwer, C. D. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 340, c2181. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
- DeSantis, A. (2025). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Dungan, K. M., & DeSantis, A. (2025a). Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Dungan, K. M., & DeSantis, A. (2025b). Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Ferrannini, E. (2022). Tirzepatide as an insulin sensitizer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(4), e1752–e1753. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab803>
- Fuhlendorff, J., Rorsman, P., Kofod, H., Brand, C. L., Rolin, B., MacKay, P., ... Carr, R. D. (1998). Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*, 47(3), 345–351. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.3.345>
- Garber, A. J., Duncan, T. G., Goodman, A. M., Mills, D. J., & Rohlf, J. L. (1997). Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American Journal of Medicine*, 103(6), 491–497. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00254-4)
- GRADE Study Research Group, Nathan, D. M., Lachin, J. M., Balasubramanyam, A., Burch, H. B., Buse, J. B., ... Younes, N. (2022). Glycemia reduction in type

- 2 diabetes - Glycemic outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 387(12), 1063–1074. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200433>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Hirst, J. A., Farmer, A. J., Dyar, A., Lung, T. W., & Stevens, R. J. (2013). Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 56(5), 973–984. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6>
- Inzucchi, S. E., & Lupsa, B. C. (2024). Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. D. McCulloch (Ed.), *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Inzucchi, S. E., & Lupsa, B. (2025). Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults> adresinden erişildi.
- Kaserer, T., Obermoser, V., Weninger, A., Gust, R., & Schuster, D. (2016). Evaluation of selected 3D virtual screening tools for the prospective identification of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ partial agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.072>
- Katzung, B. G. (2021). *Temel ve klinik farmakoloji* (A. G. Akkan, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi.
- LaMoia, T. E., Butrico, G. M., Kalpage, H. A., Goedeke, L., Hubbard, B. T., Vatner, D. F., ... Shulman, G. I. (2022). Metformin, phenformin, and galegine inhibit complex IV activity and reduce glycerol-derived gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(10), e2122287119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122287119>
- Lee, Y. S., & Jun, H. S. (2014). Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(1), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>
- Li, D., Shi, W., Wang, T., & Tang, H. (2018). SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(8), 1972–1976. <https://doi.org/10.1111/dom.13294>
- Lipska, K. J. (2025). Alpha-glucosidase inhibitors for treatment of diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde

<https://www.uptodate.com/contents/alpha-glucosidase-inhibitors-for-treatment-of-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.

- Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Braddock, D. T., Albright, R. A., ... Shulman, G. I. (2014). Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, 510(7506), 542–546. <https://doi.org/10.1038/nature13270>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Pfeiffer, A. F. H. (2021). The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(Suppl 3), 5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., ... CANVAS Program Collaborative Group. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Pal, K., Eastwood, S. V., Michie, S., Farmer, A. J., Barnard, M. L., Peacock, R., ... Murray, E. (2013). Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(3), CD008776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008776.pub2>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., ... CREDENCE Trial Investigators. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. (1998). *Diabetes Care*, 21(Suppl 2), B1–B167.
- Raskin, P., Klaff, L., McGill, J., South, S. A., Hollander, P., Khutoryansky, N., ... Repaglinide vs. Nateglinide Metformin Combination Study Group. (2003). Efficacy and safety of combination therapy: Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*, 26(7), 2063–2068. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2063>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Repaglinide for type 2 diabetes mellitus. (1998). *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 40(1027), 55–56.
- Rosenstock, J., Hassman, D. R., Madder, R. D., Brazinsky, S. A., Farrell, J., Khutoryansky, N., ... Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. (2004). Repaglinide versus nateglinide monotherapy: A randomized, multicenter study. *Diabetes Care*, 27(6), 1265–1270. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1265>

- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Lernmark, Å., ... Kirkman, M. S. (2023). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 46(10), e151–e199. <https://doi.org/10.2337/dci23-0036>
- Shepherd, M., Shields, B., Ellard, S., Rubio-Cabezas, O., & Hattersley, A. T. (2009). A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic Medicine*, 26(4), 437–441. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x>
- Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., & Gerich, J. E. (1995). Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 333(9), 550–554. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508313330903>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2024). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* (16. baskı). <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf> adresinden erişildi.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837–853.
- Wexler, D. J. (2025a). Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Wexler, D. J. (2025b). Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 9 Eylül 2026 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus> adresinden erişildi.
- Willard, F. S., Douros, J. D., Gabe, M. B., Showalter, A. D., Wainscott, D. B., Suter, T. M., ... Sloop, K. W. (2020). Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*, 5(17), e140532. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... DECLARE–TIMI 58 Investigators. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Yasmin, S., & Jayaprakash, V. (2017). Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 879–893. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.020>

- Yki-Järvinen, H. (2004). Thiazolidinediones. *The New England Journal of Medicine*, 351(11), 1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., ... Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167–1174. <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

BÖLÜM 2

Psikiyatrik İlaçların Metabolik ve Endokrin Yan Etkileri

Ayhan Levent¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
ORCID:0009-0006-4320-7572

1. Giriş

Psikiyatrik hastalıkların farmakolojik tedavisi, semptomların kontrol altına alınması, hastalık alevlenmelerinin önlenmesi ve hastaların işlevselliğinin artırılması açısından temel öneme sahiptir. Bununla birlikte, psikiyatrik ilaçların uzun süreli kullanımı sırasında ortaya çıkabilen metabolik ve endokrin değişiklikler tedavinin önemli klinik sorunları arasındadır. Bu etkiler hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu etkileyebilmesinin yanında uzun dönemde kardiyometabolik morbiditeye katkıda bulunabilmektedir (Sepúlveda-Lizcano ve ark., 2023).

Psikiyatrik hastalığı bulunan bireylerde metabolik ve endokrin bozuklukların değerlendirilmesi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Bu hasta grubunda ortaya çıkan metabolik değişiklikler yalnızca kullanılan ilaçların etkisiyle açıklanamaz. Psikiyatrik hastalığın kendisiyle ilişkili biyolojik mekanizmalar, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, sigara kullanımı, sosyoekonomik faktörler ve eşlik eden hastalıklar da metabolik risk üzerinde etkilidir. Bu nedenle hastanın tedavi öncesindeki risk profili ile uygulanan tedavinin olası etkilerinin birlikte ele alınması önemlidir (Scheen, 2023).

Psikiyatrik ilaçlara bağlı metabolik ve endokrin etkilerin ortaya çıkışı ve klinik önemi hastalar arasında farklılık gösterebilir. Kullanılan ilacın farmakolojik özelliklerinin yanı sıra tedavinin süresi ve dozu, eş zamanlı ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet ve bireysel yatkınlık gibi faktörler bu farklılığa katkıda bulunmaktadır. Bazı değişiklikler tedavinin erken döneminde belirgin hale gelirken bazıları uzun süreli kullanım sırasında gelişebilir. Ayrıca başlangıçta asemptomatik veya yalnızca laboratuvar bulgusu şeklinde ortaya çıkan değişiklikler zaman içerisinde klinik olarak anlamlı bozukluklara dönüşebilir. Bu durum, psikiyatrik farmakoterapi alan hastalarda tedavi yanıtının yanında genel tıbbi durumun da düzenli olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Bhuvaneswar, Baldessarini, Harsh ve Alpert, 2009).

Metabolik ve endokrin yan etkilerin erken dönemde tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi, psikiyatrik tedavinin güvenli ve sürdürülebilir biçimde devam ettirilebilmesi açısından önemlidir. Tedavi öncesinde hastaya ait risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavi süresince uygun klinik ve laboratuvar izlemin gerçekleştirilmesi ve gelişen bozukluklara zamanında müdahale edilmesi uzun dönem komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Bu bölümde psikiyatrik tedavide kullanılan ilaçların metabolik ve endokrin sistem üzerindeki başlıca etkileri, bu etkilerin klinik önemi ve risk faktörleri ile izlem ve yönetim yaklaşımları iç hastalıkları perspektifinden ele alınacaktır.

2. Kilo Artışı ve Obezite

Kilo artışı, psikiyatrik ilaç tedavileri sırasında sık karşılaşılan metabolik yan etkilerden biridir. Vücut ağırlığındaki artış yalnızca kozmetik bir sorun olmayıp

obezite ve ilişkili kardiyometabolik komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca hastaların tedaviden memnuniyetini azaltarak ilaç uyumunu ve tedavinin sürdürülebilirliğini olumsuz etkileyebilir. Psikotrop ilaçlara bağlı kilo değişiminin derecesi kullanılan ilaç grubuna ve aynı grup içerisindeki farklı ajanlara göre değişkenlik göstermektedir (McIntyre, Kwan, Rosenblat, Teopiz ve Mansur, 2024).

2.1. Antipsikotikler

Antipsikotikler, psikiyatrik farmakoterapide kilo artışı ve metabolik bozukluklarla en güçlü ilişki gösteren ilaç gruplarından biridir. Orta ve uzun dönem tedavileri değerlendiren geniş bir meta-analizde, 31 farklı antipsikotikğin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin belirgin biçimde farklılaştığı gösterilmiştir. Klozapin ve olanzapin belirgin kilo artışıyla ilişkili bulunurken; risperidon, paliperidon ve ketiapin gibi ajanlarda daha düşük düzeyde olmakla birlikte kilo artışı gözlenmiştir. Aripiprazol, lurasidon ve ziprasidon gibi bazı ajanlarda ise ortalama ağırlık değişiminin daha sınırlı olduğu bildirilmiştir. Aynı analizde daha fazla kilo artışıyla ilişkili antipsikotiklerin glukoz ve lipid parametreleri açısından da genellikle daha olumsuz bir profile sahip olduğu gösterilmiştir (Burschinski ve ark., 2023).

2.2. Antidepresanlar

Antidepresanların vücut ağırlığı üzerindeki etkileri kullanılan ajana ve tedavi süresine göre farklılık göstermektedir. Kilo artışı özellikle mirtazapin ve paroksetin tedavisi sırasında daha belirgin olabilirken, diğer selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) genellikle daha sınırlı ağırlık değişiklikleriyle ilişkilidir. Buna karşılık bupropion, antidepresanlar arasında kilo artışı açısından daha avantajlı bir profile sahip olup bazı hastalarda hafif kilo kaybıyla da ilişkili olabilir. Bu farklılıklar, özellikle obezitesi, diyabeti veya kardiyometabolik risk faktörleri bulunan ve uzun süreli antidepresan tedavisi planlanan hastalarda ilaç seçimi açısından klinik önem taşımaktadır (McIntyre ve ark., 2024).

2.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Valproat, kilo artışıyla ilişkilendirilen duygudurum düzenleyicilerinden biri olup özellikle uzun süreli tedavide metabolik açıdan dikkate alınması gereken bir ajandır. Lamotrijin ise genel olarak vücut ağırlığı açısından daha nötr bir profile sahiptir. Lityumun kilo üzerindeki etkisine ilişkin veriler geçmişte daha belirgin kilo artışı yönünde yorumlanmış olmakla birlikte, güncel veriler bu ilişkinin daha sınırlı olabileceğini göstermektedir. 2022 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde lityum tedavisiyle gözlenen ortalama ağırlık değişiminin klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve plaseboda belirgin şekilde farklılaşmadığı bildirilmiştir (Gomes-da-Costa ve ark., 2022).

3. Glukoz Metabolizması Bozuklukları ve Diabetes Mellitus

Psikiyatrik ilaçların glukoz metabolizması üzerindeki etkileri, uzun dönem metabolik komplikasyonlar açısından önem taşımaktadır. Hiperglisemi ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi çoğunlukla ilaçlara bağlı kilo artışı ve buna eşlik eden insülin direnci ile ilişkilendirilmekle birlikte, güncel veriler bazı psikiyatrik ilaçların glukoz homeostazını vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız mekanizmalarla da etkileyebildiğini göstermektedir. Bu nedenle glisemik bozuklukların yalnızca belirgin kilo artışı gelişen hastalarda ortaya çıkabileceği düşünülmemelidir (Smith ve ark., 2025).

3.1. Antipsikotikler

Sistematik bir derlemede klozapin ve olanzapin kullanımının diabetes mellitus gelişimi açısından daha yüksek riskle ilişkili olduğu; risperidon ve ketiapin için ise çalışmalar arasında tutarlı bir risk artışı gösterilemediği bildirilmiştir. Aripiprazol ve ziprasidon gibi bazı ajanlarda diabetes mellitus gelişimiyle ilişkinin daha sınırlı olduğu görülmektedir. Antipsikotik seçiminde ilacın glukoz metabolizması üzerindeki etkileri önemli olmakla birlikte, tedavi kararı hastanın psikiyatrik gereksinimleri, önceki tedavi yanıtı ve mevcut metabolik risk faktörleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Bernardo, Rico-Villademoros, García-Rizo, Rojo ve Gómez-Huelgas, 2021).

Antipsikotik tedavi sırasında gelişen glukoz metabolizması bozuklukları hafif hiperglisemiden yeni başlangıçlı diabetes mellitusa kadar geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilir. Daha nadir olarak diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum gibi ciddi akut metabolik tablolar da bildirilmiştir. Bu nedenle antipsikotik tedavi sırasında poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı, belirgin halsizlik veya bilinç değişikliği gibi hiperglisemiyi düşündüren semptomların ortaya çıkması durumunda glisemik bozukluk olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Bae, Lee, Je, Lee ve Choi, 2024).

3.2. Antidepresanlar

Gözlemsel çalışmaların değerlendirildiği geniş bir sistematik derleme ve meta-analizde antidepresan kullanımı yeni başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus riskinde artışla ilişkili bulunmuş; özellikle uzun süreli kullanım ve trisiklik antidepresanlarla ilişkinin daha belirgin olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte depresyonun kendisi de fiziksel aktivite, beslenme davranışı, vücut ağırlığı ve metabolik risk ile ilişkili olduğundan, gözlemsel çalışmalarda ilaç etkisini hastalığın etkisinden tamamen ayırmak güçtür. Bu nedenle antidepresan kullanımı ile diabetes mellitus arasındaki ilişkinin doğrudan nedensel bir ilişki olarak yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (Wang, Liu, Li, Liu ve Wu, 2021).

3.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyicilerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri antipsikotiklere kıyasla daha sınırlı ve heterojendir. Özellikle valproat tedavisi sırasında gelişebilen kilo artışı ve buna eşlik eden metabolik değişiklikler, insülin duyarlılığının azalmasına katkıda bulunabilir. Bipolar bozuklukta kullanılan antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicileri karşılaştıran yakın tarihli bir ağ meta-analizde, genel olarak antipsikotiklerin glukoz ve diğer metabolik parametreler üzerindeki etkilerinin duygudurum düzenleyicilere göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli lityum kullanımında glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı üzerinde değişiklikler bildirilmiş olmakla birlikte, belirgin bir diyabetojenik etkiye sahip olduğunu gösteren güçlü klinik kanıt bulunmamaktadır. Lamotrijin ise kilo ve genel metabolik etkiler açısından görece nötr bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Kong ve ark., 2024).

4. Dislipidemi ve Metabolik Sendrom

Psikiyatrik ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkabilen lipid metabolizması bozuklukları, uzun dönem kardiyometabolik risk açısından önem taşımaktadır. Trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde artış, LDL kolesterol düzeyinde yükselme ve HDL kolesterol düzeyinde azalma şeklinde lipid profili değişiklikleri görülebilmektedir. Bu değişiklikler sıklıkla kilo artışı ve insülin direnciyle birlikte ortaya çıksa da bazı psikiyatrik ilaçların lipid metabolizmasını vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olarak da etkileyebildiği bildirilmektedir (Pillinger ve ark., 2020).

4.1. Antipsikotikler

Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği geniş bir ağ meta-analizinde olanzapin ve klozapinin lipid parametreleri açısından daha olumsuz metabolik profile sahip olduğu gösterilmiştir. Olanzapin ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış bildirilirken, klozapin özellikle trigliserid düzeylerindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Ketiapin de total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa neden olabilen ajanlar arasında yer almaktadır. Buna karşılık aripiprazol, lurasidon ve ziprasidon gibi bazı antipsikotiklerin lipid profili üzerindeki etkilerinin daha sınırlı olduğu bildirilmiştir (Pillinger ve ark., 2020).

Antipsikotiklere bağlı dislipideminin gelişiminde kilo artışı, visseral yağlanma ve insülin direnci önemli rol oynamakla birlikte, doğrudan lipid metabolizmasını etkileyen mekanizmaların da katkısı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle belirgin kilo artışı olmayan hastalarda da lipid profili değişiklikleri görülebilir. Özellikle metabolik yan etki potansiyeli yüksek antipsikotiklerin uzun süreli kullanımı sırasında dislipidemi, hiperglisemi, abdominal obezite ve kan basıncı yüksekliğinin bir araya gelmesi metabolik sendrom gelişme olasılığını artırmaktadır (Akinola, Tardif ve Leclerc, 2023).

4.2. Antidepresanlar

Antidepresanların lipid metabolizması üzerindeki etkilerine ilişkin veriler antipsikotiklere göre daha sınırlı ve heterojendir. Gözlenen metabolik değişikliklerin bir bölümü kullanılan ilacın vücut ağırlığı üzerindeki etkileriyle ilişkili olabilir. Özellikle uzun süreli tedavi sırasında kilo artışına neden olan antidepresanların insülin direnci ve lipid metabolizmasındaki olumsuz değişikliklere dolaylı olarak katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Sepúlveda-Lizcano ve ark., 2023).

4.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler arasında metabolik etkiler açısından en fazla dikkat çeken ajanlardan biri valproattır. Valproat tedavisi kilo artışı, insülin direnci ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilebilmekte ve bu etkiler uzun süreli kullanımda metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Buna karşılık lamotrijinin metabolik parametreler üzerindeki etkileri daha sınırlı olup genel olarak metabolik açıdan daha nötr bir profile sahip olduğu kabul edilmektedir. Lityumun lipid metabolizması ve metabolik sendrom üzerindeki etkileri ise valproata kıyasla daha az belirgindir. Bu nedenle duygudurum düzenleyicilerin metabolik riskinin kullanılan ajan özelinde değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşımdır (Kong ve ark., 2024).

5. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, psikiyatrik ilaçların özellikle antipsikotik tedavilerin önemli endokrin yan etkilerinden biridir. Prolaktin sekresyonu hipotalamustan salınan dopamin tarafından tonik olarak inhibe edilmektedir. Dopaminin hipofiz laktotrof hücrelerindeki D2 reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisinin azalması serum prolaktin düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bu nedenle dopamin D2 reseptörlerini bloke eden antipsikotikler ilaç ilişkili hiperprolaktineminin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Melmed ve ark., 2011).

5.1. Antipsikotikler

Güncel bir sistematik derleme ve doz-yanıt meta-analizinde antipsikotiklerin çoğunda doz arttıkça prolaktin düzeylerinin yükseldiği, bu etkinin kadınlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Risperidon ve paliperidon prolaktin artışı açısından dikkat çeken ajanlar arasında yer alırken; ketiapin, kariprazin ve brekspiprazolün prolaktin üzerindeki etkilerinin oldukça sınırlı olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol ise parsiyel D2 reseptör agonisti özelliği nedeniyle diğer birçok antipsikotikten farklı olarak prolaktin düzeylerini azaltabilmektedir (Lin ve ark., 2025).

Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi asemptomatik olabileceği gibi hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın baskılanmasına bağlı çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Kadınlarda oligomenore veya amenore, galaktore, infertilite ve

libido azalması; erkeklerde ise libido kaybı, erektil disfonksiyon, infertilite ve daha nadiren jinekomasti görülebilir. Uzun süre devam eden hiperprolaktinemi sonucunda gelişen hipogonadizm kemik mineral yoğunluğunda azalmaya katkıda bulunabileceğinden, özellikle semptomatik ve uzun süreli hiperprolaktinemi klinik açıdan önem taşımaktadır (Melmed ve ark., 2011).

5.2. Antidepresanlar

Antidepresanlara bağlı hiperprolaktinemi antipsikotiklere kıyasla daha az belirgin ve daha seyrek görülen bir durumdur. Özellikle serotonerjik aktivitesi bulunan antidepresanlarla prolaktin yüksekliği ve galaktore bildirilmiştir. Serotoninin prolaktin sekresyonunu farklı santral mekanizmalar aracılığıyla artırabileceği düşünülmekle birlikte, antidepresanlara bağlı hiperprolaktineminin gerçek sıklığı net olarak ortaya konmamıştır. Bildirilen olguların çoğunda prolaktin artışı sınırlıdır ve klinik olarak belirgin semptomlar nadirdir. Bu nedenle antidepresan kullanan asemptomatik hastalarda rutin prolaktin ölçümünden ziyade galaktore, adet düzensizliği veya cinsel işlev bozukluğu gibi düşündürücü klinik bulguların varlığında değerlendirme yapılması daha uygun görünmektedir (Coker ve Taylor, 2010).

5.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Hiperprolaktinemi bu ilaç grubunun karakteristik bir yan etkisi olarak kabul edilmemektedir. Lityum ve valproat gibi sık kullanılan duygudurum düzenleyicilerle prolaktin düzeylerinde değişiklikler bildirilmiş olmakla birlikte, mevcut veriler tutarlı bir prolaktin artırıcı etki göstermemektedir. Bu nedenle duygudurum düzenleyici tedavi alan bir hastada belirgin hiperprolaktinemi saptandığında, özellikle eş zamanlı antipsikotik kullanımı başta olmak üzere diğer ilaçlar ve sekonder hiperprolaktinemi nedenleri değerlendirilmelidir (Pacchiarotti ve ark., 2015).

6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler bazı hastalarda yalnızca biyokimyasal düzeyde kalırken, özellikle belirli ilaçlarla klinik olarak anlamlı tiroid fonksiyon bozuklukları gelişebilmektedir. Bu ilişki en belirgin olarak lityum tedavisinde görülmekle birlikte, bazı antipsikotik ve antidepresanlarla da tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının halsizlik, kilo değişikliği, uyku bozukluğu ve duygudurum değişiklikleri gibi belirtilerinin psikiyatrik hastalıkların klinik özellikleriyle örtüşebilmesi, bu hasta grubunda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini ayrıca önemli hale getirmektedir.

6.1. Antipsikotikler

Antipsikotiklerin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri lityuma kıyasla daha az belirgin olmakla birlikte, özellikle ketiapin ile tiroid fonksiyon bozuklukları

arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Ketiapin kullanımına bağlı tiroid değişikliklerini değerlendiren bir sistematik derlemede, ilacın özellikle hipotiroidi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ketiapin tedavisi sırasında TSH düzeyinde artış ve serbest T4 düzeyinde azalma gibi biyokimyasal değişiklikler görülebilir. Tiroid fonksiyon bozukluğu her hastada klinik hipotiroidiye ilerlemediğinden, saptanan laboratuvar değişikliklerinin hastanın semptomları ve diğer tiroid hastalığı risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir (Khodoruth, Abdo ve Ouanes, 2022).

6.2. Antidepresanlar

Antidepresanların tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların önemli bir bölümü selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) odaklanmıştır. Majör depresif bozukluğu bulunan hastaları değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde SSRI tedavisi sonrasında T4, serbest T4 ve T3 düzeylerinde küçük azalmalar saptanırken, TSH düzeyinde anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir (Caye ve ark., 2020).

Bu nedenle SSRI tedavisi sırasında tiroid hormon düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin doğrudan klinik tiroid hastalığı olarak yorumlanması uygun değildir. Bununla birlikte depresif belirtiler ile hipotiroidinin halsizlik, bilişsel yavaşlama, kilo değişikliği ve uyku bozukluğu gibi bazı klinik özelliklerinin örtüşebilmesi nedeniyle, açıklanamayan veya yeni gelişen hipotiroidi bulguları bulunan hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

6.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyicilerden tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri en iyi tanımlanmış ajan lityumdur. Lityum tiroid hormon sisteminin farklı basamaklarını etkileyebilmekte ve terapötik dozlarda tiroid fonksiyonlarını bozabilmektedir. Lityumun tiroid bezinde hormon sentezi ve salınımını etkileyen mekanizmalar aracılığıyla TSH düzeyinde yükselmeye ve subklinik veya aşikâr hipotiroidiye yol açabileceği gösterilmiştir (Chevalier ve ark., 2024).

Lityum ile ilişkili hipotiroidi riski uzun dönem klinik verilerle de desteklenmektedir. Geniş bir retrospektif çalışmada lityum kullanan hastalarda hipotiroidi gelişme riskinin lityum kullanmayanlara göre yaklaşık iki katın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğu riskinin kadınlarda daha yüksek olduğu ve yüksek lityum konsantrasyonlarının olumsuz endokrin sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shine, McKnight, Leaver ve Geddes, 2015).

Lityum tedavisi guatr gelişimiyle de ilişkilendirilmiştir. Tiroid hormon sentezi ve salınımının baskılanması sonucunda gelişen kompensatuvar TSH artışı tiroid bezinde büyümeye katkıda bulunabilir. Buna karşılık hipertiroidi ve tirotoksikoz lityum tedavisi sırasında hipotiroidiye göre çok daha nadir görülmektedir. Uzun dönem verilerde lityum kullanımı ile hipotiroidi arasındaki ilişki belirgin olarak

gösterilirken, hipertiroidi açısından anlamlı bir risk artışı gösterilememiştir (Shine ve ark., 2015).

Lityum başlanması planlanan hastalarda tedavi öncesinde tiroid fonksiyonlarının bilinmesi ve tedavi süresince düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bununla birlikte lityum tedavisi sırasında hipotiroidi gelişmesi her durumda lityumun kesilmesini gerektirmez. Lityum tedavisinin psikiyatrik açıdan gerekli olduğu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu uygun şekilde tedavi edilerek lityum kullanımına devam edilebilir.

7. Su-Elektrolit Dengesi Bozuklukları

Bu grupta en sık dikkat çeken sorun hiponatremi olup, özellikle uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH) ile ilişkilidir. Bunun yanında lityumun böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini bozması sonucunda poliüri, polidipsi ve nefrojenik diabetes insipidus gelişebilir. Bu bozukluklar hafif ve asemptomatik laboratuvar değişikliklerinden ciddi nörolojik bulgulara veya belirgin sıvı kaybına kadar değişen klinik tablolarla ortaya çıkabilir (Pinkhasov ve ark., 2021).

7.1. Antipsikotikler

Antipsikotik kullanımı hiponatremi ve SIADH ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte antipsikotik kullanan hastalarda hiponatreminin etiyolojisi her zaman doğrudan ilaç etkisiyle açıklanamaz. Psikiyatrik hastalığa eşlik edebilen aşırı su tüketimi, diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı ve hastaya ait ek risk faktörleri de serum sodyum düzeyindeki azalmaya katkıda bulunabilir. Bu nedenle antipsikotik tedavi sırasında hiponatremi saptandığında ilaç ilişkisi değerlendirilirken diğer olası nedenlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Antipsikotik ilişkili SIADH'nin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin antidiüretik hormon salınımı üzerindeki etkilerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Klinik tablo hiponatreminin derecesi ve gelişme hızına bağlıdır. Hafif olgularda bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi veya konsantrasyon güçlüğü gibi özgül olmayan belirtiler görülebilirken, ağır veya hızlı gelişen hiponatremide konfüzyon, nöbet ve bilinç bozukluğu gibi ciddi nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (Pinkhasov ve ark., 2021).

7.2. Antidepresanlar

Antidepresanlara bağlı hiponatremi özellikle SSRI ve SNRI grubu ilaçlarla ilişkilendirilen önemli bir yan etkidir. Bu ilaçların antidiüretik hormon salınımını veya etkisini artırarak SIADH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde hem SSRI hem de SNRI kullanımının hiponatremi riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiş; riskin SNRI kullananlarda bir miktar daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (Li, Du ve Wu, 2025). Antidepresan ilişkili hiponatremi açısından

risk tüm hastalarda aynı değildir. İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, başlangıçta düşük serum sodyum düzeyi, daha önce hiponatremi öyküsü ve hiponatremiye neden olabilecek diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı riski artırabilir.

7.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler arasında su-elektrolit dengesi açısından farklı mekanizmalarla klinik sorunlara yol açabilen ilaçlar bulunmaktadır. Karbamazepin ve özellikle okskarbazepin hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda serum sodyum düzeyindeki azalma açısından dikkatli olunmalı; özellikle ileri yaşta veya eş zamanlı olarak hiponatremi riskini artıran ilaçların kullanıldığı hastalarda serum sodyum düzeyi yakından izlenmelidir (Pinkhasov ve ark., 2021).

Lityum ise böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini bozarak nefrojenik diabetes insipidusa yol açabilir. Bunun sonucunda poliüri ve polidipsi gelişebilir; renal serbest su kaybının yeterli sıvı alımıyla karşılanamadığı durumlarda hipernatremi ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun süreli lityum tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının yanı sıra sıvı-elektrolit dengesi de klinik izlemin önemli bir parçasıdır (Schoot ve ark., 2020).

8. Kemik Metabolizması ve Osteoporoz Riski

Psikiyatrik hastalığı bulunan bireylerde kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artış çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu ilişkinin ortaya çıkmasında psikiyatrik hastalığın kendisi, fiziksel aktivite düzeyinin azalması, beslenme özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, D vitamini yetersizliği ve düşme riskini artıran faktörlerin yanı sıra kullanılan psikiyatrik ilaçlar da rol oynayabilir. Bu nedenle psikiyatrik ilaçlarla kemik sağlığı arasındaki ilişki değerlendirilirken hem doğrudan farmakolojik etkilerin hem de hastaya ait diğer osteoporoz risk faktörlerinin dikkate alınması gerekmektedir.

8.1. Antipsikotikler

Uzun süreli antipsikotik kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışla ilişkili olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Güncel bir kapsamlı derlemede uzun süreli antipsikotik kullanan hastalarda lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunda azalma bildiren çalışmalar olduğu ve uzun süreli antipsikotik maruziyetinin kemik kırılabilirliği açısından dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Mercurio ve ark., 2024).

Antipsikotiklerin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin olası mekanizmalarından biri hiperprolaktinemi'dir. Uzun süreli prolaktin yüksekliği hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın baskılanmasına, östrojen ve testosteron düzeylerinde azalmaya ve sonuçta kemik kaybına katkıda bulunabilir (Andrade, 2023).

8.2. Antidepresanlar

Antidepresanlar arasında özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kemik sağlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde yeni kuşak antidepresan kullanımı kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kalça kırığı riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. On dört çalışmadan 1,4 milyondan fazla katılımcının değerlendirildiği bu analizde antidepresan kullananlarda incelenen kemik bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu ve kalça kırığı riskinin kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hu, Xie, Wu ve Chen, 2024). SSRI kullanımı ile kemik sağlığı arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Serotonerjik sinyalizasyonun osteoblast ve osteoklast fonksiyonları üzerindeki etkilerinin kemik yeniden yapılanmasını etkileyebileceği düşünülmektedir.

8.3. Duygudurum Düzenleyiciler

Valproat ve karbamazepin gibi antikonvülzan özellikli duygudurum düzenleyicilerin uzun süreli kullanımı kemik metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu ilaçların D vitamini metabolizması, kemik döngüsü ve mineral homeostazı üzerindeki etkilerinin kemik mineral yoğunluğunda azalmaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte psikiyatrik hastalarda bu ajanlara ilişkin kemik sağlığı verileri antipsikotik ve SSRI'lara kıyasla daha sınırlıdır (Fan ve ark., 2019).

Lityumun kemik metabolizması üzerindeki etkileri ise diğer duygudurum düzenleyicilerden farklıdır. Lityumun paratiroid hormon ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri kemik sağlığı açısından önem taşımakla birlikte, lityum kullanımının doğrudan osteoporoz riskini artırdığına ilişkin veriler tutarlı değildir. Bu nedenle lityum kullanan hastalarda kemik sağlığı değerlendirilirken yalnızca ilacın kendisine odaklanılmamalı; hiperparatiroidi ve hiperkalsemi gibi eşlik edebilecek endokrin değişiklikler de göz önünde bulundurulmalıdır (Vandermeulen, Van Melkebeke ve Sienaert, 2024).

9. Diğer Endokrin Etkiler

Psikiyatrik ilaçların daha önce ele alınan metabolik ve endokrin etkilerinin yanı sıra paratiroid fonksiyonları, kalsiyum homeostazı ve üreme sistemi üzerinde de klinik açıdan önemli etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler özellikle uzun süreli tedavi sırasında önem kazanmakta olup kullanılan ilaca özgü mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Bu kapsamda lityumun paratiroid ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri ile valproatın kadın üreme sistemi üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir.

9.1. Lityum, Hiperparatiroidi ve Hiperkalsemi

Lityum tedavisi kalsiyum homeostazında bozulma, hiperkalsemi ve hiperparatiroidi gelişimiyle ilişkilidir. Lityumun paratiroid bezindeki kalsiyuma duyarlı reseptörlerin işlevini etkileyerek paratiroid hormon sekresyonunun baskılanması için gereken serum kalsiyum düzeyini yükselttiği düşünülmektedir. Uzun süreli lityum maruziyeti sonucunda paratiroid bezlerinde hiperplazi veya adenom gelişimi de görülebilir (Vandermeulen ve ark., 2024).

Lityum ilişkili hiperparatiroidiyi değerlendiren 2026 tarihli sistematik bir derlemede, lityum kullanan hastalarda hiperkalsemi sıklığı %7,2, doğrulanmış hiperparatiroidi sıklığı ise %4,8 olarak bildirilmiştir (Alidousti Shahraki, Meehan, Wallin ve Daskalakis, 2026).

Lityum kullanan bir hastada hiperkalsemi saptandığında serum paratiroid hormon düzeyinin değerlendirilmesi ve hiperparatiroidinin diğer nedenlerinin de göz önünde bulundurulması önemlidir. Hafif hiperkalsemi asemptomatik olabilmekle birlikte uzun süreli hiperparatiroidi böbrek ve kemik sağlığı açısından klinik sonuçlara yol açabilir.

9.2. Valproat ve Polikistik Over Sendromu

Valproat kullanımının özellikle üreme çağındaki kadınlarda adet düzensizliği, hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu (PKOS) gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Antikonvülzan özellikli duygudurum düzenleyicilerini karşılaştıran bir sistematik derleme ve meta-analizde bu ilaçları kullanan kadınlarda PKOS olasılığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve değerlendirilen ajanlar arasında en yüksek riskin valproat ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Guo ve ark., 2023).

Valproat ile üreme sistemi bozuklukları arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte hiperandrojenizm, kilo artışı ve insülin direnci gibi metabolik değişikliklerin sürece katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Valproat kullanan kadınlarda yeni gelişen oligomenore veya amenore, hirsutizm, akne veya diğer hiperandrojenizm bulgularının ortaya çıkması durumunda PKOS açısından klinik değerlendirme yapılması uygun olacaktır.

10. Metabolik ve Endokrin Yan Etkilerin İzlemi ve Yönetimi

Psikiyatrik ilaçlara bağlı metabolik ve endokrin yan etkilerin erken dönemde tanınması, uzun dönem komplikasyonların azaltılması ve psikiyatrik tedavinin güvenli biçimde sürdürülebilmesi açısından önemlidir. İzlem planı kullanılan ilacın yan etki profili, tedavi süresi, eş zamanlı ilaç kullanımı ve hastaya ait kardiyometabolik ve endokrin risk faktörleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Özellikle antipsikotik ve lityum tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi değerlendirme ve düzenli izlem önem taşımaktadır.

10.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Metabolik yan etki potansiyeli bulunan antipsikotiklerin başlanması öncesinde; hastanın obezite, diabetes mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık açısından kişisel ve ailesel risk faktörleri değerlendirilmeli, ayrıca vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ), kan basıncı, glisemik durum ve lipid profili belirlenmelidir (DeJongh, 2021).

Laboratuvar değerlendirmesi kullanılan ilaca göre genişletilmelidir. Lityum başlanması planlanan hastalarda böbrek ve tiroid fonksiyonları ile serum kalsiyum düzeyi tedavi öncesinde değerlendirilmelidir. Hiponatremi açısından yüksek risk taşıyan ve SSRI, SNRI, karbamazepin veya okskarbazepin gibi ilaçların başlanması planlanan hastalarda başlangıç serum sodyum düzeyinin bilinmesi yararlı olabilir. Prolaktin değerlendirmesi ise kullanılan antipsikotikğin prolaktin üzerindeki etkisi, hastanın başlangıçtaki klinik özellikleri ve hiperprolaktinemiye düşündüren semptomların varlığı dikkate alınarak planlanmalıdır.

10.2. Tedavi Sırasında Metabolik İzlem

Antipsikotik tedavinin başlangıcından sonraki ilk aylar metabolik değişikliklerin erken saptanması açısından önemlidir. Önerilen metabolik izlem şemalarından birinde vücut ağırlığı ve BKİ'nin başlangıçta, 4., 8. ve 12. haftalarda, ardından 6. ayda ve yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Açlık plazma glukozu veya HbA1c, lipid profili ve kan basıncı ise başlangıçta, 12. haftada, 6. ayda ve sonrasında yıllık olarak değerlendirilebilir. Kullanılan antipsikotikğin değiştirilmesi veya hastanın metabolik riskinde belirgin değişiklik olması durumunda izlem yeniden planlanmalıdır. Tedavinin erken döneminde glisemik değişikliklerin değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu daha duyarlı olabilirken, uzun dönem glisemik izlemede HbA1c kullanılabilir. İzlem sırasında prediyabet, diabetes mellitus, hipertansiyon veya dislipidemi saptanması durumunda hastanın toplam kardiyometabolik riski değerlendirilerek uygun yaşam tarzı ve farmakolojik tedavi yaklaşımları planlanmalıdır (DeJongh, 2021).

10.3. İlaça Özgü Endokrin ve Elektrolit İzlemi

Lityum kullanan hastalarda böbrek ve tiroid fonksiyonları ile serum kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Tedavi öncesi değerlendirmeden sonra stabil hastalarda bu parametrelerin en az altı ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Böbrek veya tiroid fonksiyonlarında bozulma, serum kalsiyumunda yükselme veya ilgili klinik belirtilerin gelişmesi durumunda kontroller daha sık yapılmalıdır. Serum lityum düzeylerinin izlemi ise tedavinin başlangıcı, doz değişiklikleri, tedavi süresi ve hastaya ait toksisite risk faktörlerine göre ayrıca planlanmalıdır.

Hiponatremi açısından risk taşıyan psikiyatrik ilaçların kullanımında serum sodyum izlemi hastanın bireysel riskine göre planlanmalıdır. İleri yaş, kadın

cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, daha önce hiponatremi öyküsü ve hiponatremiye neden olabilecek diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı riski artırmaktadır. Psikiyatrik ilaç ilişkili SIADH özellikle yeni bir ilacın başlanması veya belirgin doz artışını izleyen ilk 2–4 hafta içerisinde ortaya çıkabildiğinden, yüksek riskli hastalarda bu dönemde serum sodyumunun değerlendirilmesi önem taşımaktadır (Pinkhasov ve ark., 2021).

Antipsikotik tedavisi sırasında amenore, galaktore, infertilite veya cinsel işlev bozukluğu gibi hiperprolaktinemiye düşündürülen klinik bulgular geliştiğinde serum prolaktin düzeyi değerlendirilmelidir. Gebelik, primer hipotiroidi, böbrek yetmezliği ile hipofiz veya hipotalamik patolojiler gibi alternatif nedenler ayrıncı tanıda mutlaka dışlanmalıdır (Melmed ve ark., 2011). Klinik önemi yalnızca laboratuvar değerine değil, hastanın semptomlarına ve uzun dönem komplikasyon riskine göre belirlenen bu tabloda; psikiyatrik stabilite korunarak aripiprazol eklenmesi veya prolaktin etkisi düşük bir antipsikotiğe geçilmesi gibi stratejiler ilgili uzmanla iş birliği içinde planlanmalıdır. Psikiyatrik ilaç kullanan hastalarda tedavi öncesi değerlendirme ile tedavi sürecindeki temel metabolik ve endokrin izlem parametreleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Psikiyatrik ilaç kullanan hastalarda temel metabolik ve endokrin izlem yaklaşımı

Parametre	Tedavi öncesi	Erken dönem	Uzun dönem
Vücut ağırlığı/BKİ	Antipsikotiklerde değerlendir	4., 8. ve 12. hafta	6. ay ve yıllık
Kan basıncı	Değerlendir	Yaklaşık 12. hafta	6. ay ve yıllık
Açlık glukozu/HbA1c	Değerlendir	Yaklaşık 12. hafta	6. ay ve yıllık
Lipid profili	Değerlendir	Yaklaşık 12. hafta	6. ay ve yıllık
TSH	Lityum öncesi	Klinik gerekliliğe göre	En az 6 ayda bir
Böbrek fonksiyonları/eGFR	Lityum öncesi	Klinik gerekliliğe göre	En az 6 ayda bir
Serum kalsiyum	Lityum öncesi	Klinik gerekliliğe göre	En az 6 ayda bir
Serum sodyum	Riskli hastalarda değerlendir	Özellikle ilaç başlangıcı veya doz artışı sonrası	Klinik risk durumuna göre
Prolaktin	İlaca ve klinik duruma göre	Semptom gelişirse	İlaca ve klinik duruma göre

10.4. Yan Etki Geliştiğinde Yönetim

Metabolik veya endokrin yan etki gelişmesi psikiyatrik ilacın direkt olarak kesilmesini gerektirmez. Yönetim kararı yan etkinin şiddeti, kullanılan ilacın psikiyatrik etkinliği, alternatif tedavi seçenekleri ve hastanın genel tıbbi durumu birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Bu yaklaşım özellikle psikiyatrik açıdan stabil olan ve mevcut tedaviden belirgin yarar gören hastalarda önem taşımaktadır.

Kilo artışı ve diğer kardiyometabolik bozuklukların yönetiminde beslenme düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve davranışsal yaşam tarzı girişimleri temel yaklaşımın bir parçasıdır. Klinik olarak anlamlı kilo artışı gelişen hastalarda metabolik açıdan daha uygun bir psikiyatrik ilaca geçiş seçeneği değerlendirilebilir. Antipsikotik ilişkili kilo artışının farmakolojik yönetiminde en fazla kanıt bulunan ajan metformindir. Güncel sistematik derleme ve meta-analizler metforminin antipsikotik ilişkili kilo artışının azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (McIntyre ve ark., 2024).

Lityuma bağlı hipotiroidi gelişmesi tek başına lityumun kesilmesini gerektirmez; lityumun psikiyatrik açıdan gerekli olduğu hastalarda uygun tiroid hormon replasmanı ile tedavi sürdürülebilir. Antipsikotik ilişkili semptomatik hiperprolaktinemiye doz azaltılması, prolaktin üzerindeki etkisi daha düşük bir antipsikotik geçilmesi veya uygun hastalarda aripiprazol eklenmesi gibi seçenekler psikiyatri ile birlikte değerlendirilebilir.

İlaç ilişkili SIADH ve hiponatreminin yönetimi serum sodyum düzeyi, semptomların varlığı ve hiponatreminin gelişme hızına göre belirlenmelidir. Orta-ağır veya semptomatik hiponatremide sorumlu ilacın kesilmesi ve uygun tıbbi değerlendirme ön planda iken, daha hafif ve asemptomatik olgularda doz azaltılması, alternatif ilaç seçimi ve yakın serum sodyum izlemi düşünülebilir (Pinkhasov ve ark., 2021).

11. Sonuç

Psikiyatrik ilaçlara bağlı metabolik ve endokrin yan etkilerin yönetiminde temel yaklaşım; tedavinin psikiyatrik etkinliğini korurken uzun dönem fiziksel sağlık üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirmektir. Bu doğrultuda, özellikle kompleks olgularda psikiyatri ile iç hastalıkları, endokrinoloji veya nefroloji uzmanları arasında multidisipliner bir iş birliğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır.

En önemli noktalardan biri, metabolik ve endokrin değişikliklerin belirgin semptomlar ortaya çıkmadan önce saptanabilmesidir. Tedavi öncesi vücut ağırlığı, glisemik durum ve lipid profili gibi temel metabolik parametrelerin bilinmesi; tedavi sürecinde ise kullanılan ilaca göre tiroid fonksiyonları, böbrek fonksiyonları, serum sodyumu, kalsiyum ve gerektiğinde prolaktin gibi

parametrelerin değerlendirilmesi, gelişebilecek komplikasyonların erken tanınmasına olanak sağlar.

Metabolik ve endokrin değişikliklerin ortaya çıkması, etkili bir psikiyatrik tedaviden zorunlu olarak vazgeçilmesi anlamına gelmemelidir. Yaşam tarzı düzenlemeleri, gelişen metabolik veya endokrin bozukluğun uygun şekilde tedavi edilmesi ve gerekli durumlarda psikiyatrik tedavinin yeniden düzenlenmesi çoğu hastada tedavinin güvenli biçimde sürdürülmesine olanak sağlayabilir. Bu nedenle psikiyatrik ilaç kullanan hastaların izlemi, psikiyatrik etkinlik ile metabolik ve endokrin güvenlilik arasındaki dengenin korunmasına dayanmalıdır.

Kaynaklar

- Akinola, P. S., Tardif, I., & Leclerc, J. (2023). Antipsychotic-induced metabolic syndrome: A review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 21(6), 294–305. doi:10.1089/met.2023.0003
- Alidousti Shahraki, R., Meehan, A. D., Wallin, G., & Daskalakis, K. (2026). Lithium-associated hyperparathyroidism: A systematic review of prevalence and surgical outcomes. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 411(1), 216. doi:10.1007/s00423-026-04200-5
- Andrade, C. (2023). Prolactin-raising and prolactin-sparing antipsychotic drugs and the risk of fracture and fragility fracture in patients with schizophrenia, dementia, and other disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 84(1), 23f14790. doi:10.4088/JCP.23f14790
- Bae, H., Lee, J. H., Je, S., Lee, S.-H., & Choi, H. (2024). Diabetic ketoacidosis associated with second generation antipsychotics: A case study and review of literature. *Psychiatry Investigation*, 21(2), 111–122. doi:10.30773/pi.2023.0301
- Bernardo, M., Rico-Villademoros, F., García-Rizo, C., Rojo, R., & Gómez-Huelgas, R. (2021). Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: A systematic review of population-based studies. *Advances in Therapy*, 38(5), 2491–2512. doi:10.1007/s12325-021-01689-8
- Bhuvaneswar, C. G., Baldessarini, R. J., Harsh, V. L., & Alpert, J. E. (2009). Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: Selective clinical review. *CNS Drugs*, 23(12), 1003–1021. doi:10.2165/11530020-000000000-00000
- Burschinski, A., Schneider-Thoma, J., Chiocchia, V., Schestag, K., Wang, D., Sifakis, S., ... Leucht, S. (2023). Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 22(1), 116–128. doi:10.1002/wps.21036
- Caye, A., Pilz, L. K., Maia, A. L., Hidalgo, M. P., Furukawa, T. A., & Kieling, C. (2020). The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the thyroid function among patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 33, 139–145. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.01.011
- Chevalier, N., Guillou, P., Viguié, C., Fini, J.-B., Sachs, L. M., Michel-Caillet, C., & Mhaouty-Kodja, S. (2024). Lithium and endocrine disruption: A concern for human health? *Environment International*, 190, 108861. doi:10.1016/j.envint.2024.108861

- Coker, F., & Taylor, D. (2010). Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 24(7), 563–574. doi:10.2165/11533140-000000000-00000
- DeJongh, B. M. (2021). Clinical pearls for the monitoring and treatment of antipsychotic induced metabolic syndrome. *Mental Health Clinician*, 11(6), 311–319. doi:10.9740/mhc.2021.11.311
- Fan, D., Miao, J., Fan, X., Wang, Q., & Sun, M. (2019). Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. *Seizure*, 73, 56–63. doi:10.1016/j.seizure.2019.10.017
- Gomes-da-Costa, S., Marx, W., Corponi, F., Anmella, G., Murru, A., Pons-Cabrera, M. T., ... Pacchiarotti, I. (2022). Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 134, 104266. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011
- Guo, J., Liu, Y., Kong, L., Sun, Y., Lu, Z., Lu, T., ... Yue, W. (2023). Comparison of the probability of four anticonvulsant mood stabilizers to facilitate polycystic ovary syndrome in women with epilepsies or bipolar disorder—A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1128011. doi:10.3389/fpsyt.2023.1128011
- Hu, J., Xie, K., Wu, S., & Chen, Y. (2024). Osteoporosis and fracture risk associated with novel antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 52(3), 334–346. doi:10.62641/aep.v52i3.1560
- Khodoruth, M. A. S., Abdo, A. K. A. A., & Ouanes, S. (2022). Quetiapine-induced thyroid dysfunction: A systematic review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 62(1), 20–35. doi:10.1002/jcph.1960
- Kong, L., Wang, H., Yan, N., Xu, C., Chen, Y., Zeng, Y., ... Hu, S. (2024). Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: A network meta-analysis of randomised-controlled trials. *eClinicalMedicine*, 71, 102581. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102581
- Li, Y., Du, X., & Wu, H. (2025). The risk of hyponatremia induced by SSRIs and SNRIs antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26(1), 144. doi:10.1186/s40360-025-00977-1
- Lin, X., Siafis, S., Tian, J., Wu, H., Qin, M., Correll, C. U., ... Leucht, S. (2025). Antipsychotic-related prolactin changes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *CNS Drugs*, 39(10), 937–947. doi:10.1007/s40263-025-01218-z
- McIntyre, R. S., Kwan, A. T. H., Rosenblatt, J. D., Teopiz, K. M., & Mansur, R. B. (2024). Psychotropic drug-related weight gain and its treatment. *American Journal of Psychiatry*, 181(1), 26–38. doi:10.1176/appi.ajp.20230922

- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. H. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273–288. doi:10.1210/jc.2010-1692
- Mercurio, M., Spina, G., Galasso, O., Gasparini, G., Segura-Garcia, C., De Fazio, P., & de Filippis, R. (2024). The association between antipsychotics and bone fragility: An updated comprehensive review. *Diagnostics*, 14(23), 2745. doi:10.3390/diagnostics14232745
- Pacchiarotti, I., Murru, A., Kotzalidis, G. D., Bonnin, C. M., Mazzarini, L., Colom, F., ... Carvalho, A. F. (2015). Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: Systematic review of a neglected issue in clinical practice. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1045–1059. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.007
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., ... Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(1), 64–77. doi:10.1016/S2215-0366(19)30416-X
- Pinkhasov, A., Xiong, G., Bourgeois, J. A., Heinrich, T. W., Huang, H., Coriolan, S., ... Fiedorowicz, J. G. (2021). Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications: An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *Journal of Psychosomatic Research*, 151, 110654. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110654
- Scheen, A. J. (2023). Metabolic disorders induced by psychotropic drugs. *Annales d'Endocrinologie*, 84(3), 357–363. doi:10.1016/j.ando.2023.03.006
- Schoot, T. S., Molmans, T. H. J., Grootens, K. P., & Kerckhoffs, A. P. M. (2020). Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *European Neuropsychopharmacology*, 31, 16–32. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.11.006
- Sepúlveda-Lizcano, L., Arenas-Villamizar, V. V., Jaimes-Duarte, E. B., García-Pacheco, H., Paredes, C. S., Bermúdez, V., & Rivera-Porras, D. (2023). Metabolic adverse effects of psychotropic drug therapy: A systematic review. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 13(8), 1505–1520. doi:10.3390/ejihpe13080110
- Shine, B., McKnight, R. F., Leaver, L., & Geddes, J. R. (2015). Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: A retrospective analysis

- of laboratory data. *The Lancet*, 386(9992), 461–468. doi:10.1016/S0140-6736(14)61842-0
- Smith, E. C. C., Agarwal, S. M., Panganiban, K. J., Maksyutynska, K., Monteiro, J., Lee, J., ... Freyberg, Z. (2025). Antipsychotic drugs and dysregulated glucose homeostasis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 82(10), 977–991. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.2240
- Vandermeulen, L., Van Melkebeke, L., & Sienaert, P. (2024). Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 25(8), 417–429. doi:10.1080/15622975.2024.2393373
- Wang, Y., Liu, D., Li, X., Liu, Y., & Wu, Y. (2021). Antidepressants use and the risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 287, 41–53. doi:10.1016/j.jad.2021.03.023

BÖLÜM 3

İmmun Trombositopenik Purpurada Kortikosteroid Kullanımı

Atakan Tekinalp¹

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, ORCID: 0000-0001-7937-4045

1. GİRİŞ

İmmün trombositopenik purpura (ITP), periferik trombosit sayısının düşüklüğü ile seyreden edinsel, otoimmün bir tablodur. Patogeneizde antitrombosit antikorlarının (çoğunlukla IgG) GPIIb/IIIa ve GPIb/IX gibi yüzey glikoproteinlerine bağlanması sonucu dalak başta olmak üzere retiküloendotelial sistemde fagositoz artışı ve buna eşlik eden megakaryosit baskılanması temel mekanizmalardır (1,2).

Klinik spektrum asemptomatik olgulardan cilt-mukozal kanamalara ve nadiren majör kanamalara kadar genişler; kanama riski trombosit sayısı ile ilişkili olmakla birlikte yaş, komorbiditeler ve antitrombosit/antikoagülan kullanımı gibi faktörlerden de etkilenir (1). ITP insidansı erişkinde yaklaşık 3–4/100.000/yıl düzeyindedir ve yaşla artış gösterir (3). Tedavinin amacı trombosit sayısını “normalleştirmekten” ziyade klinik kanama riskini azaltmak ve yaşam kalitesini korumaktır; bu nedenle karar bireyselleştirilmelidir. Kortikosteroidler, hızlı yanıt, erişilebilirlik ve maliyet etkinlikleri nedeniyle birinci basamak tedavinin belkemiğini oluşturmaya devam etmektedir (4,5).

2. TEDAVİ GEREKLİLİĞİ

Tedavi başlama kararı trombosit sayısı, kanama fenotipi ve hasta-öзгü riskler üzerinden verilir. ASH 2019 erişkin kılavuzuna göre $PLT < 30 \times 10^9/L$ olan, asemptomatik veya yalnız minör mukokütanöz kanaması bulunan olgularda 1. basamakta kortikosteroid başlanması önerilir; $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ ve minimal kanaması olan seçilmiş hastalarda ise yakın izlem tercih edilebilir (4). Güncellenmiş Uluslararası Konsensus Raporu (2019), komorbiditeler, ileri yaş, yaklaşan girişimler ve antitrombotik kullanımı gibi durumlarda daha yüksek trombosit düzeylerinde dahi tedavinin uygun olabileceğini vurgular (5).

Özetle tedavi endikasyonu yalnız sayıya değil, kanama riski ve hastanın klinik bağlamına göre belirlenmelidir; bu çerçevede kortikosteroidler çoğu erişkin ITP hastasında 1. basamakta rasyonel seçenektir (4,5).

3. KORTİKOSTEROİDLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Kortikosteroidler, 1950’li yıllardan itibaren erişkin immün trombositopenik purpura (ITP) tedavisinde ilk basamakta yer alan ve en sık başvuru alan ajanlardır (6). Bu ajanlar, immün aracılı trombosit yıkımını baskılayarak trombosit sayısında hızlı artış sağlar. Etkilerinin temelinde hem hücre aracılı hem de humoral immün yanıtın düzenlenmesi yer alır (7). Prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon gibi preparatlar, glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu modifiye eder; bu sayede antienflamatuvar, immünsüpresif ve antiproliferatif etkiler ortaya çıkar (8). Steroidler, T yardımcı hücrelerin aktivasyonunu ve sitokin salınımını (IL-2, IFN- γ) baskılar; aynı zamanda B hücre aracılı otoantikör üretimini azaltır (9). Monosit ve makrofajlarda Fc- γ reseptör ekspresyonunu düşürmeleri, trombositlere karşı antikör aracılı fagositozun azalmasını sağlar (10).

Bununla birlikte, yüksek doz deksametazon (HD-DXM) gibi kısa süreli yoğun uygulamalarda immün sistemin yeniden dengelendiğine dair veriler mevcuttur. HD-DXM tedavisinin, Th1/Th22 hücre dağılımını normalize ettiği, IL-22 düzeylerini düzenlediği ve CD5⁺ B hücrelerinden IL-10 salınımını artırdığı gösterilmiştir (11). Bu mekanizmalar, kortikosteroidlerin yalnızca immün baskılama değil, aynı zamanda immün modülasyon etkisiyle de trombosit üretim ve yıkım dengesi üzerinde rol oynadığını göstermektedir (12).

Farmakokinetik olarak prednizon/prednizolon orta etkili steroidlerdir; yarı ömürleri 12-36 saat olup uzun süreli tedavilere uygundur. Deksa-metazon ise yüksek potansiyelli ve uzun yarı ömürlü bir glukokortikoiddir (36-72 saat), mineralokortikoid aktivitesi düşüktür, bu nedenle ödem ve hipertansiyon gibi yan etkiler daha nadirdir (13). Metilprednizolon farmakolojik olarak prednizolonun metillenmiş türevidir; intravenöz kullanımı sayesinde hızlı etki başlar ve genellikle akut kanama riski yüksek hastalarda tercih edilir (14).

Klinik çalışmalarda kortikosteroidlerin başlıca etkisi, tedavinin ilk haftasında trombosit sayısının artmasıdır. Yanıt oranları prednizon/prednizolon için %50–80, yüksek doz deksametazon için %70–90 arasında bildirilmiştir (15). Bununla birlikte uzun dönem sürdürülebilir yanıt oranı genellikle %30–50 düzeyindedir (16). Bu nedenle steroid tedavisi, çoğu olguda remisyonun kalıcılığından ziyade hızlı kontrol amacıyla uygulanır ve sonraki basamaklara geçiş için bir “köprü tedavi” olarak değerlendirilir (17).

4. KORTİKOSTEROİD TEDAVİ ŞEMALARI VE KARŞILAŞTIRMALAR

4.1. Başlıca rejimler ve dozlama

Erişkin ITP’de pratikte kullanılan birinci basamak kortikosteroid seçenekleri tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1: Erişkin ITP’de birinci basamak kortikosteroid seçenekleri (6,14–19)			
Kortikosteroid seçeneği	Doz	Süre-Uygulama	Not
Prednizon/ Prednizolon	0,5–1 (–2) mg/kg/gün	Genellikle 2–4 hafta; ardından kademeli doz azaltımı	Standart oral kortikosteroid yaklaşımı
Yüksek doz deksametazon	40 mg/gün	4 gün; tek kür veya 2–3 haftada bir tekrarlayan kurlar (çoğunlukla 3–4 kür)	Hızlı yanıt elde etmek amacıyla tercih edilebilir
Pulse metilprednizolon	20–30 mg/kg/gün	3 gün	Akut kanama riski veya hızlı trombosit artışı gereksiniminde, çoğu zaman oral prednizolon idamesi ile birlikte kullanılır

4.2. Erken yanıt ve sürdürülebilirlik

Steroidlerin temel klinik etkisi ilk hafta içinde trombosit artışı sağlamaktır. Başlangıç yanıt oranları PDN için %50–80, HD-DXM için %70–90 aralığında bildirilmiştir (15,16). HD-DXM protokolleri ile 10–14. günlerde daha hızlı ve daha yüksek yanıt görülmesi; PDN ile ise yanıt elde edilirse daha uzun süre korunabilmesi literatürde tekrarlayan bulgulardır (6,16,17). Uzun dönem sürdürülebilir yanıt genel olarak iki rejimde de %30–50 bandındadır; bu nedenle steroidler çoğu vakada sonraki basamaklara köprü işlevi görür (15–17).

4.3. Prednizon/prednizolon ve HD-DXM karşılaştırmaları

Çeşitli karşılaştırmalı çalışmalar, 14. gün civarında HD-DXM'nin genel ve tam yanıtı artırdığını; 6–12. ayda ise iki yaklaşım arasında kalıcı yanıt farkının sınırlı olduğunu göstermiştir (6,16,17). Klinik pratikte bu bulgular, ağır kanama riski veya hızlı yükseliş gereksiniminde kısa, yoğun HD-DXM kurlarının tercih edilebileceğini; daha yavaş ama bazı olgularda daha kalıcı yanıt beklendiğinde PDN'nin makul seçenek olduğunu düşündürmektedir (15–17).

4.4. Tolerabilite ve güvenlik

Steroid ilişkili advers etkiler (hiperglisemi, hipertansiyon, uyku-bozukluğu/duygu durum değişiklikleri, kilo artışı/kushingoid görünüm, osteoporoz, enfeksiyon eğilimi) tüm rejimlerde dikkatle izlenmelidir (13,16). HD-DXM, kısa uygulama süresi ve düşük mineralokortikoid aktivitesi nedeniyle pratikte daha düşük kümülatif toksisite ile ilişkilidir; PDN'de ise özellikle uzamış kullanımda metabolik ve iskelet sistemi yan etkileri daha belirgindir (13,16,17). Pulse MP hızlı yükseliş avantajı sağlasa da sıklıkla oral idame gerektirir ve geçici glisemik dalgalanma, sıvı retansiyonu gibi akut etkiler görülebilir (14,18,19).

4.5. Rejim seçimi için pratik yaklaşım

Hızlı trombosit artışı kritikse (örn. belirgin mukozal kanama, yaklaşan invaziv girişim): HD-DXM kısa kurlar ilk seçenek olarak düşünülebilir; hastanın komorbiditelerine göre PDN ile köprü/idrara devam planlanır (6,15–17).

Metabolik yükün en aza indirilmesi istenen ancak aciliyetin görece düşük olduğu olgularda PDN 0,5–1 mg/kg, 2–4 hafta süre verilip hızlı ama güvenli bir doz azaltma şeması; şeması uygulanır. Yanıtsızlık durumunda diğer tedavilere geçiş önerilir (16).

Çok hızlı yükseliş gereken ve intravenöz yolun avantajlı olduğu durumlarda kısa süreli pulse MP, ardından oral idame tedavi düşünülebilir (14,18,19). Komorbid hastalarda ya da 60 yaş üstünde yan etki riski nedeniyle daha kısa ve düşük kümülatif steroid maruziyeti hedeflenmelidir (13,16).

4.6. Mekanistik farklılıkların klinik yansımaları

HD-DXM ile bildirilen Th alt kümeleri düzenlenmesi, IL-22/IL-10 ekseninde immün modülasyon ve monosit/makrofajlarda Fc- γ reseptör etkileri, erken yanıt hızındaki üstünlüğü açıklayabilir (11,12,16). Buna karşılık PDN'nin orta-uzun

etkili farmakokinetiği, yanıt sağlanan olgularda doz azaltılarak sürdürmeye elverişlidir ancak kümülatif toksisite riski yüksektir (13,16,17).

5. KORTİKOSTEROİDLERİN YAN ETKİLERİ

Kortikosteroidler, ITP tedavisinde hızlı trombosit artışı sağlayan etkili ajanlar olmakla birlikte, doz ve tedavi süresine bağlı olarak çok sayıda advers etkiyle ilişkilidir. En sık bildirilen yan etkiler arasında hiperglisemi, hipertansiyon, kilo artışı, uykusuzluk, duygudurum değişiklikleri, akneiform döküntüler, osteopeni/osteoporoz ve enfeksiyon eğiliminde artış yer alır (13,16,17). Uzun süreli prednizon/prednizolon kullanımı, özellikle Cushingoid görünüm, kas zayıflığı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi doz bağımlı yan etkilere yol açar (20).

Yüksek doz deksametazon (HD-DXM) rejimleri, kısa süreli uygulama ve düşük mineralokortikoid etkileri sayesinde genellikle daha düşük kümülatif toksisite ile ilişkilidir (21). Bu tedavi yaklaşımı, kısa sürede trombosit artışı sağlarken, hiperglisemi ve enfeksiyon riski gibi yan etkilerin daha sınırlı kalmasına olanak tanır (6,16). Pulse metilprednizolon uygulamaları ise kısa dönemde etkili olmakla birlikte, sıvı retansiyonu, geçici glisemik dalgalanma ve hipokalemi gibi akut etkiler oluşturabilir (18,19,22). Yaşlı ve komorbid hastalarda, kortikosteroid tedavisi sırasında kan basıncı, glukoz düzeyi, elektrolit dengesi ve kemik metabolizmasının düzenli izlenmesi önerilir. Gerektiğinde osteoporoz profilaksisi için kalsiyum ve D vitamini takviyeleri başlanmalı, uzun süreli prednizon kullananlarda proton pompa inhibitörü ile gastrik koruma sağlanmalıdır (23).

6. SONUÇ

Kortikosteroidler, erişkin immün trombositopenik purpura tedavisinde hâlen birinci basamakta yer alan en önemli ilaç grubudur. Tedavi yaklaşımı, trombosit sayısının yükseltilmesinden çok kanama riskinin azaltılması amacına yöneliktir.

Prednizon/prednizolon ve yüksek doz deksametazon protokolleri, benzer uzun dönem etkinliğe sahip olmakla birlikte, HD-DXM'nin erken dönemde daha hızlı trombosit yanıtı ve daha az toksisite profili dikkat çekicidir (6,15–17,21).

Uygun hasta seçimi, tedavi süresinin sınırlandırılması ve yan etki takibinin titizlikle yapılması, tedavi başarısının ana belirleyicileridir. Güncel kılavuzlar (ASH 2019, EHA 2022) tedavinin kişiselleştirilmesini, mümkün olan en kısa sürede düşük kümülatif steroid maruziyetine ulaşılmasını önermektedir (16,23).

Sonuç olarak kortikosteroidler immün modülasyon ve hızlı hematolojik yanıt açısından benzersiz avantajlara sahip olmalarına rağmen, uzun dönem toksisite riskleri nedeniyle dikkatle ve bireyselleştirilmiş doz stratejileriyle kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008. doi:10.1056/NEJMra010501.
2. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2007;44(4 Suppl 5):S3-S11. doi:10.1053/j.seminhematol.2007.11.002.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-180. doi:10.1002/ajh.21616.
4. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.
6. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-1407. doi:10.1182/blood-2006-05-021774.
7. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2007;44(4 Suppl 5):S3-S11. doi:10.1053/j.seminhematol.2007.11.002.
8. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718-722. doi:10.1136/ard.61.8.718.
9. Noronha SA, Sainis KB. Modulation of T-cell activation by glucocorticoids. *Immunology*. 2001;104(3):397-403. doi:10.1046/j.1365-2567.2001.01333.x.
10. Kondo T, et al. Glucocorticoids down-regulate Fc-gamma receptor expression in monocytes and macrophages. *Blood*. 1994;83(8):2171-2178. doi:10.1182/blood.V83.8.2171.2171.
11. Liu XG, et al. High-dose dexamethasone corrects impaired T-cell subsets and regulatory imbalance in ITP. *Blood*. 2007;109(12):5451-5459. doi:10.1182/blood-2006-07-035840.
12. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between observation and treatment. *Blood*. 2012;120(5):960-969. doi:10.1182/blood-2012-03-378232.

13. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98. doi:10.2165/00003088-200544010-00003.
14. Alpdogan O, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1061-1063. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.01126.x.
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.
16. Neunert CE, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
17. Godeau B, Michel M, Chevret S, et al. Corticosteroid treatment for adult idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results of a randomized trial comparing prednisone and high-dose dexamethasone. *Blood.* 2002;99(11):4216-4221. doi:10.1182/blood.V99.11.4216.
18. von dem Borne AEG, Verheugt FWA, Oosterhuis HJGH, Engelfriet CP. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6617):249-250. doi:10.1136/bmj.296.6617.249.
19. Ayiçek A. Platelet Levels of High- and Mega-Dose Methylprednisolone Treatment in Acute Immune Thrombocytopenia. *Turk J Haematol.* 2015;32(2):186-187. doi:10.4274/tjh.2013.0107.
20. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96(1):23-43. doi:10.1016/S0163-7258(02)00297-8.
21. Godeau B, Michel M, Chevret S, et al. Corticosteroid treatment for adult idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results of a randomized trial comparing prednisone and high-dose dexamethasone. *Blood.* 2002;99(11):4216-4221. doi:10.1182/blood.V99.11.4216.
22. Aydın K. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Cukurova Med J.* 2022;47(2):715-721. doi:10.17826/cumj.1032194.
23. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-1537. doi:10.1002/art.40137.

BÖLÜM 4

Diş Hekimliğinde Endokrin Hastalıklar ve Klinik Yaklaşım

Selma Demir Yanık¹
Kübra Ertekin²

¹ Uzm. Dr., İç Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye, 0009-0008-8047-5677

² Arş. Gör., Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, 0009-0002-8145-0080

1. GİRİŞ

Endokrin sistem; büyüme ve gelişme, enerji metabolizması, üreme fonksiyonları ve iç dengenin sürdürülmesi gibi birçok fizyolojik sürecin hormonal düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır. Endokrin bezlerin işlevlerinde ortaya çıkan bozukluklar, hormon düzeylerindeki değişikliklere bağlı olarak çeşitli organ ve sistemleri etkileyebildiği gibi oral ve maksillofasiyal bölgede klinik ve radyografik bulgulara yol açabilmektedir. Özellikle diabetes mellitus, tiroid, paratiroid, hipofiz ve adrenal bez hastalıkları; periodontal dokular, tükürük bezleri, dişlerin gelişimi ve sürmesi, kemik metabolizması ve yara iyileşmesi üzerinde farklı etkiler oluşturabilmektedir (Capodiferro ve ark., 2021; Ionescu ve ark., 2004).

Endokrin hastalıklara eşlik eden oral ve maksillofasiyal bulgular, bazı hastalarda henüz tanı konulmamış sistemik bozukluğun ilk işaretleri arasında yer alabilmektedir. Bu nedenle ayrıntılı medikal anamnez ile dikkatli oral ve maksillofasiyal muayene, mevcut bulguların sistemik bir hastalıkla ilişkili olabileceğinin fark edilmesine katkı sağlayabilir. Bu bulguların doğru tanınması; uygun tanısal değerlendirmenin başlatılması, gerektiğinde hastanın ilgili uzmanlık alanına yönlendirilmesi ve dental tedavinin sistemik durum dikkate alınarak planlanması açısından önem taşımaktadır (Islam ve ark., 2011; Napeñas ve ark., 2020).

Diş hekimleri, endokrin hastalıklara bağlı gelişebilecek oral ve maksillofasiyal bulguların yanı sıra bu hastalıkların dental ve cerrahi tedavi sürecinde oluşturabileceği riskler konusunda da yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Hastalığın kontrol durumu, kullanılan ilaçlar, olası metabolik komplikasyonlar, enfeksiyon ve yara iyileşmesiyle ilişkili riskler tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bölümde başlıca endokrin hastalıklar; genel özellikleri, oral ve maksillofasiyal bölgedeki bulguları, diş hekimliği ile oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarına yönelik klinik yaklaşım ilkeleri ve karşılaşılabilecek acil durumlar değerlendirilecektir.

2. DİABETES MELLİTUS

2.1 Genel Bilgiler

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısındaki azalma, insülin etkisindeki bozulma veya her iki mekanizmanın birlikte bulunması sonucunda gelişen ve kronik hiperglisemiyle karakterize heterojen bir metabolik hastalık grubudur. American Diabetes Association'ın 2026 sınıflandırmasına göre DM; tip 1 diabetes mellitus, tip 2 diabetes mellitus, diğer özgül nedenlere bağlı diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört ana kategoride ele alınmaktadır (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026b).

Tip 1 diabetes mellitus, pankreasın β -hücrelerinin çoğunlukla otoimmün yıkımı sonucunda gelişen mutlak insülin eksikliğiyle karakterizedir. Tip 2 diabetes mellitus ise sıklıkla insülin direnci zemininde gelişen, yeterli insülin salgısının otoimmün olmayan ilerleyici kaybıyla ilişkili bir hastalık tablosudur. Diğer özgül diyabet tipleri; monogenik diyabet sendromlarını, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabeti ve ilaç veya kimyasal maddelere bağlı gelişen diyabet tablolarını kapsamaktadır. Gestasyonel diyabet ise gebelik öncesinde aşikâr diyabet bulunduğu gösterilmemiş olan ve gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabeti ifade etmektedir (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026b).

Diş hekimliği açısından DM'nin klinik önemi, özellikle uzun süreli ve kontrolsüz hipergliseminin inflamatuvar yanıt, bağışıklık işlevleri, mikrovasküler dolaşım ve doku onarımı üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu biyolojik değişiklikler, diyabetle ilişkilendirilen oral bulguların ve cerrahi iyileşme sorunlarının gelişimine zemin hazırlamaktadır (Ko ve ark., 2021; Rohani, 2019).

2.2 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Diabetes mellitus, ağız dokularında çeşitli klinik değişikliklerle ilişkilendirilmekle birlikte bu bulguların hiçbirisi hastalığa özgü değildir. Periodontal hastalık, tükürük bezi işlev bozukluğu, kserostomi, mukozal değişiklikler ve oral enfeksiyonlar en sık bildirilen bulgular arasındadır. Bulguların görülme sıklığı ve şiddeti; diyabetin süresi, glisemik kontrol düzeyi, eşlik eden sistemik komplikasyonlar, kullanılan ilaçlar ve ağız hijyeni gibi etkenlere göre değişebilmektedir (Alqadi, 2024; Mauri-Obradors ve ark., 2017; Rohani, 2019).

Periodontitis, diabetes mellitus ile en güçlü ilişki gösteren oral hastalıklardan biridir. Diyabetli bireylerde periodontal inflamasyonun daha şiddetli seyredebileceği, klinik atışman kaybı ile alveoler kemik yıkımının artabileceği ve periodontal tedaviye verilen yanıtın glisemik kontrol düzeyinden etkilenebileceği bildirilmektedir. Bu ilişki özellikle kontrolsüz veya uzun süreli diyabeti bulunan hastalarda daha belirgindir. Hipergliseminin inflamatuvar yanıtı artırması, enfeksiyona karşı hücrel savunmayı zayıflatması ve periodontal dokulardaki onarım süreçlerini bozması, periodontal yıkımın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Öte yandan periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yükü artırarak glisemik kontrolü olumsuz etkileyebileceği belirtilmekte ve bu nedenle diabetes mellitus ile periodontitis arasındaki ilişkinin karşılıklı olduğu kabul edilmektedir (Alqadi, 2024; Mauri-Obradors ve ark., 2017; Rohani, 2019).

Diyabetli bireylerde tükürük bezlerinin işlevlerinde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak tükürük akışında azalma ve kserostomi görülebilmektedir. Ağız kuruluğu; konuşma, çiğneme ve yutma güçlüğüne,

mukozal hassasiyete, ağızda yanma hissine ve tat algısında değişikliklere neden olabilir. Tükürüğün mekanik temizleme, tamponlama ve antimikrobiyal özelliklerinin azalması; dental plak birikimini, mukozal irritasyonu ve oral enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilmektedir. Bazı hastalarda tükürük bezi büyümesi, özellikle çift taraflı parotis büyümesi de bildirilmiştir. Ancak bu bulguların kullanılan ilaçlar, sıvı kaybı, böbrek hastalığı ve diğer sistemik durumlarla da ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Mauri-Obradors ve ark., 2017; Rohani, 2019).

Diyabetli hastalarda oral kandidiyazis başta olmak üzere fungal enfeksiyonlara yatkınlık artabilmektedir. Bu risk özellikle glisemik kontrolü yetersiz, kserostomisi bulunan, hareketli protez kullanan veya ağız hijyeni kötü olan bireylerde daha yüksektir. Oral kandidiyazis; psödomembranöz plaklar, mukozal eritem, protez stomatiti, dil sırtında atrofi veya angüler keilit (angular cheilitis) şeklinde ortaya çıkabilir. Bunun yanında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve periodontal apseler de kontrolsüz diyabetli bireylerde daha ağır seyredebilir. Bununla birlikte enfeksiyon varlığı doğrudan diabetes mellitusa bağlanmamalı; lokal hazırlayıcı faktörler, ilaç kullanımı ve diğer bağışıklık sistemi bozuklukları ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Alqadi, 2024; Mauri-Obradors ve ark., 2017; Rohani, 2019).

Diyabetli bireylerde dental çürük sıklığında artış bildirilen çalışmalar bulunmakla birlikte, diabetes mellitus ile çürük arasındaki ilişkiye yönelik bulgular tutarlı değildir. Çürük gelişimi; tükürük akışındaki azalma, ağız hijyeni, beslenme alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve glisemik kontrol gibi çok sayıda etkenden etkilenmektedir. Bu nedenle dental çürük, diabetes mellitusun doğrudan ve özgül bir bulgusu olarak değerlendirilmemelidir. Buna karşılık ileri periodontal yıkıma bağlı diş hareketliliği ve diş kaybı, özellikle glisemik kontrolü yetersiz bireylerde daha sık görülebilmektedir. Diyabetin dental bulguları değerlendirilirken hastalığın doğrudan etkileri ile periodontal hastalık, kserostomi ve enfeksiyonların ikincil sonuçları birbirinden ayrılmalıdır (Mauri-Obradors ve ark., 2017; Rohani, 2019).

Diabetes mellitusun oral ve maksillofasiyal cerrahi açısından en önemli etkilerinden biri yumuşak ve sert doku iyileşmesinin gecikebilmesidir. Kontrolsüz hiperglisemi; inflamasyon döneminin uzaması, damar oluşumunun ve kollajen sentezinin bozulması, enfeksiyona karşı savunmanın zayıflaması ve hücresel onarımın yavaşlaması yoluyla iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu değişiklikler diş çekimi, periodontal cerrahi, implant uygulamaları ve kemik artırma işlemlerinden sonra enfeksiyon, yara ayrılması, gecikmiş kemik iyileşmesi ve implant çevresi komplikasyonlarının gelişme riskini artırabilir. Bununla birlikte iyi glisemik kontrol sağlanan hastalarda rutin dental ve cerrahi girişimlerin büyük bölümü öngörülebilir bir iyileşme süreciyle gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle komplikasyon riski, yalnızca diabetes

mellitus tanısının bulunmasına göre değil, hastalığın kontrol durumu ve planlanan işlemin kapsamı dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Ko ve ark., 2021; Rohani, 2019).

2.3 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Diabetes mellitus bulunan hastalarda güvenli dental ve cerrahi tedavinin temelini, hastalığın kontrol durumunun doğru değerlendirilmesi oluşturmaktadır. Tedavi öncesinde diyabetin tipi ve süresi, kullanılan insülin veya diğer glukoz düşürücü ilaçlar, ilaçların uygulanma zamanları, günlük öğün düzeni ve evde ölçülen glukoz değerleri sorgulanmalıdır. Hastanın en son glikozile hemoglobin (HbA1c) sonucu, daha önce geçirdiği hipoglisemi veya hiperglisemi atakları ve diyabete bağlı kalp-damar, böbrek ve sinir sistemi komplikasyonları öğrenilmelidir. İnsülin kullanan, tekrarlayan hipoglisemi öyküsü bulunan, glisemik kontrolü değişken olan veya invaziv cerrahi işlem planlanan hastalarda işlem öncesinde kapiller glukoz ölçümü yapılması yararlıdır (Miller & Ouanounou, 2020; Vernillo, 2003).

HbA1c, yaklaşık son iki-üç aylık glisemik kontrolü yansıtırken işlem öncesinde ölçülen kapiller glukoz hastanın o andaki metabolik durumu hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle iki değer birbirinin yerine kullanılmamalı, tedavi kararında birlikte değerlendirilmelidir. American Diabetes Association, elektif cerrahi öncesindeki üç ay içinde HbA1c düzeyinin <%8 olmasını bireyselleştirilmiş bir metabolik optimizasyon hedefi olarak önermektedir. Kan glukozunun ise cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında 100–180 mg/dL aralığında tutulması önerilmektedir. Bununla birlikte yalnızca HbA1c değerine dayanılarak cerrahinin ertelenmesi uygun değildir; karar hastanın klinik durumu ve planlanan işlemin riskleri dikkate alınarak verilmelidir (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026a).

Dental işlemler için bütün hastalara uygulanabilecek evrensel bir glukoz sınırı bulunmamaktadır. Diş çekimine odaklanan bir sistematik derlemede açlık glukozu için 180 mg/dL elektif diş çekiminde, ikinci saat postprandiyal glukoz için 234 mg/dL ise acil diş çekiminde önerilen üst sınırlar olarak bildirilmiştir. Bu değerler genel perioperatif hedeflerden farklı olarak lokal anestezi altında diş çekimine yönelik dental literatürden elde edilmiştir (Gazal, 2020).

Tablo 1. Diabetes mellitus bulunan hastalarda genel perioperatif glisemik hedefler ve dental literatürde diş çekimi için önerilen glisemik eşikler

Kaynak ve klinik bağlam	Glisemik değer	Klinik yorum
ADA 2026 – Genel elektif cerrahi	Genel Son üç ay içinde HbA1c <%8	Preoperatif metabolik optimizasyon hedefi
ADA 2026 – Perioperatif dönem	Kan glukozu 100–180 mg/dL	Cerrahi öncesi, sırası ve sonrasındaki hedef aralık
Gazal 2020 – Elektif diş çekimi	Açlık glukozu ≤180 mg/dL	Derlemede önerilen üst sınır
Gazal 2020 – Acil diş çekimi	İkinci saat postprandiya glukoz ≤234 mg/dL	Derlemede önerilen üst sınır

Not. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes (2026a) tarafından bildirilen değerler genel elektif cerrahiye yönelik perioperatif hedeflerdir. Gazal'ın (2020) bildirdiği değerler ise lokal anestezi altında diş çekimine odaklanan sistematik derlemede önerilen üst sınırlardır. Farklı klinik bağlamlara ve kanıt düzeylerine dayanan bu değerler, bütün dental işlemler için mutlak kabul veya erteleme sınırları olarak değerlendirilmemelidir.

Glisemik kontrolü yeterli ve klinik olarak stabil hastalarda rutin restoratif, endodontik ve periodontal tedaviler genellikle standart dental yaklaşımla uygulanabilir. Kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan hipoglisemi, aktif sistemik komplikasyon veya açıklanamayan klinik belirtiler bulunan hastalarda ise elektif tedavi ertelenmeli ve hastayı takip eden hekimle konsültasyon yapılmalıdır. Bununla birlikte akut odontojenik enfeksiyonun yalnızca yüksek glukoz değeri nedeniyle tedavisiz bırakılması uygun değildir. Enfeksiyon glisemik kontrolü daha da bozabileceğinden drenaj, endodontik tedavi veya diş çekimi gereksinimi hastanın sistemik durumu ve tedavinin gerçekleştirileceği ortam dikkate alınarak planlanmalıdır.

Randevular, hastanın normal öğün ve ilaç düzenini mümkün olduğunca bozmayacak şekilde planlanmalıdır. İnsülin veya hipoglisemi oluşturma potansiyeli bulunan ilaçları kullanan hastalarda kısa süreli sabah randevuları tercih edilebilir ve randevu insülin etkisinin en yüksek olduğu döneme denk getirilmemelidir. Lokal anestezi altında gerçekleştirilecek rutin dental işlemler öncesinde hastanın normal öğününü tüketmiş ve ilaçlarını hekim tarafından önerildiği şekilde kullanmış olması sağlanmalıdır. Hastadan kendi kararıyla insülinini veya diğer diyabet ilaçlarını kesmesi istenmemelidir. Uzun sürecek işlemlerde veya hipoglisemi riski yüksek hastalarda glukoz düzeyinin işlem sırasında yeniden kontrol edilmesi düşünülebilir (Miller & Ouanounou, 2020; Vernillo, 2003).

Sedasyon veya genel anestezi nedeniyle açlık gereken işlemlerde beslenme düzeni değişeceğinden insülin ve diğer glukoz düşürücü ilaçların dozları hastayı takip eden hekim ve anestezi ekibiyle birlikte planlanmalıdır. Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörü kullanan hastalarda öglisemik diyabetik ketoasidoz

riski bulunmaktadır. Bu nedenle planlı cerrahi öncesinde kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin üç gün, ertugliflozinin ise dört gün önce kesilmesi önerilmektedir. Bu öneri özellikle açlık, sedasyon veya genel anestezi gerektiren işlemler için önem taşımakta olup ilaç kesme kararı diş hekimi tarafından tek başına verilmemelidir (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026a).

Kontrollü diabetes mellitus bulunan hastalarda epinefrin içeren lokal anesteziklerin kullanımı mutlak olarak kontrendike değildir. Kontrollü tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı bulunan bireylerde gerçekleştirilen randomize bir çalışmada, 1:100.000 epinefrin içeren %2 lidokain kullanımının belirgin hiperglisemiye veya klinik açıdan anlamlı hemodinamik değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kontrolsüz diyabet, belirgin hipertansiyon, ritim bozukluğu veya koroner arter hastalığı bulunan bireylerde epinefrin dikkatli kullanılmalıdır. Etkili anesteziyi sağlayacak en düşük doz tercih edilmeli, enjeksiyon öncesinde aspirasyon yapılarak damar içine uygulamadan kaçınılmalı ve gerekli durumlarda hastanın vital bulguları izlenmelidir. Yetersiz anesteziye bağlı ağrı ve stresin oluşturacağı endojen katekolamin yanıtının da metabolik ve kardiyovasküler yükü artırabileceği unutulmamalıdır (Santos-Paul ve ark., 2015).

İyi glisemik kontrol sağlanan hastalarda rutin diş çekimi ve küçük cerrahi girişimler çoğunlukla öngörülebilir bir iyileşme süreciyle gerçekleştirilebilir. Kontrolsüz hiperglisemi bulunan hastalarda ise enfeksiyon, yara ayrılması, gecikmiş iyileşme ve implant çevresi komplikasyon riskleri artabileceğinden elektif implant ve kemik artırma işlemlerinin metabolik kontrol sağlanıncaya kadar ertelenmesi uygun olur. Cerrahi planlamada işlemin travmatik niteliği azaltılmalı, yumuşak doku ve kemik mümkün olduğunca korunmalı, enfeksiyon odakları kontrol altına alınmalı ve postoperatif takip hastanın risk durumuna göre sıklaştırılmalıdır (Ko ve ark., 2021; Miller & Ouanounou, 2020).

Diabetes mellitus varlığı tek başına bütün oral ve maksillofasial cerrahi işlemler öncesinde antibiyotik profilaksisi uygulanmasını gerektirmez. Mevcut sistematik derlemelerde, diyabetli hastalarda rutin profilaktik antibiyotik kullanımının etkinliğini gösteren yeterli bilimsel kanıt bulunmadığı ve önerilerin birbiriyle tutarlı olmadığı belirtilmektedir. Antibiyotik kullanımı; aktif enfeksiyon, glisemik kontrol düzeyi, işlemin kapsamı, bağışıklık durumu ve eşlik eden sistemik hastalıklar dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. İmplant ve kapsamlı kemik artırma işlemleri gibi girişimlerde profilaksi gereksinimi ayrıca değerlendirilmelidir (Sykara ve ark., 2022).

Cerrahi sonrasında hastanın beslenmesinde azalma bekleniyorsa glukoz düşürücü ilaçlar ile karbonhidrat alımı arasındaki dengenin korunması için önceden bir plan oluşturulmalıdır. Hastaya ilaçlarını ve beslenmesini nasıl sürdüreceği açık biçimde anlatılmalı; ağrı, şişlik, enfeksiyon, yara ayrılması ve

gecikmiş iyileşme belirtileri hakkında bilgi verilmelidir. Glisemik kontrolü sınırdan olan veya kapsamlı cerrahi uygulanan hastalarda erken postoperatif kontrol planlanmalı ve gerekli görüldüğünde glukoz düzeyi yeniden değerlendirilmelidir. Böbrek ve kalp-damar hastalığı gibi diyabete bağlı komplikasyonların varlığında analjezik ve diğer ilaçların seçimi de hastanın sistemik durumuna göre yapılmalıdır (Ko ve ark., 2021; Miller & Ouanounou, 2020; Vernillo, 2003).

3. TİROİD HASTALIKLARI

3.1 Genel Bilgiler

Tiroid bezi, boynun ön bölümünde yer alan ve başlıca tiroksin (T4) ile triiyodotironin (T3) hormonlarını sentezleyen endokrin bir organdır. Tiroid hormonları; metabolizmanın düzenlenmesi ile büyüme ve gelişmenin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu hormonların sentez ve salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz ön lobundan tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salınımını uyarmakta; TSH ise tiroid bezinde hormon sentezini ve salınımını düzenlemektedir. Dolaşımdaki tiroid hormonları, hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif geri bildirim oluşturarak hormonal dengenin korunmasını sağlamaktadır (Chiamolera & Wondisford, 2009; Shahid ve ark., 2026).

Tiroid hastalıklarının sistemik ve oral belirtileri, hastanın dental tedaviye vereceği yanıtı ve uygulanacak tedavinin planlanmasını etkileyebilmektedir. Bu nedenle diş hekimliği ile oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarından önce hastanın tiroid hastalığına ilişkin öyküsü, mevcut tedavisi ve hastalığın kontrol durumu değerlendirilmelidir. Hastalıklara özgü oral ve maksillofasiyal bulgular ile dental ve cerrahi yaklaşım ilkeleri izleyen bölümlerde ayrı ayrı ele alınacaktır (Pinto & Glick, 2002).

3.2 Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, hedef dokularda tiroid hormonu yetersizliğiyle karakterize klinik bir durumdur. Hastalığın klinik görünümü; başlangıç yaşına, hormon yetersizliğinin şiddetine, süresine ve tedaviyle kontrol durumuna göre değişebilmektedir. Oral ve maksillofasiyal bölgedeki gelişimsel etkiler, özellikle konjenital veya çocukluk çağında başlayan ve yeterli tedavi edilmeyen hipotiroidizm olgularında daha belirgindir (Taylor ve ark., 2024).

3.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Konjenital veya çocukluk çağında başlayan hipotiroidizmde diş gelişimi ve sürmesi etkilenebilmektedir. Bu hastalarda dişlerin sürmesinde gecikme, mine hipoplazisi, mikrognati ve anterior açık kapanış bildirilmiştir. Ayrıca kalın dudaklar, makroglossi ve maloklüzyon görülebilmektedir. Bu bulgular, tiroid

hormonlarının dişlerin olgunlaşması ve kraniyofasiyal gelişimdeki rolüyle ilişkilidir (Chandna & Bathla, 2011; Vucic ve ark., 2017).

Hipotiroidizmle ilişkili oral yumuşak doku bulguları arasında makroglossi, glossit, tat alma duyusunda değişiklik ve tükürük bezlerinde büyüme yer almaktadır. Bununla birlikte, bu bulgular her hastada görülmemekte; hastalığın süresi, şiddeti ve kontrol durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Chandna & Bathla, 2011).

Hipotiroidili bireylerde periodontal sağlığın olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, hipotiroidizm ile periodontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu kesitsel veya geriye dönük tasarıma sahiptir. Mevcut bulgular iki durum arasında olası bir ilişkiye işaret etse de hipotiroidizmin doğrudan periodontitise neden olduğu sonucuna varmak için yeterli ve yüksek kaliteli kanıt bulunmamaktadır (Aldulaijan ve ark., 2020). Bu nedenle periodontal bulgular değerlendirilirken ağız hijyeni, sigara kullanımı, diyabet ve diğer olası karıştırıcı etkenler de göz önünde bulundurulmalıdır.

3.2.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Hipotiroidili hastalarda dental tedavi planlanmadan önce hastalığın kontrol durumu değerlendirilmelidir. Bu amaçla mevcut tanı, kullanılan levotiroksin tedavisi, tedaviye uyum, yakın tarihli tiroid işlev testleri ve devam eden klinik belirtiler sorgulanmalıdır. Bradikardi, hipotansiyon, belirgin halsizlik, hipotermi, solunum baskılanması veya bilinç durumunda değişiklik gibi bulgular kontrolsüz ya da şiddetli hipotiroidizmi düşündürülebilir. Tedavi altında bulunan, klinik olarak tiroid olan ve belirgin sistemik bulgusu bulunmayan hastalarda rutin dental işlemler genellikle tedavi planında özel bir değişiklik yapılmadan gerçekleştirilebilir. Buna karşılık hastalığın kontrol durumunun belirsiz olduğu veya belirgin klinik bulguların devam ettiği hastalarda elektif dental ve cerrahi girişimler ertelenerek tıbbi değerlendirme istenmelidir (Little, 2006; Pinto & Glick, 2002).

Cerrahi riskin belirlenmesinde yalnızca TSH düzeyinin kullanılması yeterli değildir; serbest T4 düzeyi, klinik belirtiler, eşlik eden hastalıklar ve planlanan girişimin kapsamı birlikte değerlendirilmelidir. Genel perioperatif sınıflamada serbest T4 düzeyinin 0,5 ng/dL'nin altında olması veya bilinç değişikliği, perikardiyal efüzyon, kalp yetersizliği ve miksödem koması gibi ağır bulguların bulunması şiddetli hipotiroidizm kapsamında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte bu değer, diş hekimliğine özgü kesin bir tedavi sınırı olmayıp genel cerrahi risk değerlendirmesinde kullanılan bir ölçüttür. Şiddetli hipotiroidizmde elektif oral ve maksillofasiyal cerrahi girişimler hasta uygun şekilde tedavi edilip sistemik durumu dengeleninceye kadar ertelenmelidir (Malhotra & Bhadada, 2022).

Ötiroid hastalarda vazokonstriktör içeren lokal anesteziğin kullanımı için hipotiroidizme bağılı özel bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Bununla birlikte uygulanacak lokal anestezi ve vazokonstriktör miktarı belirlenirken hastanın kalp-damar durumu, kan basıncı, kalp hızı ve kullandığı diğeri ilaçlar dikkate alınmalıdır (Pinto & Glick, 2002). Şiddetli hipotiroidili hastalarda sedatiflere, opioid analjeziklere ve diğeri merkezi sinir sistemi baskılayıcı ilaçlara karşı abartılı yanıt gelişebilmekte ve bu ilaçlar belirgin solunum baskılanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle kontrolsüz veya şiddetli hipotiroidizmde elektif sedasyon ve genel anestezi kaçınılmalı; sedasyon ya da genel anestezi gerektiren kapsamlı cerrahi girişimler hastanın ötiroid duruma ulaşmasının ardından planlanmalıdır (Little, 2006; Malhotra & Bhadada, 2022).

Hipotiroidizmde yara iyileşmesinde gecikme bildirildiğinden cerrahi işlem sonrasında yara iyileşmesi ve enfeksiyon bulguları dikkatle izlenmelidir (Chandna & Bathla, 2011). Özellikle kontrolsüz veya şiddetli hipotiroidili hastalarda postoperatif dönemde gelişen hipotermi, bradikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması ve bilinç değışikliğı, nadir ancak yaşamı tehdit eden miksödem koması açısından uyarıcı olmalıdır. Bu bulguların ortaya çıkması durumunda hasta acil tıbbi değeriendirmeye yönlendirilmelidir (Little, 2006; Malhotra & Bhadada, 2022).

3.3 Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinde tiroid hormonlarının sentez ve salınımının artmasıyla karakterize klinik durumdur. Hipertiroidizm ile tirotoksikoz terimleri aynı anlamda kullanılmamalıdır. Tirotoksikoz, kaynağından bağımsız olarak dokuların aşırı miktarda tiroid hormonuna maruz kaldığı daha geniş bir klinik durumu ifade ederken hipertiroidizm, hormon fazlalığının tiroid bezindeki artmış üretimden kaynaklandığını belirtmektedir (Mathew ve ark., 2026; Ross ve ark., 2016).

3.3.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Hipertiroidizmin oral ve maksillofasiyal bölgesindeki bulguları hastalığın başlangıç yaşına, süresine, şiddetine ve kontrol durumuna göre değışebilmektedir. Çocukluk çağında başlayan ve kontrol altında olmayan hipertiroidizmde dişlerin sürmesinde hızlanma ve süt dişlerinin erken kaybı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu gelişimsel bulguların erişkin dönemde başlayan hipertiroidizm için geçerli olmadığı dikkate alınmalıdır. Dental çürük görölme sıklığında artış da bildirilmekle birlikte çürük oluşumu; beslenme, ağız hijyeni, tükürük özellikleri ve florür maruziyeti gibi birçok etkenden etkilendiğinden hipertiroidizme özgü bir bulgu olarak değeriendirilmemelidir (Chandna & Bathla, 2011).

Hipertiroidizm ile periodontal hastalık arasında olası bir ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmalarda hipertiroidili hastalarda

periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybı gibi periodontal göstergelerin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Ancak mevcut çalışmaların sayısının sınırlı olması, tasarımlarındaki farklılıklar ve ağız hijyeni, sigara kullanımı ile diyabet gibi karıştırıcı etkenler nedeniyle hipertiroidizmin doğrudan periodontitise neden olduğu sonucuna varılamamaktadır. Bu nedenle periodontal hastalık, hipertiroidizmin kesin veya özgül bir bulgusu olarak değil, hastalıkla ilişkili olabilecek bir durum olarak ele alınmalıdır (Jakonyte ve ark., 2024; Ortarzewska ve ark., 2024).

Oral yumuşak doku bulguları arasında ağızda yanma hissi bildirilmiş olmakla birlikte bu belirti hipertiroidizme özgü değildir. Ağız yanması değerlendirilirken ilaç kullanımı, ağız kuruluğu, beslenme yetersizlikleri, oral kandidiyazis, diyabet ve nöropatik nedenler gibi diğer olası etkenler de göz önünde bulundurulmalıdır (Chandna & Bathla, 2011; Egido-Moreno ve ark., 2023). Bazı eski dental kaynaklarda dil kökündeki ektopik tiroid dokusunun büyümesi de hipertiroidizmle ilişkili oral bulgular arasında sıralanmıştır. Lingual tiroid gelişimsel bir yerleşim anomalisi olduğundan hipertiroidizmin rutin oral bulgusu olarak değerlendirilmemelidir.

Tiroid hormonu fazlalığı kemik döngüsünü hızlandırmakta ve kemik rezorpsiyonunun kemik yapımına üstün hâle gelmesine neden olabilmektedir. Uzun süreli ve kontrolsüz tirotoksikozda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteoporoz ve kırık riskinde artış görülebilmektedir. Dental kaynaklarda maksilla ve mandibulada osteoporotik değişiklikler bildirilmiş olsa da çene kemiklerine özgü klinik kanıtlar sistemik iskelet bulgularına ilişkin kanıtlardan daha sınırlıdır. Bu nedenle çene kemiklerindeki radyografik yoğunluk azalması tek başına hipertiroidizmin tanısal bir bulgusu olarak değerlendirilmemelidir; özellikle kapsamlı cerrahi girişim planlanan hastalarda sistemik kemik sağlığıyla birlikte ele alınmalıdır (Chandna & Bathla, 2011; Williams & Bassett, 2018).

3.3.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Hipertiroidili hastada dental veya cerrahi işlem öncesinde hastalığın kontrol durumu değerlendirilmelidir. Anamnezde hipertiroidi tanısı, uygulanan tedavi, kullanılan ilaçlar, devam eden semptomlar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar sorgulanmalıdır (Little, 2006; Pinto & Glick, 2002). Klinik değerlendirmede kilo kaybı, tremor, taşikardi, anksiyete, ısı intoleransı ve aşırı terleme gibi aktif tirotoksikoz bulguları araştırılmalı; nabız ve kan basıncı ölçülmelidir. Hastalığın biyokimyasal kontrolü değerlendirilirken yalnızca TSH düzeyine dayanılmamalıdır. Tedavinin erken döneminde serum TSH düzeyi aylarca baskılı kalabildiğinden, TSH; serbest T4, total T3 ve klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. Amerikan Tiroid Derneği, semptomatik tirotoksikozu bulunan ve istirahat kalp hızı 90 atım/dakikanın üzerinde olan hastalarda beta-adrenerjik blokaj önermektedir. Bu bulgunun saptandığı hastalar, elektif dental

veya cerrahi işlem öncesinde hastalığın kontrol durumunun belirlenmesi amacıyla tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmelidir (Ross ve ark., 2016).

Ötiroid durumda bulunan ve klinik olarak stabil olan hastalarda rutin dental tedaviler ile gerekli oral ve maksillofasiyal cerrahi girişimler genel olarak uygulanabilir. Buna karşılık aktif semptomları devam eden, biyokimyasal olarak belirgin hipertiroidisi bulunan veya kardiyovasküler açıdan stabil olmayan hastalarda elektif işlemler ertelenmelidir. Elektif cerrahi öncesinde hastanın ötiroid duruma getirilmesi ve kardiyovasküler stabilitenin sağlanması, perioperatif komplikasyonların azaltılmasında temel yaklaşımdır (Malhotra & Bhadada, 2022). Kontrolsüz hastada odontojenik enfeksiyon, akut ağrı veya travma nedeniyle işlemin ertelenemediği durumlarda ise tedavi, sistemik hastalığı izleyen hekimle görüşülerek acil sorunun kontrol altına alınmasıyla sınırlandırılmalı; işlem süresi, cerrahi stres ve uygulanacak anestezi yöntemi hastanın klinik durumuna göre planlanmalıdır. Stresin azaltılması, kısa randevuların tercih edilmesi ve işlem sırasında yaşamsal bulguların izlenmesi bu hastalarda önem taşımaktadır (Little, 2006; Pinto & Glick, 2002).

Lokal anestezik seçimi hastalığın kontrol durumuna göre yapılmalıdır. Klinik olarak ötiroid ve kardiyovasküler açıdan stabil hastalarda vazokonstriktör içeren lokal anestezikler mutlak olarak kontrendike değildir. Bununla birlikte eşlik eden hipertansiyon, aritmi veya koroner arter hastalığı bulunması ve propranolol gibi seçici olmayan beta blokerlerin kullanılması durumunda epinefrin uygulaması dikkatle değerlendirilmelidir (Pinto & Glick, 2002). Kontrolsüz veya semptomatik hipertiroidisi bulunan hastalarda ise epinefrin ve diğer sempatomimetik vazokonstriktörler kardiyovasküler uyarılmayı artırarak taşikardi, disritmi ve hipertansif yanıtı yol açabileceğinden kullanılmamalıdır (Lee ve ark., 2016; Little, 2006). Bu nedenle vazokonstriktör kullanımına ilişkin karar yalnızca hipertiroidi tanısına göre değil, hastalığın kontrol düzeyi, mevcut kardiyovasküler bulgular ve kullanılan ilaçlar birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Cerrahi girişim, ağrı, enfeksiyon, anksiyete ve anesteziye bağlı stres, kontrolsüz tirotoksikozda taşikardi, hipertansiyon, kardiyak disritmi ve kardiyovasküler dekompanasyon riskini artırabilir. Bu nedenle kontrolsüz hastalarda elektif sedasyon veya genel anestezi altında cerrahi girişim planlanmamalıdır. Ertelenemeyen cerrahi işlemlerde endokrinoloji ve anesteziyoloji görüşü alınmalı; hastanın kardiyovasküler durumu, uygulanacak anestezi yöntemi ve perioperatif monitörizasyon gereksinimi işlem öncesinde belirlenmelidir. Yeterli lokal anestezinin sağlanması, anksiyete ve ağrının kontrol altında tutulması ve mevcut odontojenik enfeksiyonun uygun şekilde tedavi edilmesi, cerrahi stresin azaltılması açısından önemlidir (Malhotra & Bhadada, 2022; Ross ve ark., 2016).

Postoperatif dönemde hastanın nabız, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve genel klinik durumu başlangıç değerlerine dönünceye kadar izlenmelidir. Ağrı ve enfeksiyonun yeterli biçimde kontrol edilmesi, tirotoksik belirtilerin alevlenmesini ve kardiyovasküler komplikasyon gelişimini önlemek açısından önem taşımaktadır. Hastanın reçete edilmiş antitiroid tedavisini hekim önerisine uygun biçimde sürdürmesi sağlanmalı ve ilaç tedavisinde değişiklik yapılması gereken durumlarda hastayı izleyen hekimle görüşülmelidir. Metimazol veya propiltiourasil kullanan hastalarda açıklanamayan ateş ya da boğaz ağrısı/farenjit gelişmesi, antitiroid ilaçlara bağlı agranülositoz olasılığı açısından önemlidir. Böyle bir durumda elektif invaziv işlem ertelenmeli ve hasta aynı gün hekim değerlendirmesine ve diferansiyel lökosit sayımına yönlendirilmelidir; antitiroid ilacın yönetimi hastayı izleyen hekim tarafından belirlenmelidir (Ross ve ark., 2016).

4. PARATİROİD HASTALIKLARI

4.1 Genel Bilgiler

Paratiroid bezleri tarafından salgılanan paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum-fosfor dengesi ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır. PTH sekresyonunun başlıca düzenleyicisi serum iyonize kalsiyum düzeyidir; kalsiyum düzeyinin azalması hormon salınımını artırırken yükselmesi PTH sekresyonunu baskılamaktadır. PTH; böbreklerde kalsiyumun geri emilimini artırıp fosfatın geri emilimini azaltmakta, kemik döngüsünü düzenlemekte ve 1,25-dihidroksivitamin D üretimini uyararak bağırsaklardan kalsiyum emilimini dolaylı olarak desteklemektedir. Bu etkiler sonucunda serum kalsiyum düzeyinin fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasına katkıda bulunmaktadır (Bilezikian ve ark., 2022; Shaker & Deftos, 2000).

Paratiroid fonksiyonlarındaki bozukluklar, mineral homeostazını ve kemik döngüsünü etkileyerek oral ve maksillofasiyal bölgede klinik ve radyografik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Diş gelişimi ve sürmesindeki bozukluklar, mineralize diş dokularındaki değişiklikler ve çene kemiklerinde görülebilen yapısal farklılıklar, paratiroid hastalıklarının diş hekimliği açısından önemini oluşturmaktadır (Hejlesen ve ark., 2018; Palla ve ark., 2018). Bu bulguların rutin dental muayene veya radyografik incelemeler sırasında fark edilebilmesi, altta yatan sistemik hastalığın tanınmasına katkı sağlayabileceği gibi invaziv dental ve cerrahi işlemlerin güvenli biçimde planlanması açısından da önem taşımaktadır.

4.2 Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, PTH'nin yetersiz salgılanması sonucunda gelişen nadir bir endokrin hastalıktır. Biyokimyasal olarak albümin düzeyine göre düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum düzeyinin düşük olmasıyla birlikte PTH düzeyinin düşük ya da hipokalseminin derecesine göre uygunsuz şekilde normal

bulunmasıyla karakterizedir. Fosfat düzeyindeki artış ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeyindeki azalma tanımı destekleyen diğer biyokimyasal bulgulardır (Clarke, 2022; Khan ve ark., 2022).

Hastalığın en yaygın nedeni, tiroid veya paratiroid bezlerine yönelik cerrahi girişimler sırasında paratiroid bezlerinin ya da kanlanması etkilenebilir; cerrahi sonrası gelişen olgular kronik hipoparatiroidizm vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Cerrahi dışı nedenler arasında genetik ve otoimmün hastalıklar ile daha seyrek olarak infiltratif hastalıklar, radyasyon maruziyeti ve paratiroid dokusunda mineral birikimi yer almaktadır. Güncel kılavuzlarda cerrahi sonrasında en az 12 ay devam eden hipoparatiroidizm, kronik postoperatif hipoparatiroidizm olarak tanımlanmaktadır (Clarke, 2022; Khan ve ark., 2022).

4.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Hipoparatiroidizmle ilişkili dental gelişim bozuklukları, özellikle hastalığın ve buna eşlik eden mineral dengesizliğinin diş gelişiminin devam ettiği çocukluk döneminde ortaya çıkması durumunda önem kazanmaktadır. Bu nedenle gelişimsel dental bulgular daha çok cerrahi dışı ve erken başlangıçlı hipoparatiroidizm olgularında bildirilmektedir. Diş gelişimi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan erişkin postoperatif hipoparatiroidizm olgularında aynı gelişimsel değişikliklerin bulunması beklenmemelidir. Ayrıca mevcut kanıtların önemli bir bölümü olgu sunumları ve küçük hasta serilerine dayandığından, bildirilen dental anomalilerin hastalıkla ilişkisi dikkatli yorumlanmalıdır (Hejlesen ve ark., 2018).

Cerrahi dışı hipoparatiroidizmli hastalarda en sık bildirilen dental bulgular; mine opasiteleri, mine hipoplazisi, hipodonti ve diş sürmesindeki bozukluklardır. Sürme değişiklikleri gecikmiş sürme, dişlerin gömülü kalması veya retansiyon biçiminde ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda kısa veya ince kökler, kök gelişiminin tamamlanmaması, apikal küntleşme ve pulpa odalarında genişleme ya da kalsifikasyon gibi değişiklikler de bildirilmiştir. Bununla birlikte bu bulguların sıklığı ve hipoparatiroidizmle doğrudan ilişkisi, mine defektleri ve sürme bozuklukları kadar güçlü kanıtlara dayanmamaktadır (Hejlesen ve ark., 2018).

Mine hipoplazisi, hipoparatiroidizmle ilişkilendirilen dental bulgular arasında en tutarlı şekilde bildirilen değişikliktir. Klinik görünüm, mine yüzeyinde sınırlı çukurcuklardan daha yaygın yapısal yetersizliklere kadar değişebilmektedir. Mine opasiteleri ise mineralizasyon bozukluğuna bağlı renk ve saydamlık değişiklikleri şeklinde görülebilir. Dentinle ilişkili değişikliklere ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır. Sistemik derlemede dentin değişikliklerini değerlendiren yalnızca üç çalışma bulunmuş; bunların birinde belirgin değişiklik saptanmazken diğer ikisinde tekil olgularda dentin matriksi ve mineralizasyonunda düzensizlik bildirilmiştir. Bu nedenle dentin gelişim bozuklukları hipoparatiroidizmin olası

bulguları arasında değerlendirilebilir ancak yaygın veya karakteristik bir bulgu olarak sunulmamalıdır (Hejlesen ve ark., 2018).

Hipokalsemiye bağlı nöromüsküler uyarılabilirlik artışı, oral ve maksillofasiyal bölgede de belirti verebilmektedir. Ağız çevresinde ve yüzde uyuşma veya karıncalanma, yüz kaslarında sertlik ya da spazm ve daha belirgin olgularda tetani görülebilir. Nöromüsküler tutulumun ağırlaşması durumunda yaygın kas spazmları ve nöbetler gelişebilmektedir (Khan ve ark., 2022). Bu belirtilerin dental işlem öncesinde fark edilmesi, hastanın güncel kalsiyum kontrolünün değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Kronik mukokutanöz kandidiyazis bazı hipoparatiroidizmlı hastalarda görülebilmekle birlikte, bu bulgu hipoparatiroidizmin doğrudan ve genel bir ağız bulgusu olarak değerlendirilmemelidir. Kandidiyazis özellikle otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi sendromunun (APECED) temel bileşenlerinden biridir. Bu nedenle tekrarlayan veya tedaviye dirençli oral kandidiyazis, hipoparatiroidizmle birlikte saptandığında eşlik eden otoimmün sendrom açısından değerlendirilmelidir (Khan ve ark., 2022).

4.2.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Hipoparatiroidizmlı hastada dental veya cerrahi tedavi öncesinde hastalığın kontrol durumu ve hipokalsemi belirtilerinin bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Anamnezde hastalığın nedeni, kullanılan kalsiyum ve aktif D vitamini preparatları, son dönemde ilaç dozunda değişiklik yapıp yapılmadığı, daha önce geçirilen semptomatik hipokalsemi atakları ve eşlik eden böbrek hastalığı sorgulanmalıdır. Ağız çevresinde uyuşma veya karıncalanma, kaslarda sertlik, kramp ya da spazm gibi belirtiler güncel kalsiyum kontrolünün yetersiz olabileceğini düşündürmelidir. Hastanın klinik olarak stabil olup olmadığı yalnızca PTH düzeyine göre değil, belirtiler ve güncel biyokimyasal sonuçlar birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir (Bollerslev ve ark., 2025; Khan ve ark., 2022).

Cerrahi girişim öncesinde öncelikle iyonize kalsiyum veya albümin düzeyine göre düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi değerlendirilmelidir. Fosfor, magnezyum, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı da hastalığın kontrolü ve uygulanan tedavinin olası etkileri hakkında bilgi sağlamaktadır. D vitamini durumunun bilinmediği veya yetersizlik şüphesi bulunan hastalarda 25-hidroksivitamin D düzeyinin değerlendirilmesi de uygun olabilir. Güncel Avrupa Endokrinoloji Derneği kılavuzu, stabil hipoparatiroidizmlı hastalarda kalsiyum, fosfor, magnezyum ve böbrek fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesini önermektedir. Bununla birlikte her rutin dental işlem öncesinde yeniden laboratuvar incelemesi yapılması gerektiğine ilişkin bir öneri bulunmamaktadır. Yeni laboratuvar değerlendirmesi özellikle güncel sonuçları bulunmayan, klinik belirtileri olan, tedavisi yakın zamanda değiştirilen veya kapsamlı oral ve

maksillofasiyal cerrahi planlanan hastalarda önem taşımaktadır (Bollerslev ve ark., 2025).

Klinik olarak stabil, hipokalsemi belirtisi bulunmayan ve kalsiyum düzeyi hastayı izleyen hekim tarafından belirlenen hedef aralıkta tutulan hastalarda rutin dental işlemler ve elektif cerrahi girişimler planlanabilir. Buna karşılık semptomatik hipokalsemi veya belirgin biyokimyasal kontrolsüzlüğü bulunan hastalarda elektif invaziv işlemler ertelenerek öncelikle tıbbi değerlendirme ve metabolik düzenleme sağlanmalıdır. Güncel kılavuz, hipokalsemi belirtileri bulunan veya albümin düzeyine göre düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi 8,0 mg/dL'nin altında olan hastalarda tedavi uygulanmasını önermektedir. Ancak bu değer, dental işlemler için tanımlanmış bağımsız bir "güvenli işlem sınırı" değildir; hastanın metabolik kontrolünün yetersiz olabileceğini gösteren ve elektif işlem öncesinde tıbbi değerlendirme gerektiren bir bulgu olarak kullanılmalıdır (Bollerslev ve ark., 2025).

Hipokalseminin kardiyak iletiyi ve nöromusküler uyarılabilirliği etkileyebilmesi, özellikle sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirilecek girişimlerde önem taşımaktadır. Belirgin hipokalsemi, düzeltilmiş QT aralığının uzaması ve kardiyak ritim bozukluklarıyla ilişkili olabileceğinden, kapsamlı cerrahi işlem planlanan veya kardiyak belirtileri bulunan hastalarda gerekli perioperatif değerlendirmeler yapılmalıdır (Khan ve ark., 2022). Ayrıca serum pH'sındaki yükselme, kalsiyumun plazma proteinlerine bağlanmasını artırarak serbest iyonize kalsiyum düzeyini azaltabilmektedir. Bu nedenle klinik olarak kontrolsüz veya semptomatik hipokalsemi bulunan hastalarda perioperatif asit-baz dengesinin korunması ve iyonize kalsiyum düzeyinin gerektiğinde izlenmesi önemlidir (Bollerslev ve ark., 2025).

Dental veya cerrahi işlem sırasında ağız çevresinde karıncalanma, yüz ya da ekstremitelerde kaslarda spazm, karpopedal spazm, tetani, nöbet veya kardiyak ve solunumsal belirtilerin gelişmesi akut hipokalsemiyi düşündürmelidir. Böyle bir durumda işlem sonlandırılmalı ve hastanın acil tıbbi değerlendirmesi sağlanmalıdır. Albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 7,0 mg/dL'nin altında olması ya da hipokalsemiye kardiyak, solunumsal veya belirgin nörolojik bulguların eşlik etmesi, acil tedavi gerektiren ciddi hipokalsemi olarak değerlendirilmektedir (Khan ve ark., 2022).

Postoperatif dönemde hasta nöromusküler ve kardiyovasküler belirtiler açısından izlenmeli, ağrı ve anksiyete yeterli biçimde kontrol edilmelidir. Hastanın reçete edilmiş kalsiyum ve aktif D vitamini tedavisi, hastayı izleyen hekimin önerisi dışında kesilmemeli veya değiştirilmemelidir. Kapsamlı cerrahi sonrasında oral alımın kesintiye uğraması, uzamış açlık, bulantı-kusma ya da ilaçların alınamaması bekleniyorsa perioperatif kalsiyum yönetimi işlem öncesinde hastayı izleyen hekim ve anesteziyoloji ekibiyle planlanmalıdır. Postoperatif hipokalsemi belirtilerinin ortaya çıkması durumunda serum

kalsiyum, fosfor, magnezyum ve böbrek fonksiyonları yeniden değerlendirilmelidir (Bollerslev ve ark., 2025).

4.3 Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm, PTH'nin aşırı salgılanması sonucunda kalsiyum-fosfor dengesi ve kemik yeniden şekillenmesinin bozulduğu bir endokrin hastalıktır. Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinden otonom hormon salgılanmasına bağlı gelişirken, sekonder hiperparatiroidizm çoğunlukla kronik böbrek hastalığı veya D vitamini yetersizliği gibi uzun süreli mineral metabolizması bozukluklarına karşı oluşan kompensatuvar bir yanıttır. Uzun süre devam eden sekonder hiperparatiroidizmde paratiroid bezlerinin otonom hâle gelmesi ise tersiyer hiperparatiroidizm olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın oral ve maksillofasiyal yansımaları, hafif alveoler kemik değişikliklerinden genişleyici çene lezyonlarına kadar değişebilmektedir (Guimarães ve ark., 2022; Palla ve ark., 2018).

4.3.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Hiperparatiroidizmde çene kemiklerinde görülen değişikliklerin şiddeti; hastalığın türüne, süresine, PTH yüksekliğinin derecesine ve eşlik eden böbrek hastalığına göre farklılık göstermektedir. Günümüzde primer hiperparatiroidizm çoğunlukla rutin biyokimyasal incelemeler sırasında erken dönemde saptandığından, geçmişte tanımlanan ileri iskelet bulguları her hastada görülmemektedir. Buna karşılık kontrolsüz primer hiperparatiroidizm ile uzun süreli sekonder veya tersiyer hiperparatiroidizmde çene kemiklerini etkileyen daha belirgin değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Klinik bulgular arasında çenelerde ağrı veya hassasiyet, sert ya da elastik kıvamlı şişlik, yüz asimetrisi ve ileri olgularda çene kemiklerinde genişleme yer almaktadır (Guimarães ve ark., 2022; Palla ve ark., 2018).

Hiperparatiroidizme bağlı yaygın radyografik değişiklikler arasında çene kemiklerinin yoğunluğunda azalma, kortikal kemiğin incelmesi, trabeküler yapının seyrekleşmesi ve lamina duranın kısmen veya tamamen silikleşmesi bulunmaktadır. Özellikle ağır sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi olgularında trabeküler yapının belirsizleşmesine bağlı olarak çene kemiklerinde homojen veya “buzlu cam” görünümü oluşabilmektedir. Primer hiperparatiroidizimli hastaları değerlendiren kontrollü bir çalışmada, radiküler lamina durada azalma, periodontal ligament aralığında genişleme ve mandibula angulus bölgesindeki kortikal kemik kalınlığında azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte lamina dura kaybı her hastada bulunmadığından ve başka metabolik ya da lokal durumlarda da görülebildiğinden, tek başına hiperparatiroidizm tanısı koydurucu bir bulgu olarak değerlendirilmemelidir (Padbury ve ark., 2006; Palla ve ark., 2018).

Alveoler kemik desteğinin ileri derecede etkilendiği hastalarda dişlerde mobilite, yer değiştirme, dişler arasında aralanma ve buna bağlı maloklüzyon görülebilmektedir. Bu değişiklikler, inflamatuvar periodontal hastalığa bağlı kemik kaybıyla benzerlik gösterebileceğinden klinik periodontal muayene ile radyografik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Açıklanamayan yaygın lamina dura kaybı, periodontal bulgularla uyumsuz kemik yoğunluğu azalması veya birden fazla bölgede gelişen çene lezyonları, altta yatan bir mineral metabolizması bozukluğu olabileceğini düşündürmelidir (Padbury ve ark., 2006; Palla ve ark., 2018).

Hiperparatiroidizmin çene kemiklerindeki en dikkat çekici bulgularından biri, ağır ve uzun süreli hastalıkta gelişebilen kahverengi tümördür. Bu lezyon gerçek bir neoplazi olmayıp, artmış kemik döngüsü ve rezorpsiyona bağlı gelişen osteitis fibrosa kistikanın fokal bir görünümüdür. Klinik olarak çoğunlukla yavaş büyüyen ve ağrısız bir şişlik şeklinde ortaya çıkmakla birlikte ağrı, kortikal ekspansiyon, yüz asimetrisi, dişlerde mobilite veya yer değiştirme de görülebilir. Lezyonlar tek ya da çok odaklı olabilir; radyografik incelemede sınırları değişken, uniloküler veya multiloküler radyolüsent alanlar şeklinde izlenebilir. Büyük lezyonlarda kortikal kemikte incelleme, ekspansiyon ve perforasyon gelişebilmektedir (Fedhila ve ark., 2023; Guimarães ve ark., 2022).

Kahverengi tümörün histopatolojik görünümü, fibroblastik stroma içerisinde çok çekirdekli dev hücreler ve kanama alanları içermesi nedeniyle santral dev hücreli granülomla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bu nedenle yalnızca histopatolojik incelemeyle kesin ayırım yapılması mümkün olmayabilir. Özellikle çok odaklı, tekrarlayan veya klinik görünümüyle uyumsuz dev hücreli çene lezyonlarında serum kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır. Sistematik incelemeler, çene lezyonlarının bazı hastalarda hiperparatiroidizmin ilk fark edilen bulgusu olabileceğini göstermektedir (Fedhila ve ark., 2023; Palla ve ark., 2018).

Ayrıca hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunda görülen çene lezyonları, kahverengi tümörlerden ayrılmalıdır. CDC73 genindeki hastalık yapıcı varyantlarla ilişkili bu kalıtsal sendromda maksilla veya mandibulada gelişen lezyonlar, odontojenik kökenli semento-ossifiye fibromlardır ve hiperparatiroidizme bağlı kahverengi tümörlerden patogeneze ve histolojik yapı bakımından farklıdır. Özellikle genç hastalarda ortaya çıkan, birden fazla odakta gelişen veya tekrarlayan ossifiye fibromlarda kişisel ve ailesel hastalık öyküsü sorgulanmalı; hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Simonds ve ark., 2025).

4.3.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Hiperparatiroidizimli hastalarda dental tedavi öncesinde hastalığın primer, sekonder veya tersiyer olup olmadığı, tanı zamanı, uygulanan tedavi ve metabolik

kontrol durumu belirlenmelidir. Hastanın güncel total ve albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu veya gerektiğinde iyonize kalsiyum düzeyi ile fosfor, PTH, alkalen fosfataz, 25-hidroksivitamin D ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Primer hiperparatiroidizmde böbrek fonksiyonunun tahmini glomerüler filtrasyon hızı veya kreatinin klirensiyle değerlendirilmesi önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığına bağlı sekonder hiperparatiroidizmde ise tek bir PTH değeriyle karar verilmemeli; kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi birlikte dikkate alınmalıdır (Bilezikian ve ark., 2022; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] CKD-MBD Update Work Group, 2017).

Metabolik açıdan stabil, hafif ve belirtsiz hiperkalsemisi bulunan hastalarda rutin restoratif, endodontik ve periodontal tedaviler çoğunlukla uygulanabilir. Bununla birlikte dental işlemlerin yapılabilmesi veya ertelenmesi gerektiği kalsiyum düzeyini belirleyen, diş hekimliğine özgü evrensel bir sınır bulunmamaktadır. Primer hiperparatiroidizm kılavuzunda serum kalsiyumunun laboratuvar üst sınırından sürekli olarak **1 mg/dL'den fazla yüksek olması**, paratiroidektomi açısından değerlendirme ölçütlerinden biridir; ancak bu değer bütün dental işlemler için otomatik erteleme sınırı olarak yorumlanmamalıdır. Tedavi kararı hastanın belirtileri, kalsiyum yüksekliğinin derecesi ve gelişme hızı, böbrek fonksiyonu ve planlanan girişimin kapsamıyla birlikte verilmelidir (Bilezikian ve ark., 2022).

Yeni saptanmış veya kontrolsüz hiperkalsemiye bulantı, kusma, belirgin susama, sık idrara çıkma, dehidratasyon, kas güçsüzlüğü, bilinç değişikliği ya da kardiyak ritim bozukluğu eşlik ediyorsa elektif dental ve cerrahi işlemler ertelenerek hasta tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Serum kalsiyumunun 12–14 mg/dL arasında olduğu hastalarda, özellikle düzeyin kısa sürede yükselmesi durumunda belirti gelişebilirken; 14 mg/dL'nin üzerindeki değerler ağır hiperkalsemi olarak kabul edilmekte ve acil tıbbi tedavi gerektirmektedir. Bu sınırlar dental tedaviye özgü olmayıp hiperkalseminin sistemik şiddetini göstermektedir. Ağır veya belirti veren hiperkalsemide muayenehane koşullarında elektif girişim uygulanmamalıdır (Renaghan & Rosner, 2018).

Lokal anestezi altında gerçekleştirilecek küçük işlemlerde hiperparatiroidizmin kendisi belirli bir lokal anestetik madde için mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Bununla birlikte eşlik eden hipertansiyon, ritim bozukluğu, böbrek yetmezliği ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Sedasyon veya genel anestezi gerektiren işlemlerde hiperkalsemiye bağlı dehidratasyon, kas güçsüzlüğü ve kardiyak ileti değişiklikleri perioperatif riski artırabileceğinden hastalığın kontrol durumu anestezi ekibiyle birlikte değerlendirilmelidir. Belirti veren veya belirgin

hiperkalsemisi bulunan hastalarda metabolik durum düzeltilmeden kapsamlı elektif cerrahi planlanmamalıdır (Renaghan & Rosner, 2018).

Diş çekimi ve diğer çene cerrahileri öncesinde yalnızca ilgili diş değil, çevredeki kortikal ve trabeküler kemik yapısı da incelenmelidir. Yaygın kemik yoğunluğu azalması, kortikal incelleme veya genişleyici bir çene lezyonu bulunan hastalarda panoramik radyografiye ek olarak konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılması; kortikal bütünlüğün, mandibular kanal ve maksiller sinüs gibi anatomik yapılarla ilişkinin ve patolojik kırık riskinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Belirgin kemik zayıflığı bulunan bölgelerde cerrahi travma azaltılmalı, aşırı kuvvet uygulanmasından kaçınılmalı ve işlem sırasında kemik desteği korunmalıdır (Clarke, 2022; Fedhila ve ark., 2023).

Kontrolsüz hiperparatiroidizm ve kronik böbrek hastalığına bağıli mineral-kemik bozuklukları, kortikal ve trabeküler kemik kalitesini etkileyebileceğinden implant cerrahisi ve kemik artırma işlemleri özel dikkat gerektirmektedir. Mevcut klinik çalışmalar sınırlı ve heterojen olduğundan, hiperparatiroidizmin tek başına implant başarısızlığına yol açtığı veya implant tedavisine mutlak engel oluşturduğu söylenemez. Bununla birlikte belirgin biyokimyasal kontrolsüzlük, yaygın çene demineralizasyonu, aktif kahverengi tümör veya ileri renal osteodistrofi varlığında elektif implant ve kemik artırma işlemlerinin metabolik kontrol sağlanıncaya kadar ertelenmesi daha güvenli bir yaklaşımdır. İmplant uygulanabilecek belirli bir PTH veya serum kalsiyumu sınırı tanımlanmamıştır; karar kemik kalitesi, hastalığın seyri ve sistemik durum birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Alla ve ark., 2023; KDIGO CKD-MBD Update Work Group, 2017).

Primer hiperparatiroidizmin medikal tedavisinde kemik mineral yoğunluğunu artırmak amacıyla bifosfonat veya denosumab kullanılabilir. Bu nedenle invaziv işlem öncesinde yalnızca hiperparatiroidizm ilaçları değil, antiresorptif tedavinin türü, dozu, kullanım süresi ve tedavi endikasyonu da sorgulanmalıdır. Antiresorptif ilaç kullanan hastalarda cerrahi planlama, ilaçla ilişkili çene osteonekrozu riski açısından güncel önerilere göre yapılmalı; ilaç tedavisi diş hekimi tarafından tek başına kesilmemelidir (Bilezikian ve ark., 2022; Ruggiero ve ark., 2022).

Çenelerde santral dev hücreli bir lezyon düşünüldüğünde, kesin eksizyon öncesinde hiperparatiroidizm olasılığı araştırılmalıdır. Serum kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kahverengi tümörün santral dev hücreli granüloktan ayrılmasında temel öneme sahiptir. Lezyon bir dişin apeksiyle ilişkili görünüyorsa gereksiz endodontik tedavi veya diş çekiminden kaçınmak amacıyla pulpa canlılığı ve periodontal durum değerlendirilmelidir. Malignite veya başka bir kemik lezyonu dışlanamıyorsa insizyonel biyopsi yapılabilir; ancak histopatolojik benzerlik nedeniyle biyopsi sonucu biyokimyasal bulgulardan bağımsız yorumlanmamalıdır (Fedhila ve ark., 2023; Palla ve ark., 2018).

Kahverengi tümör saptandığında tedavinin ilk basamağı, altta yatan hiperparatiroidizmin kontrol altına alınmasıdır. Primer hiperparatiroidizimli hastalarda paratiroidektomi sonrasında lezyonlarda belirgin küçülme ve yeniden kemikleşme görülebilmektedir. Bu nedenle her kahverengi tümörün tanı konulur konulmaz eksize edilmesi gerekli değildir. Bununla birlikte metabolik kontrol sağlanmasına rağmen gerilemeyen, büyümeye devam eden, fonksiyon veya estetiği belirgin biçimde bozan, hava yolunu etkileyen ya da patolojik kırık riski oluşturan lezyonlarda enükleasyon veya rezeksiyon düşünülebilir. Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmde gerileme daha değişken olabileceğinden böbrek hastalığının kontrolü de tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır (Fedhila ve ark., 2023).

Sekonder hiperparatiroidizmi bulunan diyaliz hastalarında cerrahi girişimin zamanlaması, kanama riski, diyalizde kullanılan antikoagülanlar ve hastanın güncel hematolojik durumu ilgili hekimle birlikte değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyonlarına göre antibiyotik ve analjezik dozlarının ayarlanması gerekebilir; nefrotoksik ilaçlardan ve özellikle kontrolsüz nonsteroid antiinflatuvar ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Hiperparatiroidizm veya kronik böbrek hastalığı tek başına her dental cerrahi öncesinde antibiyotik profilaksisi uygulanmasını gerektirmez; antibiyotik kararı aktif enfeksiyon, bağışıklık durumu ve işlemin kapsamına göre verilmelidir (Albagieh ve ark., 2024).

Postoperatif dönemde hastalar enfeksiyon, yara ayrılması, kemik ekspozisyonu, duyu değişikliği ve iyileşme gecikmesi açısından takip edilmelidir. Yaygın çene kemiği değişikliği veya kahverengi tümör bulunan hastalarda klinik izlemin yanı sıra radyografik takip yapılarak lezyon boyutu, kortikal bütünlük ve yeniden kemikleşme değerlendirilmelidir. Kahverengi tümörlerde altta yatan hiperparatiroidizmin tedavisinden sonra radyografik yeniden kemikleşme ve lezyonda kısmi veya tam gerileme görülebilmekle birlikte, bu yanıt özellikle sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmde değişiklik gösterebilmektedir (Fedhila ve ark., 2023). İyileşmenin beklenenden yavaş olması durumunda lokal cerrahi nedenlerin yanı sıra PTH yüksekliğinin devam etmesi, kalsiyum-fosfor dengesizliği ve böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler de değerlendirilmelidir. Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda bu değerlendirme tek bir laboratuvar sonucuna değil, kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerinin zaman içerisindeki değişimine dayandırılmalıdır (KDIGO CKD-MBD Update Work Group, 2017; Albagieh ve ark., 2024).

5. HİPOFİZ HASTALIKLARI

5.1 Genel Bilgiler

Hipofiz bezi, hipotalamusla anatomik ve işlevsel bağlantısı aracılığıyla endokrin sistemin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Hipofizin ön lobundan salgılanan büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), TSH, gonadotropinler ve prolaktin; büyüme, enerji metabolizması, stres yanıtı, tiroid işlevleri, üreme ve laktasyon gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesine katkıda

bulunur. Arka hipofiz ise hipotalamusta sentezlenen vazopressin ile oksitosinin depolanmasını ve dolaşıma salınmasını sağlar. Özellikle GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksen, çocukluk dönemindeki doğrusal büyümenin yanı sıra erişkin dönemde kemik, kas ve yumuşak doku metabolizmasının sürdürülmesinde etkilidir (Melmed, 2020).

Hipofiz hastalıkları hormonların aşırı salgılanmasına, bir veya daha fazla hormonun yetersizliğine ya da bu iki durumun birlikte görülmesine neden olabilir. Ayrıca hipofiz bölgesindeki kitleler, çevre dokular üzerindeki baskı etkileriyle endokrin bulgulara eşlik eden nörolojik ve görsel belirtiler oluşturabilir. Ortaya çıkan klinik tablonun niteliği; etkilenen hormona, hormon bozukluğunun süresine ve hastalığın kontrol durumuna göre değişmektedir. Birden fazla hormonal eksenin etkilenebilmesi; metabolik durum, kardiyovasküler işlevler, sıvı-elektrolit dengesi ve cerrahi stres yanıtı bakımından klinik önem taşımaktadır (Fleseriu ve ark., 2016; Melmed, 2020).

Hipofiz hormonlarındaki bozuklukların büyüme, kemik metabolizması ve yumuşak dokular üzerindeki etkileri, oral ve maksillofasiyal bölgede belirgin değişikliklerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Özellikle GH ve IGF-1 eksenindeki aşırı aktivite, kraniyofasiyal iskelet ile oral yumuşak dokularda zaman içinde gelişen ve klinik muayenede fark edilebilen değişikliklerle ilişkilidir. Bu bulguların bazen endokrin hastalık tanısından önce fark edilebilmesi, diş hekimleri ile ağız, diş ve çene cerrahlarının erken tanıya katkısını önemli hâle getirmektedir. Bunun yanında hormon eksikliklerinin büyüme, metabolik denge ve cerrahi strese verilen yanıt üzerindeki etkileri, dental ve cerrahi tedavilerin hastalığın kontrol durumu dikkate alınarak planlanmasını gerektirir (De Stefani ve ark., 2022; Fleseriu ve ark., 2016).

5.2 Akromegali ve Gigantizm

Akromegali ve gigantizm, GH ile IGF-1'in uzun süreli aşırı etkisi sonucunda gelişen hastalıklardır. Olguların büyük çoğunluğunda temel neden, GH salgılayan hipofiz adenomudur. GH fazlalığının epifiz büyüme plakları kapanmadan önce başlaması doğrusal büyümenin belirgin biçimde arttığı gigantizme, büyüme plakları kapandıktan sonra ortaya çıkması ise akromegaliye yol açar (Katznelson ve ark., 2014).

Akromegalide kemik, kıkırdak ve yumuşak dokulardaki değişiklikler yavaş ve ilerleyici biçimde geliştiğinden tanı gecikebilir. Hastalığa özgü kraniyofasiyal ve oral değişikliklerin klinik muayenede fark edilebilmesi, diş hekimleri ile ağız, diş ve çene cerrahlarının erken tanıya katkısını önemli hâle getirmektedir. Erken tanı ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması, geri dönüşü sınırlı olabilen iskelet değişikliklerinin ve sistemik komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir (Giustina ve ark., 2024; Katznelson ve ark., 2014).

5.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Akromegali hastalarının yaklaşık %80'inde oral ve dentofasiyal değişiklikler görülebilmektedir. Kraniofasiyal bölgede frontal kemiklerde kalınlaşma, glabella ve supraorbital çıkıntılarda belirginleşme, zigomatik kemiklerde büyüme ve paranasal sinüslerde genişleme meydana gelebilir. Burun ve dudaklardaki büyüme ile yüz yumuşak dokularının kalınlaşması, yüz hatlarının zamanla daha kaba ve belirgin bir görünüm kazanmasına neden olabilir (De Stefani ve ark., 2022; Preo ve ark., 2022).

İskeletsel değişiklikler en belirgin olarak mandibulada izlenir. Mandibula gövdesi, ramusu ve kondiler bölgedeki büyüme; mandibular makrognati ve prognatizme yol açarak maksilla ile mandibula arasındaki ilişkiyi bozabilir. Bunun sonucunda iskeletsel Sınıf III maloklüzyon, ön çapraz kapanış ve açık kapanış gelişebilir. Çene kemiklerindeki ilerleyici büyümeye bağlı olarak dental arkların genişlemesi, özellikle alt çenede sonradan ortaya çıkan diastemalara ve oklüzal uyumsuzluğa neden olabilir. Derleme çalışmalarında diastemaların %40–43, mandibular büyümenin %22–24 ve mandibular prognatizmin %20–22 oranlarında bildirildiği görülmektedir (De Stefani ve ark., 2022).

Makroglossi, akromegalide sık görülen oral bulgulardan biri olup olguların yaklaşık %54–58'inde bildirilmiştir. Dil hacmindeki artış; dişlerde yer değiştirme, maloklüzyon, çiğneme ve konuşma güçlüğü gibi işlevsel sorunlara katkıda bulunabilir. Damak ve dudak yumuşak dokularında kalınlaşma da görülebilir. Dental radyografilerde posterior diş köklerinde hipersementoz ve genişlemiş pulpa odaları bildirilmiş olmakla birlikte, bu bulgular mandibular büyüme, diastema ve makroglossiye göre daha az karakteristiktir. Gigantizmde de büyüme döneminde gelişen mandibular prognatizm, frontal belirginleşme, dental maloklüzyon ve dişler arası aralanma görülebilir (Atreja ve ark., 2012; De Stefani ve ark., 2022).

5.2.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Akromegali veya gigantizmli hastalarda dental ve cerrahi planlama öncesinde hastalığın kontrol durumu, güncel GH ve IGF-1 düzeyleri, uygulanan hipofiz tedavileri ve eşlik eden sistemik hastalıklar değerlendirilmelidir. Dentofasiyal muayenede mandibular büyüme, prognatizm, diastemalar, oklüzal ilişkiler, dil hacmi, temporomandibular eklem ve yüz yumuşak dokularındaki değişiklikler kaydedilmelidir. Erişkin dönemde ortaya çıkan ilerleyici prognatizm, diastema veya maloklüzyon henüz tanı almamış bir hastada saptanırsa kalıcı ortodontik ya da cerrahi tedaviye başlanmadan önce endokrinolojik değerlendirme istenmelidir (De Stefani ve ark., 2022; Katznelson ve ark., 2014; Preo ve ark., 2022).

Kontrol altında olmayan hastalıkta kemik ve yumuşak doku büyümesi devam edebileceğinden, kesin ortodontik ve ortognatik cerrahi tedavinin sonuçları kararlı olmayabilir. Bu nedenle maksillofasiyal rekonstrüksiyon ve ortognatik

cerrahi, GH ve IGF-1 düzeyleri kararlı hâle gelinceye kadar ertelenmelidir. Endokrinolojik kontrol sağlandıktan sonra devam eden iskeletsel deformiteler, ortodontik hazırlık ve hastaya özgü ortognatik cerrahi planlamayla düzeltilebilir. Planlama sırasında makroglossi, yüz yumuşak dokularının hacmi ve temporomandibular eklem bulguları da dikkate alınmalıdır. Gigantizmlili hastalarda ise hormonal kontrolün yanı sıra kraniyofasiyal büyümenin devam edip etmediği de cerrahi zamanlamada belirleyicidir (De Stefani ve ark., 2022; Katznelson ve ark., 2014).

Makroglossi ile faringeal ve laringeal yumuşak dokulardaki kalınlaşma; maske ile ventilasyonu ve endotrakeal entübasyonu güçleştirebilir. Obstrüktif uyku apnesi de sedasyon ve genel anestezi sırasında hava yolu tıkanıklığı riskini artırmaktadır. Bu nedenle sedasyon veya genel anestezi gerektiren işlemler öncesinde hava yolu ve uyku apnesi yönünden ayrıntılı değerlendirme yapılmalı, olası zor hava yolu için anestezi ekibiyle önceden planlama sağlanmalıdır. Postoperatif dönemde hava yolu tıkanıklığı ve gecikmiş ekstübasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hipertansiyon, kardiyomiyopati, ritim bozuklukları ve diyabet gibi eşlik eden durumlar cerrahi öncesinde kontrol altına alınmalıdır (Friedel ve ark., 2013; Katznelson ve ark., 2014).

5.3 Hipopitüitarizm

Hipopitüitarizm, hipofizin ön veya arka lobuyla ilişkili hormonlardan birinin ya da birkaçının kısmen veya tamamen yetersiz olmasıyla karakterize klinik bir durumdur. Hormon eksikliği tek bir hipofiz ekseniiyle sınırlı kalabileceği gibi birden fazla eksenii de etkileyebilir. Klinik tablonun niteliği, hangi hormonların etkilendiğine ve eksikliğin derecesine göre değişmektedir (Fleseriu ve ark., 2016; Higham ve ark., 2016).

Hipopitüitarizmin en sık nedenleri hipofiz ve çevresindeki bölgeyi etkileyen tümörler ile bu tümörlere uygulanan cerrahi ve radyoterapidir. Travmatik beyin hasarı, vasküler olaylar, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve infiltratif hastalıklar ile doğuştan bozukluklar da hipofiz hormon yetersizliğine neden olabilir. Belirtilerin çoğunlukla özgül olmaması ve yavaş gelişmesi tanıyı güçleştirebilir; ayrıca hormonal eksiklikler zaman içerisinde ilerleyebilir. Bu nedenle etkilenen hipofiz eksenlerinin belirlenmesi ve düzenli endokrinolojik takip önem taşımaktadır (Das & Dutta, 2023).

5.3.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Hipopitüitarizmde oral ve maksillofasiyal bulgular özellikle GH eksikliğinin çocukluk döneminde başlaması durumunda belirgindir. Mevcut çalışmaların büyük bölümü izole GH eksikliği bulunan çocuklara dayandığından, bu bulgular bütün hipopitüitarizm hastalarına genellenmemelidir. GH eksikliğinde dental olgunlaşma kronolojik yaşa göre gecikebilir. Güncel bir çalışmada, henüz GH tedavisine başlamamış çocuklarda özellikle daimi birinci molarlar ve kesici

dişlerin erken sürme döneminde gecikme saptanmıştır (Torlińska-Walkowiak ve ark., 2021, 2025).

Kraniyofasiyal büyümedeki yetersizlik, özellikle kraniyal taban ve mandibula boyutlarında azalmayla ilişkilidir. Mandibular uzunluğun ve arka yüz yüksekliğinin azalması; mandibular retrognati, mandibulanın arkaya rotasyonu ve iskeletsel Sınıf II maloklüzyona eğilim oluşturabilir. Bu değişikliklere dental çapraşıklık, artmış overjet ve oklüzal uyumsuzluk eşlik edebilir. Bulguların şiddeti, GH eksikliğinin başlangıç yaşı ve süresiyle ilişkili olarak değişmektedir (Torlińska-Walkowiak ve ark., 2021; Wójcik & Beń-Skowronek, 2020).

GH eksikliği bulunan çocuklarda dişlerin sayı ve boyutuna ilişkin anomaliler de bildirilmiştir. Kesitsel bir çalışmada hipodonti ile mikrodonti veya makrodonti, sağlıklı çocuklara göre daha sık bulunmuştur. Buna karşılık gelişimsel mine defektlerinin sıklığı bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çürük, diş aşınması ve periodontal dokulardaki değişikliklere ilişkin veriler ise sınırlı ve birbiriyle uyumlu değildir; bu nedenle bunlar hipopitüitarizmin karakteristik oral bulguları olarak değerlendirilmemelidir (Torlińska-Walkowiak ve ark., 2021, 2023).

5.3.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Hipopitüitarizmli hastalarda dental veya cerrahi tedavi öncesinde hangi hormonal eksenlerin etkilendiği ve uygulanan replasman tedavisinin yeterliliği değerlendirilmelidir. Hastanın güncel endokrinolojik durumu, kullandığı hidrokortizon, levotiroksin, GH veya desmopressin gibi ilaçların dozları ve son laboratuvar sonuçları incelenmelidir. Cerrahi stres açısından en kritik durum, ACTH eksikliğine bağlı merkezi adrenal yetersizliktir. Merkezi hipotiroidide ise TSH düzeyi tek başına güvenilir olmadığından değerlendirme serbest tiroksin düzeyi ve klinik bulgularla birlikte yapılmalıdır (Fleseriu ve ark., 2016).

Hormon replasman tedavileri hekim önerisi olmadan kesilmemelidir. GH tedavisi alan çocuklarda kraniyofasiyal büyümenin devam edebileceği göz önünde bulundurularak ortodontik ve ortognatik tedavilerin zamanlaması büyüme süreciyle uyumlu biçimde planlanmalıdır (Wójcik & Beń-Skowronek, 2020). Merkezi adrenal yetersizliği bulunan hastalarda rutin glukokortikoid tedavisine ek olarak cerrahi stresin derecesine uygun perioperatif hidrokortizon desteği gerekebilir. Endocrine Society kılavuzunda minör-orta dereceli cerrahi stres için genellikle bir-iki gün süreyle toplam 25–75 mg/24 saat hidrokortizon; majör cerrahi stres için ise 100 mg intravenöz hidrokortizonu takiben 200 mg/24 saat sürekli infüzyon veya 50 mg'lık dozların altı saatte bir uygulanması önerilmektedir. Uygulanacak rejim, işlemin kapsamına ve hastanın klinik durumuna göre endokrinoloji ve anesteziyoloji değerlendirmesiyle belirlenmelidir (Fleseriu ve ark., 2016; Woodcock ve ark., 2020).

Adrenal rezervin veya replasman tedavisinin yeterliliği konusunda belirsizlik bulunması durumunda elektif invaziv işlemlerden önce endokrinolojik değerlendirme istenmelidir. Perioperatif ve postoperatif dönemde kan basıncı, bilinç durumu, kan glukozu, sıvı-elektrolit dengesi, bulantı-kusma varlığı ve hastanın ilaçlarını ağızdan alabilme durumu izlenmelidir. Kalıcı hipotansiyon, kusma, hipoglisemi veya bilinç değişikliği yetersiz glukokortikoid desteğini düşündürebileceğinden acil tıbbi değerlendirme gerektirir. Desmopressin kullanan hastalarda ise sıvı dengesi, idrar çıkışı ve serum sodyum düzeyindeki değişiklikler özellikle dikkate alınmalıdır (Fleseriu ve ark., 2016; Woodcock ve ark., 2020).

6. ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

6.1 Genel Bilgiler

Adrenal bezler, farklı hormonların sentezinden sorumlu korteks ve medulla bölümlerinden oluşur. Adrenal korteksten glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler; medulladan ise adrenalin ve noradrenalin başta olmak üzere katekolaminler salgılanır. Başlıca glukokortikoid olan kortizol; metabolik dengenin, inflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarının, damar tonusunun ve fizyolojik stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynar. Aldosteron sıvı-elektrolit dengesi ile kan basıncının korunmasına katkıda bulunurken katekolaminler akut strese karşı kardiyovasküler ve metabolik yanıtları destekler (Dutt ve ark., 2026; Nicolaides ve ark., 2000).

Adrenal hormonların aşırı veya yetersiz salgılanması; kan basıncı ve glisemik kontrolün yanı sıra bağışıklık yanıtını, kemik metabolizmasını ve cerrahi strese verilen fizyolojik yanıtı etkileyebilir. Ayrıca uzun süreli dış kaynaklı glukokortikoid kullanımı hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini baskılayarak stres dönemlerinde adrenal yetersizlik riskine yol açabilir. Bu nedenle dental işlemler ile oral ve maksillofasiyal cerrahi öncesinde hastalığın kontrol durumu ile kullanılan glukokortikoidin dozu, uygulama yolu ve kullanım süresi değerlendirilmelidir. Özellikle invaziv işlemlerde enfeksiyon, yara iyileşmesi, hemodinamik değişiklikler ve cerrahi strese yetersiz yanıt gelişme olasılığı tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024; Bin Rubaia'an ve ark., 2021).

6.2 Cushing Sendromu

Cushing sendromu, dokuların uzun süre fizyolojik olmayan düzeyde glukokortikoid etkisine maruz kalması sonucunda gelişen klinik tablodur. En sık neden, tedavi amacıyla kullanılan dış kaynaklı glukokortikoidlerdir. Endojen Cushing sendromu ise ACTH bağımlı veya ACTH'den bağımsız olarak sınıflandırılır. ACTH bağımlı olgular hipofiz kaynaklı ACTH salgılayan adenomlara —Cushing hastalığı— veya ektopik ACTH üretimine bağlı

gelişebilirken ACTH'den bağımsız olgular çoğunlukla adrenal bezden aşırı kortizol salgılanmasıyla ilişkilidir (Reincke & Fleseriu, 2023).

Uzun süreli hiperkortizolizm; santral yağlanma, yüzde yuvarlaklaşma, deride incelme ve kolay morarma, proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, glukoz intoleransı veya diyabet, osteoporoz ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi çok sayıda sistemik bulguya neden olabilir. Ayrıca tromboembolik ve kardiyovasküler komplikasyon riskinde artış görülebilir. Bu eşlik eden durumlar hastanın genel sağlık durumunu ve cerrahi tedavi riskini etkilediğinden hastalığın kontrol altına alınması ve hiperkortizolizmin temel nedenine yönelik tedavi uygulanması önem taşır (Nieman ve ark., 2015; Reincke & Fleseriu, 2023).

6.2.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Cushing sendromuna özgü, tanı koydurucu bir oral bulgu bulunmamaktadır. Ayrıca bu konudaki dental kanıtların önemli bir bölümü endojen Cushing sendromlu hastalardan değil, uzun süre sistemik glukokortikoid kullanan bireylerden elde edilmiştir. Kronik glukokortikoid maruziyetine bağlı bağışıklık yanıtındaki baskılanma, oral mukozanın fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığını artırabilir. Bu hastalarda en sık bildirilen mukozal değişikliklerden biri oral kandidiyazistir. Uzun süreli kortikosteroid kullanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, oral kandidiyazis sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Beeraka ve ark., 2013; Dănciulescu Miulescu ve ark., 2020).

Periodontal dokularda sondalama derinliği ve klinik ataşman kaybında artış görülebilmekle birlikte Cushing sendromu ile periodontitis arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kesin olarak gösterilmemiştir. Diyabet, obezite, osteoporoz ve bağışıklık yanıtındaki değişiklikler periodontal bulguların gelişimine katkıda bulunabilir. Glukokortikoid fazlalığı kemik metabolizmasını da olumsuz etkileyerek mandibular kemik mineral yoğunluğunda ve alveoler kemik desteğinde azalmaya yol açabilir; ileri olgularda diş hareketliliği ve diş kaybı riski artabilir. Bağışıklığın baskılanması, hiperglisemi ve kemik yoğunluğundaki azalma birlikte değerlendirildiğinde oral enfeksiyonlara yatkınlık oluşabileceği ve yumuşak ya da sert dokulardaki iyileşmenin gecikebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Beeraka ve ark., 2013; Bin Rubaia'an ve ark., 2021; Dănciulescu Miulescu ve ark., 2020).

6.2.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Cushing sendromlu hastalarda dental veya cerrahi tedavi öncesinde hiperkortizolizmin aktif olup olmadığı, hastalığın kontrol durumu ve uygulanan tedaviler değerlendirilmelidir. Hastanın sistemik, inhaler, eklem içi veya topikal glukokortikoid kullanımı; ilacın dozu, kullanım süresi ve sonlandırılma zamanı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ayrıca kortizol sentezini baskılayan ilaçlar, geçirilmiş hipofiz veya adrenal cerrahi ve glukokortikoid replasman gereksinimi

göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılan glukokortikoidler hekim değerlendirmesi olmadan kesilmemeli veya dozları değiştirilmemelidir (Nieman ve ark., 2015; Varlamov ve ark., 2022).

Ağır Cushing sendromu, genellikle 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin laboratuvarın normal üst sınırının beş katından fazla olması veya hiperkortizolizme bağlı ciddi sistemik komplikasyonların bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumdaki hastalarda elektif invaziv dental işlemler ile oral ve maksillofasiyal cerrahi girişimler, hiperkortizolizm kontrol altına alınmaya ve eşlik eden sistemik bozukluklar uygun biçimde düzenleninceye kadar planlanmamalıdır. Diğer hastalarda cerrahi uygunluk, tek başına kortizol sonucuna göre değil; hastalığın kontrol durumu, kan basıncı, kan glukozu, serum potasyumu, aktif enfeksiyon varlığı, tromboembolik risk ve kullanılan ilaçlar birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir (Araujo-Castro ve ark., 2025; Nieman ve ark., 2015; Varlamov ve ark., 2022).

Bağışıklık yanıtındaki baskılanma, hiperglisemi ve dokuların onarım kapasitesindeki azalma; odontojenik enfeksiyonların ilerlemesine ve cerrahi yara iyileşmesinin gecikmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle işlem öncesinde oral kandidiyazis, periodontal enfeksiyon ve diğer odontojenik enfeksiyon odakları araştırılmalı; mümkün olduğunda aktif enfeksiyonlar elektif cerrahiden önce kontrol altına alınmalıdır. Cerrahi sırasında dokuların mümkün olduğunca az travmatize edilmesi ve uygun yara kapatılmasının sağlanması önemlidir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, yara ayrılması ve gecikmiş iyileşme bulguları açısından daha yakın klinik takip yapılmalıdır (Bin Rubaia'an ve ark., 2021; Dănciulescu Miulescu ve ark., 2020).

Hipertansiyon, hiperglisemi veya diyabet, hipokalemi, obezite ve osteoporoz tedavi planını etkileyebileceğinden işlem öncesinde kan basıncı ve kan glukozu değerlendirilerek gerekli durumlarda güncel laboratuvar sonuçları incelenmelidir. Sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirilecek kapsamlı oral ve maksillofasiyal cerrahi girişimlerde kardiyovasküler durum, elektrolit dengesi ve artmış venöz tromboembolizm riski anesteziyoloji değerlendirmesine dâhil edilmelidir. Osteoporoz nedeniyle bifosfonat veya denosumab kullanan hastalarda ilaca bağlı çene osteonekrozu riski ayrıca değerlendirilmelidir (Nieman ve ark., 2015; Ruggiero ve ark., 2022; Varlamov ve ark., 2022). Postoperatif izlemde kan basıncı, glisemik kontrol, enfeksiyon ve yara iyileşmesi takip edilmeli; kortizol düşürücü veya glukokortikoid replasman tedavilerindeki değişiklikler hastayı izleyen hekimle birlikte planlanmalıdır.

6.3 Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik, organizmanın bazal gereksinimlerini ve stres sırasında artan ihtiyacını karşılayacak düzeyde kortizol üretilmemesiyle karakterize bir endokrin bozukluktur. Primer adrenal yetmezlik, adrenal korteksin doğrudan etkilenmesi sonucunda gelişir ve genellikle kortizol eksikliğine aldosteron

eksikliği de eşlik eder. Sekonder adrenal yetmezlik hipofizden ACTH salgısının azalmasına, tersiyer adrenal yetmezlik ise hipotalamik uyarının baskılanmasına bağlıdır. Uzun süreli dış kaynaklı glukokortikoid kullanımı ve bu ilaçların kontrolsüz biçimde azaltılması veya kesilmesi, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini baskılayarak adrenal yetmezliğe yol açabilir. Santral ve glukokortikoide bağlı adrenal yetmezlikte aldosteron salgısı genellikle korunur (Beuschlein ve ark., 2024; Bornstein ve ark., 2016; Husebye ve ark., 2021).

Klinik belirtiler çoğunlukla özgül değildir ve yorgunluk, kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, karın ağrısı, postüral hipotansiyon, hiponatremi ve hipoglisemiye içerebilir. Hiperkalemi daha çok aldosteron eksikliğinin bulunduğu primer adrenal yetmezlikte görülür. Enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, uzun süreli açlık, kusma veya glukokortikoid replasmanının aksatılması, kortizol gereksinimini artırarak klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilir (Bornstein ve ark., 2016; Husebye ve ark., 2021).

6.3.1 Oral ve Maksillofasiyal Bulgular

Primer adrenal yetmezliğin (Addison hastalığının) en karakteristik oral bulgusu mukozal hiperpigmentasyondur. Kortizolün azalmış geri bildirimi sonucunda proopiomelanokortin, ACTH ve melanosit uyarıcı hormon üretiminin artması melanin sentezini uyarır. Pigmentasyon kahverengi-siyah renkli, düzensiz sınırlı maküller veya yaygın renk değişikliği şeklinde görülebilir. En sık bukkal mukoza etkilenmekle birlikte diş eti, damak, dil, alveoler mukoza ve dudaklarda da pigmentasyon gelişebilir. Genellikle asemptomatik olan bu değişiklikler deri bulgularından ve diğer sistemik belirtilerden önce ortaya çıkabilir; bazı hastalarda hastalığın ilk veya tek fark edilebilir bulgusu olabilir. Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlikte ACTH düzeyi artmadığından belirgin mukokutanöz hiperpigmentasyon beklenmez (Bugăla ve ark., 2022; Dănciulescu Miulescu ve ark., 2020).

Adrenal yetmezliğe eşlik edebilecek diğer oral bulgular arasında mukozal solukluk, oral kandidiyazis, ağız kuruluğu, tekrarlayan oral ülserler ve çeşitli periodontal veya dental değişiklikler bildirilmiştir. Bununla birlikte bu bulgular çoğunlukla kortizol eksikliğinin doğrudan sonucu değildir; otoimmün poliglandüler sendromlar, tip 1 diyabet, hipoparatiroidizm, pernisiyöz anemi veya çölyak hastalığı gibi eşlik eden bozukluklarla ilişkili olabilir. Özellikle otoimmün poliglandüler sendrom tip 1'de kronik mukokutanöz kandidiyazis ile dental mine gelişim bozuklukları görülebilir. Bu nedenle pigmentasyon dışındaki oral bulgular adrenal yetmezliğe özgü kabul edilmemeli ve eşlik eden sistemik hastalıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (Bugăla ve ark., 2022).

6.3.2 Diş Hekimliği ile Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Yaklaşımı

Adrenal yetmezliği bulunan hastalarda dental veya cerrahi işlem öncesinde hastalığın tipi, kullanılan glukokortikoid replasman tedavisi, son dozun alınma zamanı, tedaviye uyum ve daha önce adrenal kriz geçirilip geçirilmediği sorgulanmalıdır. Hastanın stres durumlarında doz artırımı konusunda bilgilendirilmiş olması ve güncel bir steroid acil durum kartı taşıması da değerlendirilmelidir. Açıklanamayan hipotansiyon, belirgin halsizlik, aktif enfeksiyon, devam eden kusma veya dehidratasyon gibi yetersiz replasmanı düşündüren bulguların varlığında elektif invaziv işlemler klinik durum düzeltilinceye ve gerekli endokrinoloji değerlendirmesi tamamlanıncaya kadar ertelenmelidir (Bornstein ve ark., 2016; Woodcock ve ark., 2020).

Anamnez sırasında yalnızca oral ilaçlar değil; inhaler, intranazal, topikal, parenteral ve yakın zamanda uygulanmış intraartiküler glukokortikoidler de sorgulanmalıdır. Glukokortikoide bağlı adrenal yetmezlik riski açısından 2024 tarihli ortak kılavuzda, oral tedavinin iki eşiği birden aşması önem taşımaktadır: tedavi süresinin en az 3–4 hafta olması ve günlük dozun fizyolojik eşdeğerin üzerinde bulunması. Fizyolojik eşdeğer doz aralığı hidrokortizon için 15–25 mg/gün, prednizon veya prednizolon için 4–6 mg/gün, metilprednizolon için 3–5 mg/gün ve deksametazon için 0,25–0,5 mg/gün olarak belirtilmiştir. Bu değerler adrenal yetmezliği kesin olarak gösteren tanısal sınırlar değil, risk değerlendirme eşikleridir. Güncel veya yakın zamanda glukokortikoid kullanımı bulunan ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin iyileştiği biyokimyasal olarak gösterilmemiş hastalarda cerrahi stres dozu planlanmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024).

Glukokortikoid tedavisinin azaltılması veya sonlandırılması sürecinde eksen iyileşmesinin değerlendirilmesi gerekiyorsa, hekim gözetiminde saat 08.00–09.00 arasında ölçülen sabah serum kortizolü kullanılabilir. Glukokortikoid dozu en az 24 saat kesildikten sonra —deksametazon bu değerlendirme dışında tutulur— ölçülen kortizolün >300 nmol/L (>10 µg/dL) olması eksen iyileşmesini destekler. Değerin 150–300 nmol/L (5–10 µg/dL) arasında olması durumunda fizyolojik doz sürdürülerek ölçümün tekrarlanması; <150 nmol/L (<5 µg/dL) olması durumunda ise replasmanın devam ettirilmesi önerilir. Bu sınırlar doğrudan “dental işlem yapılabilir” değerleri olarak kullanılmamalı, yalnızca glukokortikoide bağlı adrenal baskılanmanın değerlendirilmesi kapsamında yorumlanmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024).

Adrenal yetmezlik tanısı bulunan veya glukokortikoide bağlı adrenal yetmezlik riski dışlanmamış erişkinlerde, lokal anestezi altında gerçekleştirilen cerrahi işlemler için oral stres dozu önerilmektedir. Hidrokortizon kullanan hastalarda toplam günlük doz 40 mg’a çıkarılabilir; bu doz 20 mg işlemden bir saat önce, 10 mg işlemden altı saat sonra ve 10 mg sonraki altı saatte uygulanabilir. Alternatif olarak prednizon kullanan hastalarda toplam 10 mg’ın

işlemden bir saat önce verilmesi önerilmektedir. Günlük olarak en az 40 mg hidrokortizon, 10 mg prednizon veya 1 mg deksametazon kullanan hastalarda hemodinamik instabilite bulunmadıkça ek doz artışı genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte, uygulanacak rejim hastanın mevcut tedavisi ve işlemin cerrahi stres düzeyi dikkate alınarak endokrinoloji görüşü doğrultusunda belirlenmelidir (Beuschlein ve ark., 2024).

Genel veya rejjyonel anestezi gerektiren, uzun süreli açlık oluşturacak ya da kapsamlı oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemlerde erişkinler için anestezi indüksiyonunda 100 mg intravenöz hidrokortizon uygulanmasını takiben 24 saatte 200 mg sürekli intravenöz infüzyon önerilmektedir. Sürekli infüzyonun mümkün olmadığı durumlarda 50 mg intravenöz veya intramüsküler hidrokortizon altı saatte bir uygulanabilir. Hasta oral ilaç alamadığı sürece parenteral tedavi sürdürülmeli; komplikasyonsuz iyileşme ve oral alımın başlamasından sonra artırılmış oral doz 48 saat devam ettirilerek hastanın olağan replasman dozuna dönülmelidir. Postoperatif enfeksiyon, şiddetli ağrı veya uzamış iyileşme durumunda artırılmış dozun süresi klinik duruma göre yeniden değerlendirilmelidir. Bu dozlar erişkin kılavuz önerileri olup çocuklarda yaş ve vücut ağırlığına dayalı ayrı rejimler kullanılmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024; Woodcock ve ark., 2020).

Perioperatif dönemde açlık süresi mümkün olduğunca kısaltılmalı, etkili anestezi ve ağrı kontrolü sağlanmalı ve hastanın olağan glukokortikoid tedavisi kontrolsüz biçimde kesilmemelidir. Postoperatif takipte kan basıncı, bilinç durumu, oral alım, bulantı-kusma, ağrı ve enfeksiyon bulguları izlenmelidir. Hipotansiyon veya hipovolemik şoka bulantı-kusma, şiddetli halsizlik, ateş ya da bilinç değişikliğinin eşlik etmesi adrenal kriz olasılığını düşündürmelidir. Böyle bir durumda işlem sonlandırılarak acil tıbbi değerlendirme başlatılmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024; Woodcock ve ark., 2020).

7. ENDOKRİN HASTALARDA BAŞLICA DENTAL VE CERRAHİ ACİL DURUMLAR

7.1 Hipoglisemi

Hipoglisemi; özellikle insülin, sülfonilüre veya meglitinid kullanan hastalarda öğünün atlanması ya da geciktirilmesi, ilaç dozuyla besin alımının uyumsuz olması ve dental işlem öncesinde uzun süre aç kalınması sonucunda gelişebilir. Daha önce ciddi hipoglisemi geçirilmesi, hipoglisemi farkındalığının azalması ve böbrek yetmezliği riski artıran diğer etkenlerdir. Amerikan Diyabet Derneği, kan glukozunun 54–69 mg/dL arasında olmasını düzey 1; 54 mg/dL'nin altında olmasını ise acil müdahale gerektiren düzey 2 hipoglisemi olarak tanımlamaktadır. Ölçülen glukoz değerinden bağımsız olarak hastanın dışarıdan yardım gerektirecek derecede bilinçsel veya fiziksel işlev kaybı yaşaması düzey 3 hipoglisemi kabul edilmektedir. Terleme, titreme, taşikardi, açlık, huzursuzluk ve baş ağrısı erken dönemde görülebilirken; konsantrasyon bozukluğu, davranış

değişikliği, konuşmada peltekleşme, konfüzyon, nöbet ve bilinç kaybı tablonun ağırlaştığını gösterir (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026c).

Dental işlem sırasında hipoglisemiden şüphelenildiğinde tedavi derhâl sonlandırılmalıdır. Bilinci açık ve güvenli biçimde yutabilen hastaya 15 g hızlı emilen oral karbonhidrat verilerek kan glukozu izlenmelidir (Miller & Ouanounou, 2020). Kan glukozu 15 dakika sonra yeniden ölçülmeli; değer hâlâ 70 mg/dL'nin altındaysa aynı uygulama tekrarlanmalıdır. Glukoz düzeyi yükselmeye başladıktan sonra tekrarlayan hipoglisemiyi önlemek amacıyla hastanın öğün veya ara öğün tüketmesi sağlanmalıdır (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, 2026c). Bilinci bozulmuş veya güvenli biçimde yutamayan hastaya oral karbonhidrat verilmemeli ve acil tıbbi yardım istenmelidir. Bu durumda uygulama konusunda eğitilmiş olmaları koşuluyla 1 mg glukagon intramüsküler veya subkutan yolla uygulanabilir; hasta güvenli biçimde yutabilecek duruma geldiğinde oral glukoz desteği verilmelidir (Miller & Ouanounou, 2020).

7.2 Ciddi Hiperglisemi ve Hiperglisemik Krizler

Ciddi hiperglisemi; poliüri, polidipsi, halsizlik, kilo kaybı, bulantı-kusma ve dehidratasyonla kendini gösterebilir. Diyabetik ketoasidozda (DKA) bunlara abdominal ağrı, derin ve hızlı solunum ile nefeste aseton benzeri koku eşlik edebilir. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) ise genellikle daha yavaş gelişir; belirgin sıvı kaybı, nörolojik bulgular ve bilinç durumunda değişiklik ön plandadır. DKA tanısı için üç ölçütün birlikte bulunması gerekir: bilinen diyabet veya kan glukozunun ≥ 200 mg/dL olması, beta-hidroksibütirat düzeyinin ≥ 3 mmol/L ya da idrar ketonunun $\geq 2+$ bulunması ve pH'nin $< 7,3$ veya bikarbonatın < 18 mmol/L olması. HHD tanısı ise kan glukozunun ≥ 600 mg/dL olması, etkili serum ozmolalitesinin > 300 mOsm/kg veya total ozmolalitenin > 320 mOsm/kg olması, belirgin ketozun bulunmaması ve pH'nin $\geq 7,3$, bikarbonatın ise ≥ 15 mmol/L olmasıyla konulur. Bunlar hastane ortamında kullanılan tanı ölçütleridir; tek başına yüksek kapiller glukoz değeri DKA veya HHD tanısı koydurmaz (Umpierrez ve ark., 2024).

Dental işlem sırasında ciddi hiperglisemiden şüphelenildiğinde tedavi sonlandırılmalı, hastanın vital bulguları ve mümkünse kapiller kan glukozu değerlendirilmelidir. Devam eden kusma, abdominal ağrı, derin ve hızlı solunum, belirgin dehidratasyon, nefeste aseton kokusu veya bilinç değişikliği bulunan hastalarda DKA ya da HHD olasılığı düşünülerek 112 acil sağlık hizmetleri aracılığıyla hastaneye sevk sağlanmalıdır. Özellikle sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörü kullanan hastalarda DKA, kan glukozu 200 mg/dL'nin altında bulunmasına rağmen gelişebileceğinden, glukoz değerinin görece düşük olması acil durumu dışlamaz. DKA ve HHD'nin tedavisi intravenöz sıvı, insülin ve elektrolit düzenlenmesini gerektirdiğinden rutin dental klinikte tedavi

edilmeye çalışılmamalıdır. Acil kriz bulguları bulunmamakla birlikte beklenmedik derecede yüksek glukoz saptanan hastalarda elektif işlem ertelenmeli ve glisemik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla tıbbi yönlendirme yapılmalıdır (Miller & Ouanounou, 2020; Umpierrez ve ark., 2024).

7.3 Tiroid Fırtınası

Tiroid fırtınası açısından en yüksek risk; tedavi edilmemiş veya kontrolsüz hipertiroidisi bulunan, antitiroid ilaçlarını düzensiz kullanan ya da yakın zamanda bırakan hastalardır. Enfeksiyon, cerrahi girişim, travma ve şiddetli fiziksel veya psikolojik stres tabloyu tetikleyebilir. Bu nedenle hipertiroidi öyküsü bulunan hastalarda dental işlem öncesinde hastalığın kontrol durumu, kullanılan ilaçlar ve tedaviye uyum sorgulanmalıdır. İstirahat taşikardisi, belirgin tremor, aşırı terleme, ısı intoleransı, ajitasyon veya açıklanamayan kilo kaybı gibi aktif hipertiroidi bulguları bulunan hastalarda elektif invaziv işlem öncesinde tıbbi değerlendirme yapılmalıdır (De Leo ve ark., 2016; Lee ve ark., 2016).

Dental veya cerrahi işlem sırasında ani gelişen $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş, ≥ 130 atım/dakika taşikardi, atriyal fibrilasyon, ajitasyon, deliryum, bilinç değişikliği, bulantı-kusma, diyare veya kalp yetersizliği bulguları tiroid fırtınasını düşündürmelidir. Japon Tiroid Derneği ölçütlerine göre biyokimyasal tirotoksikoz merkezi sinir sistemi bulgularından en az biriyle birlikte ateş, taşikardi, kalp yetersizliği veya gastrointestinal-hepatik bulgulardan birinin eşlik etmesi kesin tiroid fırtınası lehinedir. Merkezi sinir sistemi bulgusu bulunmadığında ise tirotoksikoz bu bulgulardan en az üçünün eşlik etmesi tanıyı destekler. Bununla birlikte dental klinikte kesin tanı koymaya çalışılmamalı ve acil yönlendirme laboratuvar sonuçları beklenerek geciktirilmemelidir (Akamizu ve ark., 2012).

Tiroid fırtınasından şüphelenildiğinde dental işlem derhâl sonlandırılmalı ve 112 acil sağlık hizmetleri aranmalıdır. Hasta uygun pozisyona alınarak hava yolu, solunum ve dolaşım değerlendirilip vital bulguları izlenmeli; yüksek ateş varlığında dıştan soğutma uygulanmalıdır. Bilinç değişikliği, ciddi taşikardi veya kardiyovasküler instabilite bulunan hastalarda rutin dental klinik koşullarında antitiroid ilaç ya da beta-bloker tedavisi uygulanmaya çalışılmamalı; ileri tedavi için acil hastane transferi sağlanmalıdır. Tiroid fırtınasının hastane tedavisi antitiroid ilaçlar, iyot, glukokortikoidler, beta-adrenerjik reseptör blokerleri ve destekleyici tedavilerin birlikte uygulanmasını gerektirir (Lee ve ark., 2016; Satoh ve ark., 2016).

7.4 Adrenal Kriz

Adrenal yetmezlik tanısı bulunan hastalar ile hâlen uzun süreli glukokortikoid kullanan veya bu tedavisi yakın zamanda azaltılan ya da kesilen hastalar adrenal kriz açısından risk altındadır. Daha önce adrenal kriz geçirilmesi, glukokortikoid replasmanının aksatılması, kusma veya ishal nedeniyle ilacın emilememesi riski artırır. Enfeksiyon, travma, cerrahi ve dental girişimler ile şiddetli ağrı veya

anksiyete de adrenal krizi tetikleyebilir. Bu nedenle riskli hastalarda işlem öncesinde kullanılan ilacın dozu, son alınma zamanı, steroid acil durum kartı ve varsa hidrokortizon enjeksiyon kiti sorgulanmalıdır (Beuschlein ve ark., 2024; Jevon, 2020).

Hipotansiyon veya hipovolemik şoka bulantı-kusma, belirgin halsizlik, ateş ya da bilinç değişikliğinden en az birinin eşlik etmesi adrenal krizi düşündürmelidir. Özellikle mevcut veya yakın zamanda glukokortikoid kullanımı bulunan bir hastada açıklanamayan hipotansiyon, dolaşım kollapsı veya akut abdominal belirtiler gelişmesi durumunda, daha önce adrenal yetmezlik tanısı konulmamış olsa bile adrenal kriz olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hipoglisemi, hiponatremi ve hiperkalemi tabloya eşlik edebilmekle birlikte, acil tedavinin başlatılması için laboratuvar sonuçları beklenmemelidir (Beuschlein ve ark., 2024).

Dental veya cerrahi işlem sırasında adrenal krizden şüphelenildiğinde girişim derhâl sonlandırılmalı, hastanın yaşamsal bulguları değerlendirilerek 112 acil sağlık hizmetleri çağrılmalıdır. Erişkin hastaya, olanak ve uygulama yetkinliği varsa, gecikmeden 100 mg hidrokortizon intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanmalıdır; hastanın kendi acil enjeksiyon kiti de bu amaçla kullanılabilir. Ardından acil sağlık ekibi tarafından intravenöz %0,9 sodyum klorür ile sıvı tedavisi başlatılması ve hastanın ileri değerlendirme için hastaneye nakledilmesi gerekir. Adrenal kriz kuşkusuz güçlü olduğunda hidrokortizon uygulaması tanısal incelemeler nedeniyle geciktirilmemelidir (Beuschlein ve ark., 2024; Jevon, 2020).

7.5 Akut Hipokalsemi ve Tetani

Akut hipokalsemi; hipoparatiroidizm, yakın zamanda geçirilmiş tiroid veya paratiroid cerrahisi, ciddi D vitamini ya da magnezyum eksikliği bulunan hastalarda gelişebilir. Klinik tablonun şiddeti, serum kalsiyum düzeyinin yanı sıra düşüşün hızına da bağlıdır. Ağız çevresinde ve parmaklarda uyuşma veya karıncalanma genellikle erken belirtiler arasındadır. Kas krampları, karpopedal spazm, Trousseau ve Chvostek bulguları tetaniyi düşündürürken; laringospazm, nöbet, düzeltilmiş QT aralığında uzama ve kardiyak aritmiler ağır hipokalseminin göstergeleri olabilir (Turner ve ark., 2016).

Hipokalsemiye ilişkin acil tedavi eşikleri kılavuzlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Society for Endocrinology rehberinde albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumunun <1,9 mmol/L olması veya referans aralığının altında bir kalsiyum düzeyine klinik semptomların eşlik etmesi ağır hipokalsemi olarak değerlendirilirken, 2022 International Task Force acil intravenöz tedaviyi özellikle düzeltilmiş kalsiyum <7,0 mg/dL olduğunda veya ciddi kardiyak, solunumsal ya da nörolojik bulgular bulunduğunda önermektedir. Dental işlem sırasında aniden başlayan ağız çevresi uyuşukluğu, parmaklarda karıncalanma, kas sertliği ve özellikle el ve ayaklarda spazm gelişmesi tetani açısından uyarıcı

olmalıdır. Bununla birlikte, dental anksiyeteye bağlı hiperventilasyon da hipokapniye ve iyonize kalsiyum düzeyinde azalmaya yol açarak tetani oluşturabilir. Bu nedenle hastanın solunum hızı ve solunum biçimi de değerlendirilmelidir (McCarthy ve ark., 2016; Turner ve ark., 2016).

Tetani veya ağır hipokalsemi bulguları geliştiğinde dental ya da cerrahi işlem derhâl sonlandırılmalı, ağız içindeki aletler uzaklaştırılmalı ve hastanın hava yolu, solunumu, dolaşımı ile yaşamsal bulguları değerlendirilmelidir. Laringospazm, nöbet, bilinç değişikliği, kardiyak ritim bozukluğu veya devam eden karpopedal spazm varlığında 112 acil sağlık hizmetleri çağrılmalıdır. Ağır ve semptomatik hipokalseminin temel tedavisi, elektrokardiyografik izlem altında intravenöz kalsiyum glukonat uygulanmasıdır; bu tedavi acil sağlık ekibi veya hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir. Bulguların hiperventilasyonla ilişkili olduğu düşünülen bilinci açık ve klinik olarak stabil hastalarda güven verici iletişim kurulmalı ve kontrollü, yavaş solunum teşvik edilmelidir. Hipoksi riski nedeniyle kese içine solutma yöntemi rutin olarak uygulanmamalı; belirtilerin düzelmemesi durumunda hasta acil tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmelidir (McCarthy ve ark., 2016; Turner ve ark., 2016).

8. SONUÇ

Endokrin hastalıklar, dental uygulamalar ile oral ve maksillofasiyal cerrahi girişimlerde tedavi planını ve perioperatif süreci etkileyebilen önemli sistemik durumlardır. Bu hastalıklara eşlik eden oral ve maksillofasiyal değişikliklerin bilinmesi, hem mevcut sistemik durumun değerlendirilmesine hem de henüz tanı almamış olguların ilgili hekime yönlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte güvenli bir yaklaşım, yalnızca hastalığın tanısına değil; güncel kontrol durumuna, kullanılan ilaçlara, eşlik eden komplikasyonlara ve planlanan girişimin kapsamına dayanmalıdır.

Tedavi öncesinde ayrıntılı tıbbi öykünün alınması, gerekli klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ve gerektiğinde ilgili hekimle görüşülmesi olası komplikasyonların azaltılmasında temel öneme sahiptir. Sistemik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda elektif girişimlerin ertelenmesi; lokal anestezi, sedasyon ve cerrahi uygulamaların ise hastalığa özgü riskler dikkate alınarak planlanması gerekir. Postoperatif izlemin hastanın bireysel gereksinimlerine göre düzenlenmesi de tedavi başarısının ayrılmaz bir parçasıdır.

Sonuç olarak endokrin hastalığı bulunan bireylerde başarılı dental ve cerrahi yönetim; dikkatli değerlendirme, uygun tedavi zamanlaması, bireyselleştirilmiş yaklaşım ve olası acil durumlara karşı hazırlıklı olunmasına dayanır.

KAYNAKÇA

- Akamizu, T., Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Ihuri, T., Tsuboi, K., Monden, T., Kouki, T., Otani, H., Teramukai, S., Uehara, R., Nakamura, Y., Nagai, M., Mori, M., & Japan Thyroid Association. (2012). Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(7), 661-679. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0334>
- Albagieh, H., Alosimi, A., Alduhayan, A., AlAbdulkarim, A., Fatani, B., & Alabood, A. (2024). Dental management of patients with renal diseases or undergoing renal transplant. *The Saudi Dental Journal*, 36(2), 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.11.023>
- Aldulaijan, H. A., Cohen, R. E., Stellrecht, E. M., Levine, M. J., & Yerke, L. M. (2020). Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clinical and Experimental Dental Research*, 6(1), 147-157. <https://doi.org/10.1002/cre2.247>
- Alla, I., Lorusso, F., Gehrke, S. A., Inchingolo, F., Di Carmine, M., & Scarano, A. (2023). Implant Survival in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *International journal of environmental research and public health*, 20(3), 2401. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032401>
- Alqadi, S. F. (2024). Diabetes Mellitus and Its Influence on Oral Health: Review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 17, 107-120. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S426671>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. (2026a). 16. Diabetes care in the hospital: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl. 1), S339–S355. <https://doi.org/10.2337/dc26-S016>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. (2026b). 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl. 1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. (2026c). 6. Glycemic goals, hypoglycemia, and hyperglycemic crises: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl. 1), S132–S149. <https://doi.org/10.2337/dc26-S006>
- Araujo-Castro, M., García-Centeno, R., Aller, J., Marazuela, M., Soto, A., Gálvez, M. Á., Cámara, R., Valassi, E., Bernabeu, I., Villar-Taibo, R., & Hanzu, F. A. (2025). Executive summary of the consensus document for the management of severe Cushing's syndrome: Consensus document of the Neuroendocrinology Focus Group of the Spanish Society of Endocrinology

- and Nutrition (SEEN). *Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion*, 72(10), 501654. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2025.501654>
- Atreja, G., Atreja, S. H., Jain, N., & Sukhija, U. (2012). Oral manifestations in growth hormone disorders. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), 381-383. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.95678>
- Beeraka, S. S., Natarajan, K., Patil, R., Manne, R. K., Prathi, V. S., & Kolaparthi, V. S. K. (2013). Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health. *Dental Research Journal*, 10(5), 666-673.
- Beuschlein, F., Else, T., Bancos, I., Hahner, S., Hamidi, O., van Hulsteijn, L., Husebye, E. S., Karavitaki, N., Prete, A., Vaidya, A., Yedinak, C., & Dekkers, O. M. (2024). European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*, 190(5), G25-G51. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae029>
- Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Silverberg, S. J., Fuleihan, G. E.-H., Marcocci, C., Minisola, S., Perrier, N., Sitges-Serra, A., Thakker, R. V., Guyatt, G., Mannstadt, M., Potts, J. T., Clarke, B. L., Brandi, M. L., & International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. (2022). Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(11), 2293-2314. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
- Bin Rubaia'an, M. A., Alotaibi, M. K., Alotaibi, N. M., & Alqhtani, N. R. (2021). Cortisol in Oral and Maxillofacial Surgery: A Double-Edged Sword. *International Journal of Dentistry*, 2021(1), 7642875. <https://doi.org/10.1155/2021/7642875>
- Bollerslev, J., Buch, O., Cardoso, L. M., Gittoes, N., Houillier, P., van Hulsteijn, L., Makay, O., Marcocci, C., Pallais, J. C., Pilz, S., Rejnmark, L., Yavropoulou, M., & Dekkers, O. M. (2025). Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. *European Journal of Endocrinology*, 193(5), G49-G78. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf222>
- Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., & Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>

- Bugălă, N. M., Carsote, M., Stoica, L. E., Albulescu, D. M., Țuculină, M. J., Preda, S. A., Boicea, A.-R., & Alexandru, D. O. (2022). New Approach to Addison Disease: Oral Manifestations Due to Endocrine Dysfunction and Comorbidity Burden. *Diagnostics*, 12(9), 2080. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092080>
- Capodiferro, S., Limongelli, L., & Favia, G. (2021). Oral and Maxillo-Facial Manifestations of Systemic Diseases: An Overview. *Medicina*, 57(3), 271. <https://doi.org/10.3390/medicina57030271>
- Chandna, S., & Bathla, M. (2011). Oral manifestations of thyroid disorders and its management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl2), S113-S116. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83343>
- Chiamolera, M. I., & Wondisford, F. E. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, 150(3), 1091-1096. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1795>
- Clarke, B. L. (2022). Hypoparathyroidism: Update of guidelines from the 2022 International Task Force. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66(5), 604-610. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000549>
- Dănciulescu Miulescu, R. E., Guja, L., Socea, B., Dumitriu, A., Paunica, S., & Ștefănescu, E. (2020). Oral Pathology Induced by Excess or Deficiency of Glucocorticoids in Adults. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 7(2), 141-147. <https://doi.org/10.22543/7674.72.P141147>
- Das, L., & Dutta, P. (2023). Approach to the Patient: A Case With an Unusual Cause of Hypopituitarism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(6), 1488-1504. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac747>
- De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *Lancet (London, England)*, 388(10047), 906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- De Stefani, A., Dassie, F., Wennberg, A., Preo, G., Muneratto, A., Fabris, R., Maffei, P., Gracco, A., & Bruno, G. (2022). Oral Manifestations and Maxillo-Facial Features in the Acromegalic Patient: A Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(4), 1092. <https://doi.org/10.3390/jcm11041092>
- Dutt, M., Wehrle, C. J., & Jialal, I. (2026). Physiology, Adrenal Gland. *Încinde StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537260/>
- Egido-Moreno, S., Valls-Roca-Umbert, J., Perez-Sayans, M., Blanco-Carrión, A., Jane-Salas, E., & López-López, J. (2023). Role of thyroid hormones in burning mouth syndrome. Systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 28(1), e81-e86. <https://doi.org/10.4317/medoral.25596>

- Fedhila, M., Belkacem Chebil, R., Marmouch, H., Terchalla, S., Ayachi, S., Oueslati, Y., Oualha, L., Douki, N., & Khochtali, H. (2023). Brown Tumors of the Jaws: A Retrospective Study. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 16, 11795514231210143. <https://doi.org/10.1177/11795514231210143>
- Fleseriu, M., Hashim, I. A., Karavitaki, N., Melmed, S., Murad, M. H., Salvatori, R., & Samuels, M. H. (2016). Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 3888-3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- Friedel, M. E., Johnston, D. R., Singhal, S., Al Khalili, K., Farrell, C. J., Evans, J. J., Nyquist, G. G., & Rosen, M. R. (2013). Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 149(6), 840-844. <https://doi.org/10.1177/0194599813507236>
- Gazal, G. (2020). Management of an emergency tooth extraction in diabetic patients on the dental chair. *The Saudi Dental Journal*, 32(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.07.004>
- Giustina, A., Biermasz, N., Casanueva, F. F., Fleseriu, M., Mortini, P., Strasburger, C., van der Lely, A. J., Wass, J., Melmed, S., & Acromegaly Consensus Group. (2024). Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*, 27(1), 7-22. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
- Guimarães, L. M., Valeriano, A. T., Rebelo Pontes, H. A., Gomez, R. S., & Gomes, C. C. (2022). Manifestations of hyperparathyroidism in the jaws: Concepts, mechanisms, and clinical aspects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 133(5), 547-555. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.08.020>
- Hejlesen, J., Underbjerg, L., Gjørup, H., Bloch-Zupan, A., Sikjaer, T., Rejnmark, L., & Haubek, D. (2018). Dental Findings in Patients With Non-surgical Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism: A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*, 9, 701. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00701>
- Higham, C. E., Johannsson, G., & Shalet, S. M. (2016). Hypopituitarism. *Lancet*, 388(10058), 2403-2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30053-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30053-8)
- Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). Adrenal insufficiency. *Lancet*, 397(10274), 613-629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)

- Ionescu, O., Sonnet, E., Roudaut, N., Prédine-Hug, F., & Kerlan, V. (2004). [Oral manifestations of endocrine dysfunction]. *Annales D'endocrinologie*, 65(5), 459-465. [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(04\)95952-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(04)95952-5)
- Islam, N. M., Bhattacharyya, I., & Cohen, D. M. (2011). Common oral manifestations of systemic disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 44(1), 161-182, vi. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.09.006>
- Jakonyte, A., Pliavga, V., & Juodzbalsys, G. (2024). A Comprehensive Analysis of the Association between Thyroid Dysfunctions and Periodontal Health: Systematic Review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 15(4), e1. <https://doi.org/10.5037/jomr.2024.15401>
- Jevon, P. (2020). Medical emergencies in the dental practice poster: Revised and updated. *British Dental Journal*, 229(2), 97-104. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1789-y>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., Wass, J. A. H., & Endocrine Society. (2014). Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(11), 3933-3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Khan, A. A., Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Clarke, B. L., Gittoes, N. J., Pasieka, J. L., Rejnmark, L., Shoback, D. M., Potts, J. T., Guyatt, G. H., & Mannstadt, M. (2022). Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(12), 2568-2585. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4691>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international supplements*, 7(1), 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Ko, K. I., Sculean, A., & Graves, D. T. (2021). Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 236, 72-86. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.001>
- Lee, K.-J., Park, W., Pang, N.-S., Cho, J.-H., Kim, K.-D., Jung, B. Y., & Kwak, E.-J. (2016). Management of hyperthyroid patients in dental emergencies: A case report. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 16(2), 147-150. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2016.16.2.147>
- Little, J. W. (2006). Thyroid disorders. Part II: Hypothyroidism and thyroiditis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 102(2), 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.05.070>

- Malhotra, B., & Bhadada, S. K. (2022). Perioperative Management for Non-Thyroidal Surgery in Thyroid Dysfunction. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 26(5), 428-434. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_273_22
- Mathew, P., Kaur, J., & Rawla, P. (2026). Hyperthyroidism. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537053/>
- Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 22(5), e586-e594. <https://doi.org/10.4317/medoral.21655>
- McCarthy, C., Brady, P., O'Halloran, K. D., & McCreary, C. (2016). Tetany During Intravenous Conscious Sedation in Dentistry Resulting From Hyperventilation-Induced Hypocapnia. *Anesthesia Progress*, 63(1), 25-30. <https://doi.org/10.2344/15-00005R1.1>
- Melmed, S. (2020). Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 937-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772>
- Miller, A., & Ouanounou, A. (2020). Diagnosis, Management, and Dental Considerations for the Diabetic Patient. *Journal of the Canadian Dental Association*, 86, k8.
- Napeñas, J. J., Brennan, M. T., & Elad, S. (2020). Oral Manifestations of Systemic Diseases. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 495-505. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.010>
- Nicolaides, N. C., Willenberg, H. S., Bornstein, S. R., & Chrousos, G. P. (2000). Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology. İçinde K. R. Feingold, R. A. Adler, S. F. Ahmed, B. Anawalt, M. R. Blackman, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatriya, K. Dungan, E. Hamilton, J. Hofland, S. Jan de Beur, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, M. Kim, C. Koch, P. Kopp, ... D. P. Wilson (Ed.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278945/>
- Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., Tabarin, A., & Endocrine Society. (2015). Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(8), 2807-2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- Ortarzewska, M., Nijakowski, K., Jankowski, J., Sawicka-Gutaj, N., Ruchała, M., & Surdacka, A. (2024). Periodontal disease in patients with thyroid diseases: A systematic review with meta-analysis. *Advances in Medical Sciences*, 69(2), 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.06.003>
- Padbury, A. D., Tözüm, T. F., Taba, M., Ealba, E. L., West, B. T., Burney, R. E., Gauger, P. G., Giannobile, W. V., & McCauley, L. K. (2006). The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *The Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism, 91(9), 3439-3445.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-2282>

- Palla, B., Burian, E., Fliefel, R., & Otto, S. (2018). Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), 1-27. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2124-0>
- Pinto, A., & Glick, M. (2002). Management of patients with thyroid disease: Oral health considerations. *Journal of the American Dental Association*, 133(7), 849-858. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0299>
- Preo, G., De Stefani, A., Dassie, F., Wennberg, A., Vettor, R., Maffei, P., Gracco, A., & Bruno, G. (2022). The role of the dentist and orthodontist in recognizing oro-facial manifestations of acromegaly: A questionnaire-based study. *Pituitary*, 25(1), 159-166. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01183-y>
- Reincke, M., & Fleseriu, M. (2023). Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*, 330(2), 170-181. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11305>
- Renaghan, A. D. M., & Rosner, M. H. (2018). Hypercalcemia: Etiology and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(4), 549–551. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy054>
- Rohani, B. (2019). Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 10(9), 485-489. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i9.485>
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 26(10), 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 80(5), 920-943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Santos-Paul, M. A. D., Neves, I. L. I., Neves, R. S., & Ramires, J. A. F. (2015). Local anesthesia with epinephrine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: A prospective randomized study. *Clinics*, 70(3), 185-189. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(03\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(03)06)
- Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburi, T., Tsuboi, K., Kanamoto, N., Otani, H., Furukawa, Y., Teramukai, S., & Akamizu, T. (2016). 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid

- Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocrine Journal*, 63(12), 1025-1064. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0336>
- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2026). Physiology, Thyroid Hormone. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Shaker, J. L., & Deftos, L. (2000). Calcium and Phosphate Homeostasis. İçinde K. R. Feingold, R. A. Adler, S. F. Ahmed, B. Anawalt, M. R. Blackman, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, E. Hamilton, J. Hofland, S. Jan de Beur, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, M. Kim, C. Koch, P. Kopp, ... D. P. Wilson (Ed.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>
- Simonds, W. F., Li, Y., & Jha, S. (2025). Genotype-Phenotype Correlations in the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 110(4), 931-939. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae909>
- Sykara, M., Maniatakos, P., Tentolouris, A., Karoussis, I. K., & Tentolouris, N. (2022). The necessity of administrating antibiotic prophylaxis to patients with diabetes mellitus prior to oral surgical procedures-a systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 16(10), 102621. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102621>
- Taylor, P. N., Medici, M. M., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Boelaert, K. (2024). Hypothyroidism. *The Lancet*, 404(10460), 1347-1364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)
- Torlińska-Walkowiak, N., Majewska, K. A., Kędzia, A., & Opydo-Szymaczek, J. (2021). Clinical Implications of Growth Hormone Deficiency for Oral Health in Children: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3733. <https://doi.org/10.3390/jcm10163733>
- Torlińska-Walkowiak, N., Majewska, K. A., Sowińska, A., Kędzia, A., & Opydo-Szymaczek, J. (2023). Developmental enamel defects and dental anomalies of number and size in children with growth hormone deficiency. *Scientific Reports*, 13(1), 14707. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41892-x>
- Torlińska-Walkowiak, N., Sowińska, A., Majewska, K. A., Kędzia, A., & Opydo-Szymaczek, J. (2025). Variability in Permanent Teeth Eruption in Children with Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature. *Journal of Clinical Medicine*, 14(22), 7896. <https://doi.org/10.3390/jcm14227896>
- Turner, J., Gittoes, N., & Selby, P. (2016). SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections*, 5(5), G7-G8. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0056>

- Umpierrez, G. E., Davis, G. M., ElSayed, N. A., Fadini, G. P., Galindo, R. J., Hirsch, I. B., Klonoff, D. C., McCoy, R. G., Misra, S., Gabbay, R. A., Bannuru, R. R., & Dhatariya, K. K. (2024). Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: A consensus report. *Diabetologia*, 67(8), 1455-1479. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06183-8>
- Varlamov, E. V., Vila, G., & Fleseriu, M. (2022). Perioperative Management of a Patient With Cushing Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3), bvac010. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac010>
- Vernillo, A. T. (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *Journal of the American Dental Association*, 134 Spec No, 24S-33S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0366>
- Vucic, S., Korevaar, T. I. M., Dharmo, B., Jaddoe, V. W. V., Peeters, R. P., Wolvius, E. B., & Ongkosuwito, E. M. (2017). Thyroid Function during Early Life and Dental Development. *Journal of Dental Research*, 96(9), 1020-1026. <https://doi.org/10.1177/0022034517708551>
- Williams, G. R., & Bassett, J. H. D. (2018). Thyroid diseases and bone health. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 99-109. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
- Wójcik, D., & Beń-Skowronek, I. (2020). Craniofacial Morphology in Children with Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome. *Diagnostics*, 10(2), 88. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020088>
- Woodcock, T., Barker, P., Daniel, S., Fletcher, S., Wass, J. a. H., Tomlinson, J. W., Misra, U., Dattani, M., Arlt, W., & Vercueil, A. (2020). Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*, 75(5), 654-663. <https://doi.org/10.1111/anae.14963>

BÖLÜM 5

Polikistik Böbrek Hastalığı Tanı ve Tedavi

Erdem Baran¹

¹ Uz. Dr., Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümü
ORCID: orcid.org/0000-0001-5660-4557

Giriş

Polikistik Böbrek Hastalığı (PBH), böbreklerde ve sıklıkla diğer organlarda sıvı dolu kistlerin gelişimiyle karakterize edilen, genetik geçişli bir hastalık grubudur. Bu grubun en yaygın formu olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), erişkin yaşta en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı olup, kronik böbrek hastalığının (KBH) önemli nedenlerinden biridir. Daha nadir olan otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ARPKD) ise genellikle perinatal veya çocukluk döneminde bulgu verir.

ADPKD'nin prevalansı dünya genelinde 1:400 ila 1:1000 arasında bildirilmektedir [1]. Avrupa'daki büyük kohort çalışmaları bu oranı desteklemektedir. Türkiye'deki veriler sınırlı olmakla birlikte benzer sıklıklar öngörülmektedir. ADPKD, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) %5–10'unu oluşturur [2].

PBH yalnızca böbreklerle sınırlı bir hastalık değildir. Karaciğer kistleri, intrakraniyal anevrizmalar, kardiyak kapak patolojileri, divertiküloz gibi ekstrarenal bulgular da hastalığın önemli özelliklerindendir [3]. ADPKD hastalarında hipertansiyon, erken dönemde KBH gelişimi ve hayat kalitesinde belirgin düşüş gibi sistemik etkiler de sıklıkla görülmektedir.

Genetik analizler, görüntüleme teknikleri ve hastalık modifiye edici tedavilerdeki gelişmeler sayesinde PBH'nin tanı ve izlem stratejileri değişmektedir. Özellikle vasopressin V2 reseptör antagonisti olan **tolvaptan**, ADPKD'nin ilerlemesini yavaşlatabildiği gösterilen ilk farmakolojik tedavi olarak klinik uygulamaya girmiştir [4].

Genetik ve Moleküler Patogenez

Polikistik Böbrek Hastalığı'nın (PBH) genetik altyapısı, hastalığın formuna göre farklılık gösterir. En yaygın form olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), başlıca **PKD1** ve **PKD2** genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanırken; nadir görülen otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ARPKD) ise **PKHD1** genindeki mutasyonlara bağlıdır.

PKD1 ve PKD2 Genleri

ADPKD olgularının yaklaşık %85'i **PKD1** (16p13.3) genindeki mutasyonlara, %15'i ise **PKD2** (4q22.1) genindeki mutasyonlara bağlıdır [5]. PKD1, polikistin-1 adlı transmembran proteinini kodlarken, PKD2 geni polikistin-2 adlı kalsiyum kanalı işlevi gören bir proteinini kodlar.

Polikistin-1 ve polikistin-2, primer silyalarda birlikte görev yapar ve hücre içi kalsiyum sinyallemede önemli rol oynar. Bu proteinlerin bozulması; hücre proliferasyonu, sıvı sekresyonu ve bazal membran organizasyonunun bozulmasına neden olarak kist oluşumunu başlatır.

PKD1 mutasyonları genellikle daha şiddetli bir fenotiple ilişkilidir. Bu hastalarda ortalama SDBY yaşı 54 iken, PKD2 mutasyonu taşıyan hastalarda bu yaş yaklaşık 74'tür [6].

PKHD1 ve Fibrosistin

ARPKD, **PKHD1** (6p12.3) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Bu gen, fibrosistin (polyductin) adlı proteini kodlar. Fibrosistin, böbrek ve intrahepatik safra kanallarının gelişiminde görev alır. Bu nedenle ARPKD'de hem böbrek kistleri hem de konjenital hepatik fibrozis birlikte görülür [7].

ARPKD genellikle neonatal dönemde veya çocukluk çağında ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği ile seyrederek. Prenatal tanı mümkündür ve ağır olgularda intrauterin ölüm görülebilir.

Polikistogenez Mekanizmaları

PBH'de temel mekanizma, tübüler epitel hücrelerinin anormal proliferasyonu ve farklılaşmasıdır. Bu sürecin tetikleyicisi genetik mutasyonlardır; ancak kist oluşumu için genellikle ikinci bir "hit" gereklidir. Bu durum "iki vuruş hipotezi" (two-hit hypothesis) ile açıklanır [8].

Mutasyon sonrası, silya yapısı ve fonksiyonu bozulur. Bu da hücrel polaritenin kaybına, sıvı sekresyonunun artmasına ve matris bozulmalarına yol açar. Sonuç olarak büyüyen kistler böbrek parankimini yer değiştirir ve fonksiyonel nefronları baskılar.

Modifier Genler ve Epigenetik Faktörler

Aynı genetik mutasyonu taşıyan bireylerde bile klinik seyir farklı olabilir. Bu durum modifier genler, çevresel faktörler ve epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Örneğin, HNF-1 β ve SEC63 gibi genlerdeki varyantlar fenotipik farklılıkları etkileyebilir. Ayrıca diyabet, hipertansiyon, tuz tüketimi ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörler hastalığın seyrini değiştirebilir.

Histopatoloji ve Patofizyoloji

Polikistik Böbrek Hastalığı'nda (PBH) histopatolojik ve patofizyolojik süreçler, böbrek tübül hücrelerinin proliferasyonu, kist gelişimi, interstisyel fibrozis ve enflamasyonun kompleks etkileşimine dayanır. Bu süreçler, böbrek parankimini zamanla işlevsiz hale getirerek kronik böbrek yetmezliğine yol açar.

Kist Oluşumunun Histopatolojik Temelleri

PBH'de böbrek kistleri, nefronun herhangi bir segmentinden – sıklıkla distal tübül ve toplayıcı kanallardan – köken alabilir. Histolojik olarak bu kistler basit epitelle kaplıdır. Zamanla hücreler polaritesini kaybeder, anormal şekilde çoğalır ve kist duvarında kalınlaşma, mikroskobik enflamasyon ve fibrozis gelişir [9].

Kist epiteli, normalden farklı olarak sekretuar bir fenotip kazanır; bu hücreler sıvı sekresyonunu artırır, kistin genişlemesine katkıda bulunur. Epitele ait hücrelerde epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) de gözlemlenebilir [10].

Hücresel ve Moleküler Düzeyde Kist Gelişimi

Kist oluşum süreci, primer silyaların fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Polikistin-1 ve polikistin-2 kompleksinin kaybı, hücre içi kalsiyum düzeylerini düşürür ve cAMP düzeyini yükseltir. Yükselen cAMP düzeyleri ise hücre proliferasyonunu ve sıvı sekresyonunu artırarak kist gelişimini tetikler [11].

Bu süreçte şu yollar ön plana çıkar:

mTOR sinyal yolu: Hücre büyümesini ve protein sentezini artırarak kist büyümesine katkı sağlar.

MAPK/ERK yolu: Proliferatif yanıtları düzenler.

JAK/STAT ve Wnt yolları: Hücre diferansiyasyonu ve fibrozise katılır.

Fibrozis, Enflamasyon ve Progresyon

Kist büyümesi, yalnızca hacimsel baskı ile değil, aynı zamanda interstisyel fibrozis ile de böbrek fonksiyon kaybına neden olur. Kistler büyüdükçe çevre dokuda iskemi ve hipoksi gelişir. Bu durum HIF-1 α aktivasyonu ile fibrozis sürecini hızlandırır [12].

Enflamatuar hücre infiltrasyonu da hastalık progresyonuna katkı sağlar. Özellikle makrofaj ve T hücre infiltrasyonu kist çevresinde belirgindir ve proinflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF- α , IL-6) salınımını artırır.

Ekstrarenal Organlarda Histopatoloji

Karaciğer: ADPKD’de karaciğer kistleri genellikle safra kanallarından köken alır. Histolojik olarak kistler basit epitelle çevrilidir.

Serebral anevrizmalar: Histolojik olarak damar duvarında elastik lamina bozulması ve düz kas hücresi kaybı görülür.

Kardiyak kapak hastalıkları: Mitral kapak prolapsusu sık görülür ve miksomatöz dejenerasyonla ilişkilidir.

Klinik Bulgular ve Doğal Seyir

Polikistik Böbrek Hastalığı’nın (PBH) klinik prezentasyonu geniş bir spektrumda değişebilir. Bulguların başlangıcı, şiddeti ve ilerleme hızı; genetik mutasyonun türü, hastanın yaşı ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir. ADPKD ve ARPKD’nin klinik seyirleri oldukça farklıdır; bu nedenle her iki form ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

Otozomal Dominant PBH (ADPKD)

Böbrekle İlişkili Klinik Bulgular

Bel ağrısı: En sık başvuru nedenlerinden biridir. Kist büyümesine, kist rüptürüne veya enfeksiyonuna bağlı olabilir.

Makroskopik hematüri: Genellikle kist rüptürü sonrası ortaya çıkar; sıklıkla travma veya fiziksel aktiviteyle tetiklenir.

Hipertansiyon: Hastaların %50'sinden fazlasında erken dönemde gelişir ve sıklıkla KBH başlamadan önce saptanır. Endotelyal disfonksiyon, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve renal iskemi ile ilişkilidir [13].

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE): Özellikle kadınlarda sık görülür. Kist enfeksiyonu, dirençli İYE olarak kendini gösterebilir.

Nefrolitiyazis: Kalsiyum oksalat taşları sık görülür. Anatomik deformiteler ve idrar stazı taş oluşumuna katkı sağlar.

Azalan renal fonksiyon: Genellikle 3. veya 4. dekatta başlar. Hastaların %50'sinde 60 yaş civarında SDBY gelişir.

Ekstrarenal Bulgular

Karaciğer kistleri: En sık ekstrarenal bulgudur. Özellikle kadınlarda, östrojenin etkisiyle daha büyük ve çok sayıda olabilir.

Serebral anevrizmalar: ADPKD hastalarının %5–10'unda saptanır. Aile öyküsü olan bireylerde risk daha yüksektir [14].

Kardiyak anomaliler: Mitral kapak prolapsusu ve aort yetmezliği en sık görülen kapak patolojileridir.

İnguinal ve abdominal herniler, divertiküloz: Bağ dokusu zayıflığına bağlı olarak gelişebilir.

Doğal Seyir

ADPKD ilerleyici bir hastalıktır. Erken dönemde renal kitle artışına rağmen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) uzun süre sabit kalabilir. Ancak bu “kompansasyon fazı”nı takiben GFR hızla düşmeye başlar. Toplam böbrek hacmi (TKV), hastalık progresyonunun en iyi ön göstergelerinden biridir [15].

Otozomal Resesif PBH (ARPKD)

Klinik Bulgular

Prenatal bulgular: Oligohidramnios, genişlemiş hiperekojen böbrekler ve Potter sekansı.

Neonatal dönem: Solunum sıkıntısı, renal yetmezlik, hiponatremi.

İleri çocukluk dönemi: Hepatik fibrozis bulguları (portal hipertansiyon, splenomegali) ARPKD'de böbrek fonksiyonları doğumda ciddi şekilde bozulmuş

olabilir. Ancak hafif olgularda çocukluk döneminde stabil bir seyir görülebilir. Karaciğer tutulumunun baskın olduğu bazı formlarda ise çocuk ya da genç erişkin yaşta karaciğer transplantasyonu gerekebilir [16].

Tanı Yöntemleri

Polistik Böbrek Hastalığı'nın (PBH) tanısında klinik öykü, aile öyküsü, görüntüleme yöntemleri ve genetik analizler birlikte değerlendirilir. Tanı kriterleri hastalığın formuna (ADPKD veya ARPKD) göre farklılık gösterir.

Klinik ve Aile Öyküsü

Aile öyküsü: ADPKD genellikle otozomal dominant geçişli olduğu için pozitif aile öyküsü tanıda kritik rol oynar. Ancak, %10'a kadar olguda de novo mutasyonlar görülebilir [17].

Klinik bulgular: Bel ağrısı, hipertansiyon, hematüri ve idrar yolu enfeksiyonları gibi semptomlar, özellikle genç bireylerde PBH açısından uyarıcı olmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

ADPKD tanısında ilk basamak yöntemidir.

Yüksek duyarlılığa sahiptir, özellikle 30 yaş üzeri bireylerde tanı değeri yüksektir.

Ravine kriterleri sıklıkla kullanılır [18]:

15–39 yaş: En az 3 kist (her iki böbrekte toplam)

40–59 yaş: Her böbrekte en az 2 kist

≥60 yaş: Her böbrekte en az 4 kist

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kistlerin boyutunu ve sayısını daha net gösterir.

Toplam böbrek hacminin (TKV) hesaplanmasında MRG tercih edilir.

TKV, özellikle **Mayo Klinik sınıflaması** için kullanılır; bu sistemde hastalar hastalık progresyonuna göre 1A–1E arası gruplara ayrılır [19].

ARPKD'de Prenatal Görüntüleme

Prenatal USG: Hiperekojen ve büyümüş böbrekler ile birlikte oligohidramnios saptanabilir.

Fetal MRG: Böbrek ve akciğer gelişimini detaylı gösterebilir.

Genetik Testler

PKD1, PKD2, PKHD1 genlerindeki mutasyonların gösterilmesi mümkündür.

Tanı konulamayan veya atipik seyir gösteren olgularda tercih edilir.

Aile planlaması ve prenatal danışmanlık açısından önemlidir.

Ancak genetik heterojenite, özellikle PKD1'deki büyük gen yapısı, testin teknik olarak zor ve maliyetli olmasına neden olur [20].

Ayırıcı Tanı

ADPKD'nin ayırıcı tanısında şu durumlar dikkate alınmalıdır:

Basit renal kistler (yaşla ilişkili)

Tüberoskleroz kompleksi (TSK)

Von Hippel-Lindau hastalığı

Medüller sünger böbrek

Bu durumlarda ekstra renal bulgular, yaş ve aile öyküsü ayırıcıda yardımcı olur.

Risk Sınıflandırması ve Prognostik Faktörler

Polistik Böbrek Hastalığı'nda (özellikle ADPKD) hastalık progresyonu kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir. Bu nedenle, bireyselleştirilmiş takip ve tedavi stratejileri için risk sınıflandırması büyük önem taşır.

Klinik Risk Faktörleri

Erken yaşta hipertansiyon: 35 yaşından önce gelişen hipertansiyon, daha hızlı ilerleyen hastalıkla ilişkilidir [21].

Makroskopik hematüri öyküsü: Sık hematüri atakları, kist komplikasyonları ve progresyona işaret edebilir.

Erken yaşta böbrek büyümesi veya azalmış GFR: GFR'nin 40 yaş öncesinde düşmesi ciddi bir risk göstergesidir.

Erkek cinsiyet: Genellikle kadınlara kıyasla daha hızlı hastalık progresyonu izlenir.

PKD1 mutasyonu: PKD2 mutasyonlarına göre daha agresif seyirlidir; özellikle "trunkating" mutasyonlar hastalık şiddetini artırır [22].

Total Böbrek Hacmi (TKV) Temelli Sınıflama

Mayo Klinik Görüntüleme Sınıflaması, ADPKD hastalarını TKV'ye ve yaşa göre progresyon hızlarına göre 1A–1E arasında sınıflandırır [23]:

Sınıf	TKV Büyüme Hızı (yıllık %)	Progresyon
1A	<1,5%	Çok yavaş
1B	1,5–3,0%	Yavaş
1C	3,0–4,5%	Orta
1D	4,5–6,0%	Hızlı
1E	>6,0%	Çok hızlı

Not: Bu sınıflama yalnızca tip 1 ADPKD (diffüz kistik hastalık) için geçerlidir. Tip 2 (atipik ADPKD) olgular hariç tutulmalıdır.

PROPKD Skoru

Genetik ve klinik faktörlerin entegre edildiği **PROPKD skoru**, ADPKD hastalarında 60 yaşından önce son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme riskini öngörmeye kullanılır [24].

Faktör	Puan
Erkek cinsiyet	1
Hipertansiyon (<35 yaş)	2
Ürolojik olay (<35 yaş)	2
PKD1 trunkating mutasyon	4

Toplam skor 0–3: Düşük risk

Skor 4–6: Orta risk

Skor ≥ 7 : Yüksek risk

eGFR Takibi ve İlerleme Hızı

Kronik böbrek hastalığı evrelemesinde kullanılan eGFR, yıllık değişimiyle birlikte hastalık progresyonunu yansıtır.

Hızlı ilerleyiciler: eGFR düşüşü >5 mL/dk/yıl

Orta düzeyde ilerleyiciler: 2,5–5 mL/dk/yıl

Yavaş ilerleyiciler: <2,5 mL/dk/yıl

Bu nedenle eGFR takibi özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda her 3–6 ayda bir önerilir.

Tedavi: Semptomatik ve Hastalık Modifiye Edici Yaklaşımlar

Polikistik Böbrek Hastalığı (PBH) tedavisinde iki ana hedef vardır:

1. Semptomları kontrol altına almak
2. Hastalık progresyonunu yavaşlatmak

Tedavi yaklaşımı; hastalığın formuna (ADPKD vs ARPKD), progresyon riskine ve hastanın klinik durumuna göre şekillendirilir.

Semptomatik Tedavi

Hipertansiyon Yönetimi

Hedef kan basıncı: <130/80 mmHg

İlk tercih: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri (ACE inhibitörleri veya ARB'ler)

Kanıt: HALT-PKD çalışması, RAAS blokajının TKV artışını ve proteinürinin azalmasını sağladığını göstermiştir [25].

Ağrı Yönetimi

Kronik bel ağrısı: Parasetamol, gerektiğinde düşük doz opioidler

Kist aspirasyonu/skleroterapi: Lokalize ağrıda etkili olabilir

Laparoskopik kist dekompresyonu: Yaygın kist yükünde düşünülür

İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Kist Enfeksiyonları

Basit İYE: TMP-SMX veya kinolonlar

Kist enfeksiyonu şüphesi: Lipofilik antibiyotikler (örn. ciprofloksacin) tercih edilir

Dirençli olgularda: Kist drenajı gerekebilir

Nefrolitiyazis

Sıvı alımının artırılması, üriner sitrat düzeyinin desteklenmesi

Taş tipi tayini önemlidir

Üreteroskopi veya perkütan nefrolitotomi gerekebilir

Hastalık Modifiye Edici Tedavi

Tolvaptan

V2 vazopressin reseptör antagonisti

Etkisi: TKV artış hızını yavaşlatır ve eGFR düşüşünü geciktirir.

Kanıt: TEMPO 3:4 ve REPRİSE çalışmaları, tolvaptanın hem erken hem de geç evre ADPKD'de progresyonu yavaşlattığını göstermiştir [26,27].

Özellik	TEMPO 3:4	REPRISE
Katılımcılar	TKV >750 mL, eGFR >60 mL/dk	eGFR 25–65 mL/dk
Etki	TKV artışı %49 azaldı	eGFR düşüşü anlamlı yavaşladı

Endikasyon: Hızlı progresyon riski taşıyan ADPKD hastaları

Yan etkiler: Poliüri, noktüri, susuzluk, karaciğer fonksiyon bozukluğu

İzlem: AST/ALT aylık, özellikle ilk 18 ay

Not: Türkiye’de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), belirli risk kriterlerini karşılayan hastalarda tolvaptan’ı geri ödeme kapsamına almaktadır.

Potansiyel Gelecek Tedaviler

mTOR inhibitörleri: (örn. sirolimus) deneysel çalışmalarda umut verici olsa da klinik faydaları sınırlı kalmıştır [28].

Somatostatin analogları: Özellikle hepatik kist yükü yüksek olan hastalarda kullanılmıştır.

CFTR inhibitörleri, AMP-kinaz aktivatörleri: Klinik araştırmalar devam etmektedir.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) Yönetimi

Renal replasman tedavisi (RRT): Diyaliz veya renal transplantasyon

Transplantasyon: Genellikle iyi prognozludur.

Bilateral nefrektomi: Dev böbreklerde, yer kaplama ve enfeksiyon gibi durumlarda düşünülebilir.

Ekstrarenal Tutulum ve Komplikasyonlar

Polikistik Böbrek Hastalığı (PBH), böbreklerdeki kistlere ek olarak, bir dizi ekstrarenal komplikasyona da yol açabilir. Bu komplikasyonlar, hastaların klinik seyrini etkileyebilir ve tedavi sürecini karmaşıktırabilir. Ekstrarenal tutulum, özellikle ADPKD’de sık görülürken, ARPKD’de karaciğer komplikasyonları daha yaygındır.

ADPKD’de Ekstrarenal Tutulum

Karaciğer Kistleri

Yaygınlık: ADPKD hastalarının %40–70’inde karaciğer kistleri bulunur.

Büyüklik: Kadınlarda daha belirgindir ve östrojenin etkisiyle kist büyümesi hızlanabilir.

Komplikasyonlar: Karaciğer kistlerinin büyük boyutlara ulaşması, **portal hipertansiyon** ve **hepatomegali** gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Tedavi: Çoğu hasta semptomsuzdur ve özel tedavi gerektirmez. Ancak **karaciğer transplantasyonu**, ilerleyici karaciğer yetmezliği vakalarında düşünülmelidir.

Serebral Anevrizmalar

Yaygınlık: ADPKD hastalarının %5–10’unda serebral anevrizmalar görülür.

Risk faktörleri: Aile öyküsü, özellikle ADPKD’li bireylerde genetik mutasyonlar ve yüksek kan basıncı riski artırır.

Patofizyoloji: Serebral anevrizmalar, genellikle **intrakraniyal kanama** riskini artıran ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen durumlardır.

Yönetim: Yüksek risk taşıyan hastalarda anevrizma taraması yapılmalı (MR anjiyografi veya CT anjiyografi ile) ve gerektiğinde cerrahi müdahale düşünülmelidir [1].

Kardiyak Anomaliler

Mitral kapak prolapsusu: ADPKD’li hastaların %25-30’unda görülür ve **aort yetmezliği** gibi valvüler hastalıklar da yaygın olabilir.

Aort anevrizması: Aort duvarındaki yapısal zayıflık, özellikle genç hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Tedavi: Kardiyak anomali tespit edilen hastalarda, kardiyolog ile işbirliği içinde izleme yapılmalıdır.

İnguinal ve Abdominal Herniler

Hastalığın etkisi: Böbreklerin büyümesi, abdominal basıncı artırarak inguinal veya abdominal hernilerin oluşmasına neden olabilir.

Yönetim: Cerrahi onarım gerekebilir, özellikle ağrı ve komplikasyon gelişen hastalarda.

ARPKD’de Ekstrarenal Tutulum

Karaciğer Fibrozu

Yaygınlık: ARPKD’li hastaların %80-90’ında **hepatik fibrozis** gözlemlenir.

Patofizyoloji: Karaciğer kistleriyle birlikte karaciğerin fibrotik değişikliklere uğraması, portal hipertansiyon ve splenomegaliye yol açabilir.

Komplikasyonlar: Portal hipertansiyon, varis kanamaları ve karaciğer yetmezliği gelişebilir.

Tedavi: **Karaciğer transplantasyonu**, karaciğer fonksiyonları ciddi şekilde bozulmuş hastalarda düşünülebilir.

Solunum Sistemi Komplikasyonları

Fetal solunum problemleri: Oligohidramnios nedeniyle fetal solunum sıkıntısı olabilir. Doğumdan sonra, akciğerlerin gelişiminin kısıtlanması nedeniyle solunum zorlukları görülebilir.

Tedavi: Neonatal ventilatör desteği ve yoğun bakım gerekebilir.

Süt Kanalı Genişlemeleri ve Pankreas Kistleri

Süt kanalı genişlemeleri: ARPKD’de sık görülen ve genellikle benign olan süt kanalı genişlemeleri nadiren klinik sorun oluşturur.

Pankreas kistleri: Pankreasın büyümesi ve kist oluşumu nadiren şiddetli semptomlara yol açar, ancak daha büyük kistler obstrüksiyon veya enfeksiyon riski oluşturabilir.

Diğer Ekstrarenal Komplikasyonlar

Deri

İntertrigonal alanlarda dermatolojik hastalıklar: ADPKD hastalarında bazı derin deri enfeksiyonları ve intertrigo gibi problemler daha sık gözlemlenebilir.

Göz

Retinopati: ADPKD’li hastaların %5’inde hafif göz bulguları görülebilir, ancak genellikle ciddi görme kaybına yol açmaz.

ADPKD için genetik testler: PKD1 ve PKD2 genlerinde mutasyonların varlığı araştırılır.

ARPKD için genetik testler: PKHD1 geninde mutasyonlar taranır.

Prenatal tanı: Gebelik sırasında, amniyosentez veya CVS (koryonik villus örnekleme) yapılarak fetal genetik testler uygulanabilir.

Duygusal yük: PBH’li bireyler ve aile üyeleri, hastalığın seyrini ve genetik riski öğrenmekten dolayı duygusal stres yaşayabilirler.

Psiko-sosyal danışmanlık: Aile içi destek ve danışmanlık hizmetleri, hastaların ve aile üyelerinin hastalıkla başa çıkmalarına yardımcı olabilir.

Genetik Danışmanlık ve Aile Planlaması

Polikistik Böbrek Hastalığı (PBH), otozomal dominant (ADPKD) veya otozomal resesif (ARPKD) geçişle kalıtılabilen bir hastalıktır. Hastalığın genetik temelleri, doğru tanı ve aile planlaması için önemli bir rol oynamaktadır. Genetik danışmanlık, hastalar ve aile üyeleri için bu hastalığın kalıtımını anlamalarına ve gelecekteki nesiller için riskleri değerlendirmelerine yardımcı olur.

ADPKD ve ARPKD'nin Genetik Temelleri

ADPKD (Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı)

Genetik temel: ADPKD, **PKD1** (genetik olarak daha sık) ve **PKD2** genlerinde mutasyonlarla ilişkili olarak gelişir [30].

PKD1 mutasyonu: Genellikle daha agresif hastalık seyrine yol açar. Hastalık ilerlemesi daha hızlı olabilir.

PKD2 mutasyonu: Daha hafif seyreder, hastalık daha geç yaşlarda başlar.

Kalıtım: Her bir çocuğun hastalığı miras alma riski %50'dir. Bu, **otozomal dominant** kalıtım şeklindedir.

ARPKD (Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı)

Genetik temel: ARPKD, **PKHD1** geninde mutasyonlar sonucu gelişir [31].

Kalıtım: ARPKD, **otozomal resesif** bir hastalıktır, yani her iki ebeveyninden birer kopya mutasyona uğramış gen taşıyan çocuklarda hastalık ortaya çıkar.

Yaygınlık: ARPKD daha nadirdir, genellikle **yenidoğan dönemi** veya **çocukluk dönemi** başlangıçlıdır.

Genetik Testler ve Tanı

Genetik testler, özellikle hastalığın **atipik seyrinde** veya **tanı konulamayan durumlarda** kullanılır. Ayrıca aile planlaması açısından önemli bir rol oynar.

ADPKD için genetik testler: PKD1 ve PKD2 genlerinde mutasyonların varlığı araştırılır.

ARPKD için genetik testler: PKHD1 geninde mutasyonlar taranır.

Prenatal tanı: Gebelik sırasında, amniyosentez veya CVS (koryonik villus örnekleme) yapılarak fetal genetik testler uygulanabilir.

Genetik Danışmanlık Süreci

Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Klinik değerlendirme: Aile öyküsü, hastanın yaşı, semptomlar ve genetik test sonuçları ışığında yapılır.

Genetik test sonuçları: Genetik mutasyonların analizi, gelecekteki nesillerde hastalığın ortaya çıkma olasılığı hakkında bilgi verir.

Aile Planlaması ve Risk İletimi

ADPKD'li hastalar için: Aile üyeleri, genetik test ile taşıyıcı olup olmadıkları konusunda bilgilendirilebilir. Taşıyıcı olan bireylerin, çocuk sahibi olma kararlarını etkileyebilir.

ARPKD’de: Eğer bir kişi taşıyıcı ise ve partneri de taşıyıcıysa, her hamilelikte %25 olasılıkla ARPKD’li bir bebek dünyaya gelebilir.

Prenatal genetik testler: ADPKD veya ARPKD’ye sahip bireyler, hastalığın genetik riskini değerlendirmek için genetik danışmanlık alabilirler.

Embriyo Seçimi ve Genetik Tarama

In vitro fertilizasyon (IVF) ve preimplantasyon genetik tanı (PGD): Genetik risk taşıyan çiftler için IVF sırasında embriyo seçiminde kullanılabilir. Bu yöntem, sağlıklı embriyoların seçilmesine olanak tanır [32].

Genetik tarama: Genetik testler, genetik hastalıkların taşıyıcılığını veya hastalık riskini belirlemek için kullanılır.

Psiko-sosyal Destek ve Danışmanlık

Duygusal yük: PBH’li bireyler ve aile üyeleri, hastalığın seyrini ve genetik riski öğrenmekten dolayı duygusal stres yaşayabilirler.

Psiko-sosyal danışmanlık: Aile içi destek ve danışmanlık hizmetleri, hastaların ve aile üyelerinin hastalıkla başa çıkmalarına yardımcı olabilir.

Sonuçlar ve Gelecek Perspektifleri

Polikistik Böbrek Hastalığı (PBH), uzun süre hastaların yaşam kalitesini etkileyen ve böbrek fonksiyonlarını yavaşça kaybettiren bir hastalıktır. Ancak son yıllarda bu hastalıkla ilgili tedavi stratejileri önemli ölçüde ilerlemiştir. Özellikle **ADPKD** için gelişen tedavi seçenekleri, hastaların yaşam sürelerini uzatmayı ve hastalığın seyrini yavaşlatmayı amaçlamaktadır. Gelecekteki tedavi perspektifleri, genetik tedavi yöntemleri, yeni ilaçlar ve daha hassas tanı teknikleri üzerine yoğunlaşmaktadır.

Mevcut Tedavi Yöntemleri

İlaç Tedavisi

Tolvaptan: ADPKD'nin tedavisinde kullanılan ve **vasopressin V2 reseptör antagonistleri** olarak bilinen bu ilaç, hastalığın böbrek fonksiyonlarını korumada etkili bulunmuştur. Tolvaptan, böbreklerdeki kist büyümesini yavaşlatabilir ve böbrek fonksiyon kaybını engelleyebilir [33].

Everolimus ve sirolimus: Bu mTOR inhibitörleri, kist büyümesinin kontrol altında tutulmasında araştırılmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımda yan etkiler gözlemlenmiştir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer ilaçlar: İltihap ve oksidatif stresin etkilerini azaltan ilaçlar (örneğin, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) ADPKD'nin progresyonunu yavaşlatmak için önerilebilir.

Diyaliz ve Böbrek Nakli

Diyaliz: Böbrek fonksiyonları tamamen kaybolmuş hastalar için bir seçenek olarak kalmaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi, böbrek fonksiyonlarını taklit etmek amacıyla kullanılır.

Böbrek nakli: ADPKD'li hastalar için böbrek nakli, yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Nakil sonrasında kistlerin büyümesi engellenemez, ancak fonksiyonel böbrekler hastaya daha iyi bir yaşam süresi sunar.

Gelecek Perspektifleri

Genetik Tedavi Yöntemleri

Genetik tedavi, PBH'nin tedavisinde devrim yaratabilecek bir alandır. Araştırmalar, **genetik mutasyonların düzeltilmesi** ve **gen tedavisi** uygulamaları üzerinde yoğunlaşmaktadır. **CRISPR/Cas9** gibi teknolojiler, hastalığa neden olan genetik mutasyonların düzeltilmesi için umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır [34].

Genetik mühendislik ve tedavi: Gelecekte, **PKD1** ve **PKD2** genlerinde meydana gelen mutasyonların düzeltilmesiyle, hastalığın gelişimi engellenebilir veya yavaşlatılabilir.

Genetik testler ve tedavi: Genetik testlerin daha yaygın hale gelmesiyle, **preimplantasyon genetik tanı** ve **embriyo taraması** gibi yöntemlerle hastalık riski taşıyan bireylerin daha sağlıklı çocuklar sahibi olabilmesi mümkün olacaktır.

Kist Büyümesini Yavaşlatan Yeni İlaçlar

ARPKD ve ADPKD için yeni ilaçlar: Gelecekte, kistlerin büyümesini engellemeye yönelik yeni ilaçlar geliştirilmesi beklenmektedir. Bu ilaçlar, özellikle erken evre hastalarda tedaviye yardımcı olabilir.

Hedefe yönelik tedaviler: Yeni tedavi yaklaşımları, belirli moleküllere yönelik tedavileri içerebilir. Örneğin, kist hücrelerinin büyümesini engelleyen ilaçlar ve hücresel düzeyde tedavi edici yaklaşımlar geliştirilebilir.

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi, böbrek fonksiyonlarını onarma potansiyeline sahip bir diğer yenilikçi yaklaşımdır. Böbrek fonksiyonlarını kaybetmiş hastalarda, **stem hücreler** kullanılarak, hasarlı böbrek dokusunun onarılması hedeflenebilir. Ancak bu tedavi henüz klinik aşamanın çok başlarındadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (35).

Yeni Tanı Yöntemleri

Biyomarkerler: Kist büyümesi ve böbrek fonksiyon kaybını izlemek için biyomarkerlerin geliştirilmesi, hastalığın erken evrelerinde daha etkili müdahale edilmesini sağlayabilir.

Gelişmiş görüntüleme teknikleri: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve diğer görüntüleme teknikleri ile böbrek kistlerinin büyüklüğünü daha doğru bir şekilde ölçmek mümkün olabilir.

Gelişmiş genetik testler: Genetik testlerin daha hassas ve erken tanı koyabilen hale gelmesi, hasta yönetiminde devrim yaratabilir. Ayrıca, aile bireylerinin hastalığa yakalanma riski daha doğru bir şekilde belirlenebilir.

Sonuçlar

Polikistik Böbrek Hastalığı, yıllar içinde önemli tıbbi gelişmeler kaydetmiş olsa da, hala yönetimi zor bir hastalık olma özelliğini taşımaktadır. ADPKD ve ARPKD'nin tedavisinde genetik tedaviler, yeni ilaçlar ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları gelecekte daha fazla umut vaat etmektedir. Ayrıca, erken tanı ve etkili genetik danışmanlık, hastaların yaşam kalitesini artırmak için çok önemli bir rol oynamaktadır. Gelecekteki tedavi yaklaşımlarının ve araştırmaların hastaların yaşam sürelerini uzatmada önemli bir etkiye sahip olacağı beklenmektedir.

REFERANSLAR

1. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1356–1363.
2. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence estimates of polycystic kidney and liver disease by population sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(10):2593–2600.
3. Leemans, C., Massoz, L., Gillard, R., Dideberg, V., & Jouret, F. (2026). À propos d'une maladie rare. Polykystose hépatorénale autosomique dominante : actualités et recommandations KDIGO pour la prise en charge [Autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Revue médicale de Liege*, 81(3), 171–177.
4. T Oruc, M., Ercin, M. B., Oruc, A., Turkmen, K., & Baloglu, I. (2026). The effect of tolvaptan on total kidney volume and inflammatory markers in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*, 10.1007/s10157-026-02910-0. Advance online publication.
5. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2315–2324.
6. Fu, H., & Freedman, B. S. (2026). Human Organoids as Drug Development Tools for Polycystic Kidney Disease. *Nephron*, 1–14. Advance online publication.
7. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat*. 2004;23(6):453–463.
8. Watnick T, Germino G. PKD proteins and the ciliary hypothesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2003;14(3):241–249.
9. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: Autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2006;2(1):40–55.
10. Woo YJ, Park JH, Lee JY, et al. Epithelial–mesenchymal transition in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2020;51(1):28–38.
11. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, et al. cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the B-Raf/ERK pathway. *Kidney Int*. 2000;57(4):1460–1471.
12. Li A, Li R, Wang C, et al. Hypoxia-induced HIF-1 α activation contributes to kidney fibrosis in polycystic kidney disease. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(1):91–102.

13. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1990;38(5):1165–1170.
14. Xu, X., Xu, R., & Zhang, L. (2026). Endothelial dysfunction: A central mechanism linking autosomal dominant polycystic kidney disease and intracranial aneurysms (Review). *International journal of molecular medicine*, 58(3), 239.
15. Gunay-Aygun M. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: The phenotypic spectrum. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(4):689–699.
16. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of PKD1 and PKD2 mutations in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):1020–1026.
17. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):205–212.
18. Koçyiğit, İ., Aydın, E., Baloglu, İ., Kılıç, K., & Demiray, A. (2026). Renal Volume Reduction on Magnetic Resonance Imaging During Tolvaptan Therapy in Patients with ADPKD: A Case Series. *Journal of nephrology*, aajag218. Advance online publication.
19. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incomplete penetrance of PKD1 mutations may explain milder disease in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1305–1313.
20. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):479–486.
21. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):1006–1013.
22. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(1):160–172.
23. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of ADPKD. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):249–268.
24. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early ADPKD (HALT-PKD Study A). *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255–2266.
25. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407–2418.
26. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. REPRISE trial: Tolvaptan in later-stage ADPKD. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1930–1942.

27. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in ADPKD: The SUISSSE ADPKD Study. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):1038–1048.
28. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in ADPKD. *Kidney Int*. 2004;65(4):1621–1627.
29. Dekkema GJ, Keenan T, Derksen AW, et al. Genetic counseling for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2024–2033.
30. Burgess KE, Palmer CJ, Watson M. Genetic testing and counseling in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):905–909.
31. Olinger S, D'Ambrosio J, Sanders J, et al. Preimplantation genetic diagnosis for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2714–2718.
32. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287–1301.
33. Dijkman H, Hsia J, Kloosterhuis J, et al. CRISPR-based gene editing for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2067–2077.
34. Timpani CA, Giordano G, Zocchi L. Stem cell therapy for polycystic kidney disease: Is there hope? *World J Nephrol*. 2018;7(5):115–126.
35. Cui, S., Chen, T., Zou, Y., Li, M., Zhou, H., Jiang, J., & Yang, M. (2026). Kidney organoids as models for hereditary kidney diseases: Toward precision medicine (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 32(3), 238.

BÖLÜM 6

**İç Hastalıklarında
Yapay Zekâ Destekli Tanı:
Klinik Uygulamalar,
Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifi**

Nagihan Akkaş^{1,2,3}

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı, Kocaeli, Türkiye, ORCID: 0000-0002-6787-8331

² İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Medical Park Gebze Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

1. GİRİŞ

İç hastalıkları, çok sayıda organ sistemini ilgilendiren, belirsizlik altında karar vermeyi gerektiren ve tanısal akıl yürütmenin en yoğun kullanıldığı klinik disiplinlerden biridir. Tanı süreci; öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının bir araya getirilerek olasılıkların sürekli güncellendiği dinamik bir süreçtir. Bu sürecin kusursuz olmadığı bilinmektedir. ABD’de yürütülen üç büyük gözlemsel çalışmanın verilerine göre ayaktan başvuran erişkinlerin yaklaşık %5’inde tanısal bir hata meydana gelmekte, bu da yılda yaklaşık 12 milyon kişiye karşılık gelmektedir (Singh, Meyer ve Thomas, 2014). Amerikan Ulusal Akademileri raporu, çoğu bireyin yaşamı boyunca en az bir kez tanısal hatayla karşılaşacağını vurgulamış ve tanının iyileştirilmesini sağlık hizmetlerinin öncelikli hedefleri arasında tanımlamıştır (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine [NASEM], 2015).

Tanısal hataların önemli bir kısmı bilgi eksikliğinden çok bilişsel süreçlerle ilişkilidir. Erken kapanış (premature closure), çıpalama (anchoring) ve erişilebilirlik yanlılığı gibi bilişsel tuzaklar, özellikle yoğun ve zaman baskısı altındaki klinik ortamlarda sık görülür (Croskerry, 2003). Hekimin karşılaştığı veri miktarı ise giderek artmaktadır; elektronik sağlık kayıtları, sürekli izlem cihazları ve çok boyutlu görüntüleme yöntemleri, insan bilişsel kapasitesinin tek başına işleyebileceğinden çok daha fazla bilgi üretmektedir.

Yapay zekâ (YZ), bu noktada hekimin yerini almaktan çok onun algı ve karar verme kapasitesini genişleten bir araç olarak ele alınmalıdır. Topol (2019), YZ’nin tıpta “yüksek performanslı” bir uygulamaya zemin hazırlayabileceğini, ancak bunun insan ve makinenin güçlü yönlerinin birleştirilmesiyle mümkün olacağını vurgulamıştır. Bu bölümün amacı, iç hastalıkları uzmanı ve asistanlarına YZ destekli tanının temel kavramlarını, kullanım alanlarına göre güncel kanıtları, sınırlılıkları ve güvenli kullanım ilkelerini bütüncül bir bakışla sunmaktır.

2. TARİHSEL GELİŞİM: KURAL TABANLI SİSTEMLERDEN ÖĞRENEN MODELLERE

Bilgisayar destekli tanı fikri yeni değildir. 1970’li yıllarda geliştirilen MYCIN, bakteriyel enfeksiyonlarda etken ve antibiyotik seçimine yönelik “eğer–ise” kurallarına dayanan bir uzman sistemdi (Shortliffe, 1976). Genel iç hastalıklarına yönelik ilk kapsamlı girişimlerden INTERNIST-I, yüzlerce hastalık ve binlerce bulgu arasındaki ilişkileri kullanarak ayırıcı tanı üretmeyi amaçlamıştır (Miller, Pople ve Myers, 1982). DXplain ise bulgulardan yola çıkarak olası tanıların sıralı listesini sunan ve uzun yıllar eğitim amaçlı kullanılan bir sistem olmuştur (Barnett, Cimino, Hupp ve Hoffer, 1987).

Bu ilk kuşak sistemler, bilginin uzmanlar tarafından elle kodlanmasını gerektiriyor, güncellenmeleri zor oluyor ve klinik iş akışına entegre

edilemedikleri için rutin kullanıma giremiyordu. Günümüzde klinik karar destek sistemleri, kural tabanlı uyarılardan veri odaklı öngörü modellerine uzanan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (Sutton vd., 2020). Asıl kırılma noktası, büyük veri setleri, grafik işlemci tabanlı hesaplama gücü ve derin öğrenme algoritmalarının 2010’lu yıllarda bir araya gelmesiyle yaşanmıştır (Beam ve Kohane, 2018).

3. TEMEL KAVRAMLAR

Makine öğrenmesi, açıkça programlanmış kurallar yerine verideki örüntülerden öğrenen yöntemler bütünüdür. Denetimli öğrenmede model, etiketlenmiş örnekler (ör. “atriyal fibrilasyon var/yok” etiketi taşıyan EKG’ler) üzerinden eğitilir; denetimsiz öğrenmede ise etiket olmadan veri içindeki kümeler veya alt gruplar aranır (Rajkomar, Dean ve Kohane, 2019). Derin öğrenme, çok katmanlı yapay sinir ağlarını kullanan ve özellikle görüntü, sinyal ve metin gibi yapılandırılmamış verilerde başarılı olan bir alt alandır. Büyük dil modelleri (BDM) ise çok büyük metin derlemleri üzerinde eğitilen, soru yanıtlama, özetleme ve akıl yürütme benzeri görevleri yerine getirebilen üretken modellerdir (Thirunavukarasu vd., 2023). Taniya ilişkin temel kavramlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yapay zekâ destekli tanıda sık kullanılan temel kavramlar

Kavram	Tanım	İç hastalıklarından örnek
Denetimli öğrenme	Etiketli örneklerle girdi-çıkı ilişkisinin öğrenilmesi	EKG’den düşük ejeksiyon fraksiyonu tahmini
Denetimsiz öğrenme	Etiket olmadan veri içindeki kümelerin ve örüntülerin bulunması	Tip 2 diyabette alt fenotiplerin tanımlanması
Derin öğrenme	Çok katmanlı sinir ağlarıyla ham veriden özellik çıkarımı	Fundus fotoğrafında retinopati saptanması
Büyük dil modeli	Geniş metin derlemleriyle eğitilmiş üretken dil modeli	Vaka özetinden ayırıcı tanı listesi oluşturma
Dış doğrulama	Modelin geliştirildiği kurumdan farklı bir popülasyonda test edilmesi	Sepsis uyarı modelinin başka hastanede sınanması
Kalibrasyon	Tahmin edilen olasılıkların gözlenen olay sıklığıyla uyumu	Böbrek hasarı risk skorunun gerçek insidansla örtüşmesi

Kaynak: Rajkomar vd. (2019) ve Thirunavukarasu vd. (2023) temel alınarak yazar tarafından düzenlenmiştir.

Bir YZ aracının performansı genellikle alıcı işletim karakteristiği eğrisi altındaki alan (AUC), duyarlılık ve özgüllük ile raporlanır. Ancak klinisyen açısından asıl önemli olan, pozitif bir sonucun hastada hastalık olasılığını ne kadar artırdığıdır. Pozitif prediktif değer (PPD), hastalığın ön test olasılığına (P) güçlü biçimde bağımlıdır ve Bayes teoremine göre aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$PPD = (Se \times P) / [(Se \times P) + (1 - Sp) \times (1 - P)](1)$$

Burada Se duyarlılığı, Sp özgüllüğü ifade etmektedir. Örneğin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 olan bir tarama algoritması, prevalansı %1 olan bir popülasyonda uygulandığında PPD yalnızca yaklaşık %8,3 olacaktır; yani her 12 pozitif sonuçtan yaklaşık 11'i yanlış pozitif olacaktır. Bu nedenle yüksek AUC değerleri, özellikle düşük prevalanslı tarama ortamlarında klinik yararı tek başına garanti etmez.

4. İÇ HASTALIKLARINDA YAPAY ZEKÂNIN TANISAL KULLANIM ALANLARI

4.1. Kardiyoloji: Yapay Zekâ Destekli Elektrokardiyografi

EKG, ucuz, yaygın ve dijital olarak saklanabilir olması nedeniyle YZ uygulamaları için en uygun veri kaynaklarından biridir. Hannun ve arkadaşları (2019), ambulatuvar tek derivasyonlu EKG kayıtlarında 12 ritim sınıfını ayırt eden bir derin sinir ağının, ortalama F1 skoru bakımından kardiyologları geride bıraktığını göstermiştir. Daha dikkat çekici olan, YZ'nin insan gözünün fark edemediği bilgileri EKG'den çıkarabilmesidir. Attia, Kapa ve arkadaşları (2019), standart 12 derivasyonlu EKG'den ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %35 olan hastaları yaklaşık 0,93 AUC ile saptayabilen bir model geliştirmiştir. Aynı grup, sinüs ritmindeki bir EKG'den paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığını yaklaşık 0,87 AUC ile öngörebilmiştir (Attia, Noseworthy vd., 2019).

Bu alandaki en önemli adımlardan biri, modelin gerçek klinik uygulamada sınındığı pragmatik randomize çalışmalardır. EAGLE çalışmasında birinci basamak hekimlerine YZ destekli EKG sonucunun sunulması, düşük ejeksiyon fraksiyonu tanısını kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artırmıştır (%2,1'e karşı %1,6) (Yao vd., 2021). Giyilebilir teknolojiler de tanı sürecini hastane dışına taşımaktadır: 400.000'i aşkın katılımcıyla yürütülen Apple Heart çalışmasında akıllı saat tabanlı düzensiz nabız bildirimleri katılımcıların yaklaşık %0,5'inde ortaya çıkmış; eşzamanlı EKG yaması kaydıyla karşılaştırıldığında bildirimlerin pozitif prediktif değeri yaklaşık 0,84 bulunmuştur (Perez vd., 2019).

4.2. Nefroloji: Akut Böbrek Hasarının Erken Öngörüsü

Akut böbrek hasarı (ABH), serum kreatininindeki artışın gecikmeli bir belirteç olması nedeniyle çoğu zaman geç fark edilir. Tomaşev ve arkadaşları (2019), elektronik sağlık kayıtlarındaki verileri sürekli analiz eden bir derin öğrenme modeliyle yatan hastalardaki tüm ABH ataklarının %55,8'ini ve diyaliz

gerektiren atakların %90,2'sini 48 saate kadar önceden öngörebilmiştir. Bununla birlikte model, her doğru uyarı için yaklaşık iki yanlış uyarı üretmiş ve ağırlıklı olarak erkeklerden oluşan bir popülasyonda geliştirilmiştir; bu durum, uyarı yorgunluğu ve genellenebilirlik açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

4.3. Enfeksiyon Hastalıkları ve Sepsis

Sepsisin erken tanınması mortaliteyi doğrudan etkilediğinden, elektronik kayıt tabanlı uyarı sistemleri yaygın biçimde kullanıma girmiştir. Ancak ticari olarak yaygın kullanılan tescilli bir sepsis modelinin bağımsız dış doğrulamasında AUC yalnızca 0,63 bulunmuş, model sepsis hastalarının yaklaşık üçte ikisini zamanında fark edememiş ve buna karşın hastaneye yatan hastaların önemli bir bölümünde uyarı üretmiştir (Wong vd., 2021). Bu çalışma, geliştirici tarafından bildirilen performansın gerçek dünyaya aktarılamayabileceğini ve iç hastalıkları kliniklerinde kullanılan her YZ aracının yerel olarak doğrulanması gerektiğini gösteren önemli bir uyarıdır.

4.4. Gastroenteroloji: Bilgisayar Destekli Endoskopi

Kolonoskopide adenom saptama oranı, interval kolorektal kanser riskiyle ters ilişkili temel bir kalite göstergesidir. Wang ve arkadaşlarının (2019) prospektif randomize kontrollü çalışmasında gerçek zamanlı bilgisayar destekli saptama (CADE) sistemi, adenom saptama oranını %20,3'ten %29,1'e yükseltmiştir. Randomize çalışmaları bir araya getiren meta-analiz de CADe kullanımının adenom saptama oranını anlamlı ölçüde artırdığını doğrulamıştır (Hassan vd., 2021). Bu artışın önemli kısmının küçük ve düşük riskli adenomlardan kaynaklandığı ve uzun dönem kanser mortalitesine etkisinin henüz netleşmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar

Diyabetik retinopati taraması, YZ'nin tıpta en olgun uygulama alanlarından biridir. Gulshan ve arkadaşları (2016), fundus fotoğraflarında göz hastalıklarına sevk gerektiren diyabetik retinopatiyi iki bağımsız doğrulama setinde yaklaşık 0,99 AUC ile saptayan bir derin öğrenme algoritması geliştirmiştir. Abramoff, Lavin, Birch, Shah ve Folk (2018) ise birinci basamakta yürüttükleri pivotal çalışmada, uzman yorumu gerektirmeden karar veren otonom bir sistemin %87,2 duyarlılık ve %90,7 özgüllük sağladığını bildirmiş; bu sistem ABD'de onay alan ilk otonom YZ tanı cihazı olmuştur. Retina görüntüleri yalnızca göz hastalıklarına değil sistemik risk faktörlerine de ışık tutabilmektedir: Poplin ve arkadaşları (2018), fundus fotoğraflarından yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerini öngörebilmiştir. Bu bulgular, özellikle diyabet polikliniklerinde tarama erişimini artırma potansiyeli taşımaktadır.

4.6. Hematoloji

Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonunun morfolojik değerlendirmesi, deneyim gerektiren ve gözlemciler arası değişkenliği yüksek bir süreçtir. Matek, Schwarz, Spiekermann ve Marr (2019), akut miyeloid lösemili hastalar ile kontrollerden elde edilen 18.000'i aşkın tek hücre görüntüsüyle eğitilen bir evrişimli sinir ağının periferik yaymada blast hücrelerini uzman sitologlarla benzer düzeyde tanıyabildiğini göstermiştir. Akım sitometrisi verilerinin otomatik analizine yönelik uluslararası karşılaştırmalı bir değerlendirmede ise hücre popülasyonlarını tanımlayan algoritmaların elle yapılan kapılama (gating) ile uyumlu sonuçlar verebildiğini ortaya konmuştur (Aghaeepour vd., 2013). Sitomorfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler verileri bir arada değerlendiren bütünleşik YZ yaklaşımlarının, hematolojik malignitelerin tanısında iş yükünü azaltıp standardizasyonu artırması beklenmektedir (Radakovich, Nagy ve Nazha, 2020; Walter vd., 2021).

Anemi gibi iç hastalıkları pratiğinde çok sık karşılaşılan durumlarda invaziv olmayan yaklaşımlar da dikkat çekmektedir. Mitani ve arkadaşları (2020), retina fundus fotoğraflarından hemoglobin düzeyini tahmin eden ve anemiye saptayabilen bir derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Bu tür yöntemlerin tam kan sayımının yerini almaktan çok, özellikle diyabet taraması gibi fundus görüntülemenin zaten yapıldığı ortamlarda tamamlayıcı bir tarama ve erken uyarı aracı olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

4.7. Romatoloji

Romatolojik hastalıklar; heterojen klinik tabloları, zaman içinde dalgalanan hastalık aktivitesi ve çok sayıda laboratuvar ile görüntüleme verisinin birlikte yorumlanmasını gerektirmeleri nedeniyle YZ uygulamaları için uygun bir alan oluşturmaktadır (Hügler, Omoumi, van Laar, Boedecker ve Hügler, 2020; Kingsmore, Puglisi, Grammer ve Lipsky, 2021). Görüntülemeye Üreten ve Maraş (2022), el grafilerini romatoid artrit, osteoartrit ve normal olarak otomatik biçimde sınıflayan derin öğrenme yöntemleri geliştirmiş ve bu alana ülkemizden önemli bir katkı sunmuştur.

Elektronik sağlık kayıtlarına dayalı öngörü açısından Norgeot ve arkadaşları (2019), romatoid artritli hastalarda bir sonraki vizitteki hastalık aktivitesini akademik merkez kohortunda yaklaşık 0,91 AUC ile öngören bir derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Ancak model, farklı hasta profiline sahip bir kamu hastanesi kohortuna aktarıldığında performans yaklaşık 0,74'e gerilemiştir; bu bulgu, Bölüm 6.1'de tartışılan genellenebilirlik sorununa romatolojiden somut bir örnektir. Otoantikor testlerinin otomatik yorumlanması, kapiller mikroskopi ve kas-iskelet ultrasonografisinin değerlendirilmesi de makine öğrenmesinin araştırıldığı diğer başlıklar arasında yer almaktadır (Hügler vd., 2020).

4.8. İmmünoloji ve Alerji

Doğuştan immün yetmezlikler erişkin yaşta da tanı alabilen, ancak tekrarlayan enfeksiyonlar farklı bölümlerde ayrı ayrı değerlendirildiği için tanısı çoğu zaman yıllarca gecikebilen hastalıklardır. Yaygın değişken immün yetmezlik (common variable immunodeficiency, CVID) bunun iç hastalıkları pratiğindeki en tipik örneğidir. Johnson ve arkadaşları (2024), elektronik sağlık kayıtlarındaki tanı kodu örüntülerini kullanan PheNet adlı bir makine öğrenmesi modeliyle altı milyonu aşkın hasta kaydını taramıştır. Modelin en yüksek riskli olarak sıraladığı 100 hastanın %74'ü klinik değerlendirmede olası CVID olarak kabul edilmiş ve bazı hastalarda tanının bir ila dört yıl daha erken konulabileceği gösterilmiştir.

Bu yaklaşım; tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon, otoimmün sitopeni veya bronşektazisi olan erişkinlerde serum immünglobulin düzeylerinin istenmesini hatırlatan bir uyarı sistemi olarak iç hastalıkları kliniklerine uyarlanabilir. Hüresel immünolojide akım sitometrisi verilerinin otomatik analizi, lenfosit alt gruplarının standart ve tekrarlanabilir biçimde tanımlanmasına katkı sağlamaktadır (Aghaeepour vd., 2013). Alerji alanında da ilaç alerjisi kayıtlarının doğrulanması ve risk öngörüsüne yönelik modeller araştırılmaktadır; ancak bu alandaki kanıtlar henüz büyük ölçüde retrospektif ve tek merkezli çalışmalara dayanmaktadır.

4.9. Onkoloji, Görüntüleme ve Diğer Alanlar

İç hastalıkları uzmanı, kanser şüphesinin ilk ortaya çıktığı ve tarama programlarının yönlendirildiği noktada yer alır. Düşük doz toraks bilgisayarlı tomografisinde üç boyutlu derin öğrenme modeli, akciğer kanseri riskini yaklaşık 0,944 AUC ile öngörmüş ve önceki tetkik bulunmadığında radyologlara kıyasla yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarını azaltmıştır (Ardila vd., 2019). Meme kanseri taramasında ise bir YZ sisteminin ABD ve Birleşik Krallık veri setlerinde yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarını azalttığı gösterilmiştir (McKinney vd., 2020). Dermatolojide derin sinir ağlarının yaklaşık 130.000 klinik görüntü üzerinde eğitilerek deri kanserlerini dermatologlarla benzer düzeyde sınıflayabildiği bildirilmiştir (Esteva vd., 2017). Seçilmiş çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. İç hastalıkları açısından önemli, seçilmiş yapay zekâ destekli tanı çalışmaları

Alan / Çalışma	Veri ve görev	Temel bulgu
Kardiyoloji (Attia, Kapa vd., 2019)	12 derivasyonlu EKG; EF $\leq$ %35 saptama	AUC $\approx$ 0,93
Kardiyoloji (Yao vd., 2021)	Pragmatik RKÇ; birinci basamak	Düşük EF tanısı %1,6 $\rightarrow$ %2,1
Nefroloji (Tomaşev vd., 2019)	EHR; ABH öngörüsü	Diyaliz gerektiren ABH'nin %90,2'si 48 saate kadar önceden öngörüldü
Enfeksiyon (Wong vd., 2021)	Tescilli sepsis modeli; dış doğrulama	AUC 0,63; sepsis olgularının yaklaşık üçte ikisi kaçırıldı
Gastroenteroloji (Wang vd., 2019)	Kolonoskopi; CADe, RKÇ	Adenom saptama oranı %20,3 $\rightarrow$ %29,1
Endokrinoloji (Abramoff vd., 2018)	Fundus; otonom retinopati taraması	Duyarlılık %87,2; özgüllük %90,7
Hematoloji (Matek vd., 2019)	Periferik yayma; AML blast tanıma	Uzman sitologlarla benzer doğruluk
Romatoloji (Norgeot vd., 2019)	EHR; RA hastalık aktivitesi öngörüsü	AUC $\approx$ 0,91; farklı kohortta $\approx$ 0,74
İmmünoloji (Johnson vd., 2024)	EHR; CVID taraması (PheNet)	Bazı hastalarda tanı 1–4 yıl daha erken konulabilirdi
Onkoloji (Ardila vd., 2019)	Düşük doz BT; akciğer kanseri	AUC $\approx$ 0,944

Not: ABH: akut böbrek hasarı; AML: akut miyeloid lösemi; AUC: eğri altındaki alan; BT: bilgisayarlı tomografi; CADe: bilgisayar destekli saptama; CVID: yaygın değişken immün yetmezlik; EF: ejeksiyon fraksiyonu; EHR: elektronik sağlık kaydı; RA: romatoid artrit; RKÇ: randomize kontrollü çalışma. Kaynak: Tabloda belirtilen çalışmalardan yazar tarafından derlenmiştir.

5. BÜYÜK DİL MODELLERİ VE AYIRICI TANI

Önceki YZ uygulamalarının büyük çoğunluğu tek bir görev için eğitilmiş “dar” modellerdir. Büyük dil modelleri ise serbest metin biçimindeki vaka sunumlarını işleyebildiği için iç hastalıklarının doğasına daha yakın, çok amaçlı

bir kullanım sunmaktadır. Lee, Bubeck ve Petro (2023), GPT-4'ün klinik not özetleme, tıbbi bilgi sorularını yanıtlama ve tanısal akıl yürütmeye destek olma potansiyelini, aynı zamanda uydurma bilgi üretme riskini birlikte vurgulamıştır. Singhal ve arkadaşları (2023), tıbbi bilgiye yönelik olarak uyarlanmış Med-PaLM modelinin ABD tıpta uzmanlık sınavı tarzındaki sorulardan oluşan MedQA veri setinde %67,6 doğruluğa ulaştığını, ancak uzman değerlendirmesinde klinisyen yanıtlarının gerisinde kaldığı alanlar bulunduğunu göstermiştir.

Tanısal diyalog, yalnızca mevcut olgu metninden bir tanı listesi üretmenin ötesinde, gerekli bilgileri sorarak toplama ve hasta ile iletişim kurma becerisini de içerir. Tu ve arkadaşları (2025), tanısal görüşme için geliştirilen Articulate Medical Intelligence Explorer (AMIE) sistemini, 159 simüle olgu senaryosunda birinci basamak hekimleriyle karşılaştırmıştır. Metin üzerinden yürütülen, körlenmiş ve randomize çapraz değerlendirmede AMIE, tanısal doğruluk ve iletişimin birçok boyutunda daha yüksek performans göstermiştir. Bununla birlikte standartlaştırılmış hasta görüşmeleri ve metin tabanlı iletişim, fizik muayeneyi ve rutin klinik ortamın bütün özelliklerini temsil etmediğinden, bu sonuçlar gerçek hastalarda klinik yararın gösterildiği şeklinde yorumlanmamalıdır.

Ayırıcı tanı açısından Kanjee, Crowe ve Rodman (2023), New England Journal of Medicine klinikopatolojik konferans vakalarında GPT-4'ün doğru tanıyı olguların %64'ünde ayırıcı tanı listesine dahil ettiğini, %39'unda ise ilk sıradaki tanı olarak sunduğunu bildirmiştir. Ancak modelin tek başına iyi performans göstermesi, hekimle birlikte kullanıldığında sonuçların iyileşeceği anlamına gelmemektedir. Goh ve arkadaşlarının (2024) randomize çalışmasında hekimlere BDM erişimi sağlanması, geleneksel kaynakları kullanan gruba kıyasla tanısal akıl yürütme puanlarını anlamlı ölçüde artırmamış; ilginç biçimde model tek başına her iki hekim grubundan da daha yüksek puan almıştır. Bu bulgu, insan-YZ etkileşiminin tasarımının ve hekimlerin bu araçları nasıl kullanacaklarına ilişkin eğitimin en az model performansı kadar önemli olduğunu düşündürmektedir.

Hekimle birlikte kullanımın sonuçları, modelin tıbbi göreve uyarlanmasına ve etkileşimin biçimine göre değişebilmektedir. McDuff ve arkadaşları (2025), 20 klinisyenin 302 yayımlanmış zor olguyu değerlendirdiği çalışmada, AMIE desteği ile doğru tanının ilk 10 seçenek arasında yer alma oranını %51,7; internet araması ve standart kaynaklarla desteklenen grupta ise %44,4 olarak bildirmiştir. AMIE desteği, ayırıcı tanı listelerinin kapsamını ve uygunluğunu da artırmıştır. Bu çalışma, tıbbi tanısal akıl yürütme için uyarlanmış bir BDM'nin hekime katkı sağlayabileceğini göstermektedir; ancak yayımlanmış olgu metinlerindeki performansın hasta sonuçlarına etkisi ayrıca değerlendirilmelidir.

Daha ileri akıl yürütme modellerine ilişkin 2026 verileri de tanısal destek potansiyelini genişletmektedir. Brodeur ve arkadaşları (2026), bir BDM'nin

performansını yüzlerce hekimin karşılaştırma verilerinin bulunduğu beş klinik görev deneyinde değerlendirmiş; ayrıca bir akademik merkezin acil servisinde rastgele seçilmiş hastaların kayıtlarından üretilen YZ ikinci görüşlerini uzman hekim görüşleriyle karşılaştırmıştır. Modelin çeşitli görevlerde güçlü performans göstermesi, klinik akıl yürütme desteği açısından umut vericidir. Bununla birlikte mevcut kayıtların değerlendirilmesi, sistemin gerçek bakım sürecine eklenmesinin güvenliğini veya hasta sonuçlarının iyileştirdiğini tek başına kanıtlamaz; bu amaçla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanısal başarıyı değerlendirirken bilgi miktarı ve akıl yürütmenin hangi aşamasının ölçüldüğü de dikkate alınmalıdır. Rao ve arkadaşları (2026), 21 BDM'yi 29 klinik senaryoda ayırıcı tanı, tanısal test seçimi, nihai tanı ve yönetim gibi görevler üzerinden değerlendirmiştir. Modeller nihai tanıyı belirlemede görece yüksek doğruluk göstermesine karşın, ayırıcı tanı oluşturma ve belirsizliği yönetmede daha düşük performans sergilemiştir. Dolayısıyla tüm veriler sunulduktan sonra doğru hastalık adını üretmek, tanı sürecinin başlangıcında güvenilir klinik akıl yürütme yapıldığı anlamına gelmemektedir. Bu sonuçlar, BDM'lerin klinik kullanım öncesinde farklı karar aşamalarında ayrı ayrı sınanmasının gerekliliğini desteklemektedir.

BDM'ler hasta iletişimde de dikkat çekmektedir. Hastaların çevrimiçi bir forumda sorduğu sorulara verilen yanıtların karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlık profesyonelleri sohbet robotu yanıtlarını hekim yanıtlarına göre daha kaliteli ve daha empatik bulmuştur (Ayers vd., 2023). Bununla birlikte BDM'lerin kaynak göstermeden ikna edici fakat yanlış bilgi üretebilmesi (halüsinasyon), güncel kılavuzlara erişimin sınırlı olabilmesi ve hasta verilerinin kurum dışı sunuculara aktarılması riski, klinik kullanımda temkinli olunmasını gerektirmektedir (Thirunavukarasu vd., 2023).

6. SINIRLILIKLAR VE RİSKLER

6.1. Genellenebilirlik ve Dış Geçerlilik

YZ modelleri, eğitildikleri verinin özelliklerini öğrenir; bu özellikler her zaman klinik açıdan anlamlı olmayabilir. Zech ve arkadaşları (2018), akciğer grafilerinde pnömoni saptayan modellerin performansının farklı hastanelerde belirgin biçimde düştüğünü ve modelin görüntüyü hangi hastanenin çektiğini ayırt edebildiğini göstermiştir; bu, modelin hastalık yerine kuruma özgü karıştırıcı ipuçlarını öğrenebileceğine işaret etmektedir. Tıbbi görüntülemelerde derin öğrenme çalışmalarını inceleyen sistematik derlemede, çalışmaların çok az bir kısmının randomize ya da prospektif olduğu, yanlışlık riskinin sıklıkla yüksek bulunduğu ve pek çok çalışmanın YZ'nin hekimlerle eşdeğer veya daha iyi olduğu yönünde abartılı iddialar içerdiği saptanmıştır (Nagendran vd., 2020).

6.2. Algoritmik Yanlılık ve Eşitlik

Eğitim verisindeki toplumsal eşitsizlikler modele aktarılabilir. Obermeyer, Powers, Vogeli ve Mullainathan (2019), ABD’de milyonlarca hastanın bakım yönetiminde kullanılan bir algoritmanın, sağlık ihtiyacının göstergesi olarak sağlık harcamasını kullandığı için eşit düzeyde hasta olan siyahi hastaları beyaz hastalara göre daha düşük riskli olarak sınıfladığını göstermiştir. Bu örnek, hedef değişkenin seçiminin bile sistematik yanlılığa yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Türkiye gibi Batı popülasyonlarında geliştirilmiş modelleri kullanan ülkelerde, farklı demografik ve klinik özellikler nedeniyle yerel doğrulama ayrıca önem kazanmaktadır.

6.3. Otomasyon Yanlılığı ve Beceri Kaybı

Otomasyon yanlılığı, hekimin algoritmanın önerisine kendi yargısından fazla güvenmesidir. Mamografi okuyucularıyla yapılan deneysel bir çalışmada, yanlış YZ önerileri tüm okuyucuların doğruluğunu düşürmüş, bu etki özellikle deneyimsiz okuyucularda belirgin olmuştur (Dratsch vd., 2023). Bu bulgu, YZ araçlarının özellikle eğitim sürecindeki asistanlar tarafından kullanımında denetim ve geri bildirim mekanizmalarının önemine işaret etmektedir. Sürekli algoritmik desteğin uzun dönemde klinik beceriler üzerindeki etkisinin büyüklüğü, süresi ve geri dönüşebilirliği ise belirsizliğini korumaktadır.

Beceri kaybı olasılığına ilişkin somut bir örnek, Budzyń ve arkadaşlarının (2025) dört merkezde yürüttüğü retrospektif gözlemsel kolonoskopi çalışmasıdır. Toplam 1.443 hastanın incelendiği değerlendirmede, YZ kullanımına geçilmesinden önce ve sonra YZ desteği olmadan yapılan işlemler karşılaştırılmış; adenom saptama oranı %28,4’ten %22,4’e düşmüştür. Bu bulgu, algoritmaya düzenli maruziyet sonrasında bağımsız performansın izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak çalışma gözlemsel olduğundan, düşüşün YZ’nin neden olduğu kalıcı bir beceri kaybından kaynaklandığı kesin olarak söylenemez.

6.4. Açıklanabilirlik

Derin öğrenme modelleri çoğu zaman “kara kutu” olarak nitelendirilir; model bir sonuca ulaşır ancak bu sonuca hangi özelliklerin katkı sağladığı açık değildir. SHAP (Shapley Additive Explanations) gibi yöntemler, her bir değişkenin tek bir tahmine katkısını nicel olarak göstererek bu sorunun kısmen aşılmasını sağlar (Lundberg ve Lee, 2017). Ancak açıklanabilirlik yöntemlerinin de yanıltıcı olabileceği ve klinik güvenin asıl kaynağının, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalarla gösterilen tutarlı performans olduğu unutulmamalıdır (Kelly, Karthikesalingam, Suleyman, Corrado ve King, 2019).

6.5. Uygulamaya Geçiş ve İş Akışı

Teknik olarak başarılı bir modelin klinik yarara dönüşmesi; veri altyapısı, iş akışına entegrasyon, uyarı yorgunluğunun yönetimi ve sürekli performans izlemi gerektirir. Hasta popülasyonundaki, laboratuvar yöntemlerindeki veya kodlama alışkanlıklarındaki değişiklikler zamanla model performansını düşürebilir (veri kayması). Bu nedenle bir YZ aracı, bir kez doğrulanıp bırakılan bir ürün değil, düzenli olarak izlenmesi gereken bir klinik süreç olarak ele alınmalıdır (Kelly vd., 2019).

7. ETİK, HUKUKİ VE DÜZENLEYİCİ ÇERÇEVE

YZ'nin klinik kullanımı; hasta özerkliği, mahremiyet, sorumluluk ve adalet ilkelerini doğrudan ilgilendirmektedir. Char, Shah ve Magnus (2018), makine öğrenmesi sistemlerinin tasarımcıların ticari önceliklerini veya verideki yanlılıkları yansıtabileceğini ve hekim-hasta ilişkisine yeni bir aktör eklediğini vurgulamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization [WHO], 2021), sağlıkta YZ için insan özerkliğinin korunması, refah ve güvenliğin gözetilmesi, şeffaflık ve açıklanabilirlik, sorumluluk ve hesap verebilirlik, kapsayıcılık ve eşitlik ile duyarlı ve sürdürülebilir YZ olmak üzere altı temel ilke tanımlamıştır.

Avrupa Birliği'nin Yapay Zekâ Tüzüğü, tıbbi cihaz niteliğindeki YZ sistemlerini genel olarak “yüksek riskli” kategoride değerlendirmekte ve bu sistemler için risk yönetimi, veri kalitesi, insan gözetimi ve şeffaflık yükümlülükleri öngörmektedir (Regulation (EU) 2024/1689, 2024). Türkiye’de sağlık verileri, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında özel nitelikli kişisel veri olarak tanımlanmakta ve işlenmeleri sıkı koşullara bağlanmaktadır (Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, 2016). Bu nedenle hasta verilerinin, özellikle genel amaçlı çevrimiçi BDM araçlarına anonimleştirilmeden girilmemesi gerekmektedir. Hukuki sorumluluk açısından ise mevcut düzenlemelerde nihai klinik kararın hekime ait olduğu kabul edilmekte; YZ çıktıları, hekimin klinik yargısının yerine geçen değil onu destekleyen bir bilgi kaynağı olarak konumlandırılmaktadır.

YZ çalışmalarının kalitesini artırmak amacıyla raporlama rehberleri geliştirilmiştir. Randomize çalışmalar için CONSORT-AI (Liu, Cruz Rivera, Moher, Calvert ve Denniston, 2020), erken klinik değerlendirme çalışmaları için DECIDE-AI (Vasey vd., 2022) ve öngörü modeli çalışmaları için TRIPOD+AI (Collins vd., 2024) rehberleri, hem araştırmacılar hem de okuyucular için yol gösterici niteliktedir. Bu alanda çalışma planlayan iç hastalıkları hekimlerinin, tasarım aşamasından itibaren bu rehberleri dikkate alması önerilmektedir.

Raporlamanın eksiksiz olması, bir modelin düşük yanlılık riskiyle geliştirildiği veya klinik kullanıma uygun olduğu anlamına gelmez. Moons ve arkadaşlarının (2025) geliştirdiği PROBAST+AI, regresyon veya YZ yöntemleriyle oluşturulan öngörü modellerinin kalitesini, yanlılık riskini ve

uygulanabilirliğini değerlendirmeye yönelik güncellenmiş bir araçtır. Bu nedenle TRIPOD+AI raporlama rehberi ile PROBAST+AI birbirini tamamlayan işlevler üstlenir. Klinisyen, modelin bildirilen doğruluk değerlerinin yanında geliştirme ve doğrulama süreçlerinin yöntemsel güvenilirliğini de incelemelidir.

8. KLİNİSYEN İÇİN PRATİK YAKLAŞIM

Bir YZ aracının kendi kliniğinde kullanılmasına karar veren iç hastalıkları hekiminin, kanıta dayalı tıbbın klasik soru setini YZ'ye özgü sorularla genişletmesi yararlı olacaktır. Tablo 3'te bu amaçla kullanılabilecek bir kontrol listesi sunulmuştur. Modelin yöntemsel kalitesi ve yanlışlık riski değerlendirilirken PROBAST+AI yaklaşımı da dikkate alınabilir (Moons vd., 2025).

Tablo 3. Klinik kullanım öncesinde bir yapay zekâ tanı aracını değerlendirmek için kontrol listesi

Soru	Neden önemli?
Model hangi popülasyonda geliştirildi ve dış doğrulaması yapıldı mı?	Kendi hasta grubuma benzemeyen verilerle geliştirilen modelin performansı düşebilir.
Performans, kendi kliniğimin prevalansında ne anlama geliyor?	Düşük prevalansta PPD belirgin biçimde düşer; yanlış pozitif yükü artar (Eşitlik 1).
Prospektif veya randomize bir çalışmada hasta sonlanımı üzerine etkisi gösterildi mi?	Tanısal doğruluk tek başına klinik yarar anlamına gelmez.
Alt gruplarda (cinsiyet, yaş, etnik köken, böbrek fonksiyonu vb.) performans raporlandı mı?	Algoritmik yanlışlık belirli hasta gruplarını dezavantajlı bırakabilir.
Çıktı nasıl sunuluyor, gerekçe veya belirsizlik bilgisi veriyor mu?	Açıklanabilir ve kalibre edilmiş çıktılar otomasyon yanlışlığını azaltabilir.
Veriler nerede işleniyor, KVKK'ya uygun mu?	Sağlık verisi özel nitelikli kişisel veridir.
Performans kurum içinde düzenli olarak izleniyor mu?	Veri kayması zamanla modelin doğruluğunu azaltabilir.

Kaynak: Kelly vd. (2019), Collins vd. (2024) ve WHO (2021) temel alınarak yazar tarafından düzenlenmiştir.

Günlük pratikte BDM'ler, ayırıcı tanı listesini genişletmek, gözden kaçmış olabilecek nadir tanıları hatırlatmak ve karmaşık vakaların özetini çıkarmak için yararlı bir "ikinci görüş" aracı olabilir. Ancak önerilen her tanı, güncel kılavuzlar ve birincil kaynaklarla doğrulanmalı; hastaya ait tanımlayıcı bilgiler bu araçlarla paylaşılmamalıdır. Tıp eğitiminde ise YZ okuryazarlığının, istatistik ve kanıta dayalı tıp eğitimiyle birlikte ele alınması, gelecek kuşak iç hastalıkları uzmanlarının bu araçları eleştirel biçimde kullanabilmesi için gereklidir.

9. GELECEĞE BAKIŞ

Yakın gelecekte YZ'nin iç hastalıklarındaki rolünün üç ekseninde genişlemesi beklenmektedir. Birincisi, EKG, görüntüleme, laboratuvar, genomik ve klinik notları aynı anda işleyebilen çok modlu modellerdir; bu modeller, iç hastalıklarının bütüncül yaklaşımına daha uygun bir tanı desteği sunabilir. İkincisi, giyilebilir cihazlar ve uzaktan izlem sayesinde tanının hastane dışına, hastanın günlük yaşamına kaymasıdır (Perez vd., 2019). Üçüncüsü ise hekimin iş yükünü azaltan, klinik notların ve epikrizlerin hazırlanmasına yardımcı olan araçlardır; bu araçlar hekimin hastaya ayırdığı zamanı artırarak dolaylı yoldan tanı kalitesine katkı sağlayabilir (Topol, 2019).

Çok modlu tanısal görüşmeye ilişkin bu yaklaşım, artık deneysel çalışmalarla da sınanmaktadır. Saab ve arkadaşları (2026), AMIE'nin çok modlu sürümünü dermatoloji fotoğrafları, EKG ve klinik belgelerin kullanıldığı 105 simüle tele-sağlık görüşmesinde birinci basamak hekimleriyle karşılaştırmıştır. Randomize ve körlenmiş bu keşifsel değerlendirmede sistem, uzman değerlendirmelerine göre tanısal doğruluk ve görüşme kalitesi dahil 32 ölçütün 29'unda daha yüksek performans göstermiştir. Bulgular, metin ve görsel verilerin aynı tanısal görüşmede birleştirilmesinin potansiyelini desteklemektedir. Ancak simüle görüşmelerdeki başarı, gerçek hastalarda güvenli uygulama veya klinik yararın doğrudan kanıtı değildir.

Bu potansiyelin gerçekleşmesi, tanısal doğruluk çalışmalarından hasta sonuçlarını ölçen prospektif ve randomize çalışmalara geçilmesine bağlıdır. Ayrıca Türkiye'nin kendi popülasyonunu temsil eden, iyi etiketlenmiş ve etik kurallara uygun biçimde paylaşılabilen ulusal veri setlerine ihtiyaç vardır. İç hastalıkları hekimlerinin bu süreçte yalnızca kullanıcı değil, klinik sorunun tanımlanmasından modelin doğrulanmasına kadar her aşamada aktif paydaş olması, geliştirilecek araçların klinik gerçekliğe uygunluğunu artıracaktır.

10. SONUÇ

Yapay zekâ, iç hastalıklarında tanı sürecini hızlandırma, gözden kaçabilecek bulguları yakalama ve uzman bilgisine erişimi yaygınlaştırma potansiyeline sahiptir. YZ destekli EKG, diyabetik retinopati taraması ve bilgisayar destekli kolonoskopi gibi uygulamalar, prospektif ve randomize kanıtlarla desteklenen olgunluk düzeyine ulaşmıştır. Buna karşın dış geçerlilik eksikliği, algoritmik

yanlılık, otomasyon yanlılığı ve büyük dil modellerinde halüsinasyon gibi sorunlar, bu araçların eleştirel bir gözle ve hekim gözetiminde kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Gelecekte en başarılı tanı yaklaşımının, ne yalnızca hekime ne de yalnızca algoritmaya dayanan, her ikisinin güçlü yönlerini bilinçli biçimde birleştiren bir iş birliği modeli olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abràmoff, M. D., Lavin, P. T., Birch, M., Shah, N., & Folk, J. C. (2018). Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digital Medicine*, 1, 39. doi:10.1038/s41746-018-0040-6
- Aghaeepour, N., Finak, G., FlowCAP Consortium, DREAM Consortium, Hoos, H., Mosmann, T. R., ... Scheuermann, R. H. (2013). Critical assessment of automated flow cytometry data analysis techniques. *Nature Methods*, 10(3), 228–238. doi:10.1038/nmeth.2365
- Ardila, D., Kiraly, A. P., Bharadwaj, S., Choi, B., Reicher, J. J., Peng, L., ... Shetty, S. (2019). End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nature Medicine*, 25(6), 954–961. doi:10.1038/s41591-019-0447-x
- Attia, Z. I., Kapa, S., Lopez-Jimenez, F., McKie, P. M., Ladewig, D. J., Satam, G., ... Friedman, P. A. (2019). Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nature Medicine*, 25(1), 70–74. doi:10.1038/s41591-018-0240-2
- Attia, Z. I., Noseworthy, P. A., Lopez-Jimenez, F., Asirvatham, S. J., Deshmukh, A. J., Gersh, B. J., ... Friedman, P. A. (2019). An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: A retrospective analysis of outcome prediction. *The Lancet*, 394(10201), 861–867. doi:10.1016/S0140-6736(19)31721-0
- Ayers, J. W., Poliak, A., Dredze, M., Leas, E. C., Zhu, Z., Kelley, J. B., ... Smith, D. M. (2023). Comparing physician and artificial intelligence chatbot responses to patient questions posted to a public social media forum. *JAMA Internal Medicine*, 183(6), 589–596. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1838
- Barnett, G. O., Cimino, J. J., Hupp, J. A., & Hoffer, E. P. (1987). DXplain: An evolving diagnostic decision-support system. *JAMA*, 258(1), 67–74.
- Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Big data and machine learning in health care. *JAMA*, 319(13), 1317–1318. doi:10.1001/jama.2017.18391
- Brodeur, P. G., Buckley, T. A., Kanjee, Z., Goh, E., Ling, E. B., Jain, P., ... Rodman, A. (2026). Performance of a large language model on the reasoning tasks of a physician. *Science*, 392, 524–527. doi:10.1126/science.adz4433
- Budzyń, K., Romańczyk, M., Kitala, D., Kołodziej, P., Bugajski, M., Adami, H. O., ... Mori, Y. (2025). Endoscopist deskilling risk after exposure to artificial intelligence in colonoscopy: A multicentre, observational study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 10(10), 896–903. doi:10.1016/S2468-1253(25)00133-5

- Char, D. S., Shah, N. H., & Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care—Addressing ethical challenges. *The New England Journal of Medicine*, 378(11), 981–983. doi:10.1056/NEJMp1714229
- Collins, G. S., Moons, K. G. M., Dhiman, P., Riley, R. D., Beam, A. L., Van Calster, B., ... Logullo, P. (2024). TRIPOD+AI statement: Updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*, 385, e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378
- Croskerry, P. (2003). The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. *Academic Medicine*, 78(8), 775–780.
- Dratsch, T., Chen, X., Rezazade Mehrizi, M., Kloeckner, R., Mähringer-Kunz, A., Püsken, M., ... Pinto dos Santos, D. (2023). Automation bias in mammography: The impact of artificial intelligence BI-RADS suggestions on reader performance. *Radiology*, 307(4), e222176. doi:10.1148/radiol.222176
- Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), 115–118. doi:10.1038/nature21056
- Goh, E., Gallo, R., Hom, J., Strong, E., Weng, Y., Kerman, H., ... Chen, J. H. (2024). Large language model influence on diagnostic reasoning: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 7(10), e2440969. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40969
- Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narayanaswamy, A., ... Webster, D. R. (2016). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*, 316(22), 2402–2410. doi:10.1001/jama.2016.17216
- Hannun, A. Y., Rajpurkar, P., Haghpahani, M., Tison, G. H., Bourn, C., Turakhia, M. P., & Ng, A. Y. (2019). Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nature Medicine*, 25(1), 65–69. doi:10.1038/s41591-018-0268-3
- Hassan, C., Spadaccini, M., Iannone, A., Maselli, R., Jovani, M., Chandrasekar, V. T., ... Repici, A. (2021). Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 93(1), 77–85.e6. doi:10.1016/j.gie.2020.06.059
- Hügler, M., Omoumi, P., van Laar, J. M., Boedecker, J., & Hügler, T. (2020). Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatology Advances in Practice*, 4(1), rkaa005. doi:10.1093/rap/rkaa005
- Johnson, R., Stephens, A. V., Mester, R., Knyazev, S., Kohn, L. A., Freund, M. K., ... Butte, M. J. (2024). Electronic health record signatures identify undiagnosed patients with common variable immunodeficiency disease.

- Science Translational Medicine*, 16(745), eade4510.
doi:10.1126/scitranslmed.ade4510
- Kanjee, Z., Crowe, B., & Rodman, A. (2023). Accuracy of a generative artificial intelligence model in a complex diagnostic challenge. *JAMA*, 330(1), 78–80. doi:10.1001/jama.2023.8288
- Kelly, C. J., Karthikesalingam, A., Suleyman, M., Corrado, G., & King, D. (2019). Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Medicine*, 17, 195. doi:10.1186/s12916-019-1426-2
- Kingsmore, K. M., Puglisi, C. E., Grammer, A. C., & Lipsky, P. E. (2021). An introduction to machine learning and analysis of its use in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(12), 710–730. doi:10.1038/s41584-021-00708-w
- Kişisel Verilerin Korunması Kanunu. (2016, 7 Nisan). *Resmî Gazete* (Sayı: 29677). Kanun No. 6698.
- Lee, P., Bubeck, S., & Petro, J. (2023). Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *The New England Journal of Medicine*, 388(13), 1233–1239. doi:10.1056/NEJMs2214184
- Liu, X., Cruz Rivera, S., Moher, D., Calvert, M. J., Denniston, A. K., & SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. (2020). Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: The CONSORT-AI extension. *Nature Medicine*, 26(9), 1364–1374. doi:10.1038/s41591-020-1034-x
- Lundberg, S. M., & Lee, S.-I. (2017). A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 30, 4765–4774.
- Matek, C., Schwarz, S., Spiekermann, K., & Marr, C. (2019). Human-level recognition of blast cells in acute myeloid leukaemia with convolutional neural networks. *Nature Machine Intelligence*, 1(11), 538–544. doi:10.1038/s42256-019-0101-9
- McDuff, D., Schaekermann, M., Tu, T., Palepu, A., Wang, A., Garrison, J., ... Natarajan, V. (2025). Towards accurate differential diagnosis with large language models. *Nature*, 642(8067), 451–457. doi:10.1038/s41586-025-08869-4
- McKinney, S. M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., ... Shetty, S. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89–94. doi:10.1038/s41586-019-1799-6
- Miller, R. A., Pople, H. E., Jr., & Myers, J. D. (1982). Internist-I, an experimental computer-based diagnostic consultant for general internal medicine. *The New*

England Journal of Medicine, 307(8), 468–476.
doi:10.1056/NEJM198208193070803

- Mitani, A., Huang, A., Venugopalan, S., Corrado, G. S., Peng, L., Webster, D. R., ... Varadarajan, A. V. (2020). Detection of anaemia from retinal fundus images via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*, 4(1), 18–27. doi:10.1038/s41551-019-0487-z
- Moons, K. G. M., Damen, J. A. A., Kaul, T., Hooft, L., Andaur Navarro, C., Dhiman, P., ... van Smeden, M. (2025). PROBAST+AI: An updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. *BMJ*, 388, e082505. doi:10.1136/bmj-2024-082505
- Nagendran, M., Chen, Y., Lovejoy, C. A., Gordon, A. C., Komorowski, M., Harvey, H., ... Maruthappu, M. (2020). Artificial intelligence versus clinicians: Systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. *BMJ*, 368, m689. doi:10.1136/bmj.m689
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2015). *Improving diagnosis in health care*. Washington, DC: The National Academies Press. doi:10.17226/21794
- Norgeot, B., Glicksberg, B. S., Trupin, L., Lituiev, D., Gianfrancesco, M., Oskotsky, B., ... Butte, A. J. (2019). Assessment of a deep learning model based on electronic health record data to forecast clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA Network Open*, 2(3), e190606. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0606
- Obermeyer, Z., Powers, B., Vogeli, C., & Mullainathan, S. (2019). Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*, 366(6464), 447–453. doi:10.1126/science.aax2342
- Perez, M. V., Mahaffey, K. W., Hedlin, H., Rumsfeld, J. S., Garcia, A., Ferris, T., ... Turakhia, M. P. (2019). Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 381(20), 1909–1917. doi:10.1056/NEJMoa1901183
- Poplin, R., Varadarajan, A. V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M. V., Corrado, G. S., ... Webster, D. R. (2018). Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*, 2(3), 158–164. doi:10.1038/s41551-018-0195-0
- Radakovich, N., Nagy, M., & Nazha, A. (2020). Machine learning in haematological malignancies. *The Lancet Haematology*, 7(7), e541–e550. doi:10.1016/S2352-3026(20)30121-6
- Rajkomar, A., Dean, J., & Kohane, I. (2019). Machine learning in medicine. *The New England Journal of Medicine*, 380(14), 1347–1358. doi:10.1056/NEJMra1814259

- Rao, A. S., Esmail, K. P., Lee, R. S., Jiang, S., Arraiza Carlo, B., Gill, J., ... Succi, M. D. (2026). Large language model performance and clinical reasoning tasks. *JAMA Network Open*, 9(4), e264003. doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.4003
- Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). (2024). *Official Journal of the European Union*, L series, 12 July 2024.
- Saab, K., Park, C., Strother, T., Freyberg, J., Barrett, D. G. T., Cheng, Y., ... Tanno, R. (2026). Advancing conversational diagnostic AI with multimodal reasoning. *Nature Medicine*, 32(5), 1726–1736. doi:10.1038/s41591-026-04371-0
- Shortliffe, E. H. (1976). *Computer-based medical consultations: MYCIN*. New York, NY: Elsevier.
- Singh, H., Meyer, A. N. D., & Thomas, E. J. (2014). The frequency of diagnostic errors in outpatient care: Estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Quality & Safety*, 23(9), 727–731. doi:10.1136/bmjqs-2013-002627
- Singhal, K., Azizi, S., Tu, T., Mahdavi, S. S., Wei, J., Chung, H. W., ... Natarajan, V. (2023). Large language models encode clinical knowledge. *Nature*, 620(7972), 172–180. doi:10.1038/s41586-023-06291-2
- Sutton, R. T., Pincock, D., Baumgart, D. C., Sadowski, D. C., Fedorak, R. N., & Kroeker, K. I. (2020). An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine*, 3, 17. doi:10.1038/s41746-020-0221-y
- Thirunavukarasu, A. J., Ting, D. S. J., Elangovan, K., Gutierrez, L., Tan, T. F., & Ting, D. S. W. (2023). Large language models in medicine. *Nature Medicine*, 29(8), 1930–1940. doi:10.1038/s41591-023-02448-8
- Tomašev, N., Glorot, X., Rae, J. W., Zielinski, M., Askham, H., Saraiva, A., ... Mohamed, S. (2019). A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature*, 572(7767), 116–119. doi:10.1038/s41586-019-1390-1
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
- Tu, T., Schackermann, M., Palepu, A., Saab, K., Freyberg, J., Tanno, R., ... Natarajan, V. (2025). Towards conversational diagnostic artificial intelligence. *Nature*, 642(8067), 442–450. doi:10.1038/s41586-025-08866-7

- Vasey, B., Nagendran, M., Campbell, B., Clifton, D. A., Collins, G. S., Denaxas, S., ... McCulloch, P. (2022). Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. *Nature Medicine*, 28(5), 924–933. doi:10.1038/s41591-022-01772-9
- Walter, W., Haferlach, C., Nadarajah, N., Schmidts, I., Kühn, C., Kern, W., & Haferlach, T. (2021). How artificial intelligence might disrupt diagnostics in hematology in the near future. *Oncogene*, 40(25), 4271–4280. doi:10.1038/s41388-021-01861-y
- Wang, P., Berzin, T. M., Glissen Brown, J. R., Bharadwaj, S., Becq, A., Xiao, X., ... Liu, X. (2019). Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: A prospective randomised controlled study. *Gut*, 68(10), 1813–1819. doi:10.1136/gutjnl-2018-317500
- Wong, A., Otles, E., Donnelly, J. P., Krumm, A., McCullough, J., DeTroyer-Cooley, O., ... Singh, K. (2021). External validation of a widely implemented proprietary sepsis prediction model in hospitalized patients. *JAMA Internal Medicine*, 181(8), 1065–1070. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2626
- World Health Organization. (2021). *Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance*. Geneva: World Health Organization.
- Yao, X., Rushlow, D. R., Inselman, J. W., McCoy, R. G., Thacher, T. D., Behnken, E. M., ... Noseworthy, P. A. (2021). Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: A pragmatic, randomized clinical trial. *Nature Medicine*, 27(5), 815–819. doi:10.1038/s41591-021-01335-4
- Zech, J. R., Badgeley, M. A., Liu, M., Costa, A. B., Titano, J. J., & Oermann, E. K. (2018). Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: A cross-sectional study. *PLOS Medicine*, 15(11), e1002683. doi:10.1371/journal.pmed.1002683
- Üreten, K., & Maraş, H. H. (2022). Automated classification of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and normal hand radiographs with deep learning methods. *Journal of Digital Imaging*, 35(2), 193–199. doi:10.1007/s10278-021-00564-w

BÖLÜM 7

Iodine Deficiency and Related Syndromes in Turkey: A Comprehensive Review

Fatih Öner Kaya¹
Muhammet Emir Kaya²

¹ MD., Department of Internal Medicine, Maltepe University, Istanbul, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-3507-5083

² Student, Saint-Joseph French High School, Istanbul, Türkiye,
ORCID: 0009-0005-2211-3895

1. Introduction

Iodine is an essential trace element required for the biosynthesis of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), hormones that regulate basal metabolic rate, growth, and neurological development. The human body cannot synthesize iodine; therefore, adequate dietary intake from iodized salt, seafood, and dairy products is mandatory.

The hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis maintains hormonal balance through a precisely regulated negative-feedback loop (Figure 1). The hypothalamus secretes thyrotropin-releasing hormone (TRH), which stimulates the pituitary gland to release thyroid-stimulating hormone (TSH). TSH acts on thyroid follicular cells, enhancing iodine uptake via the sodium-iodide symporter (NIS) and promoting thyroglobulin synthesis and thyroid peroxidase (TPO) activity.

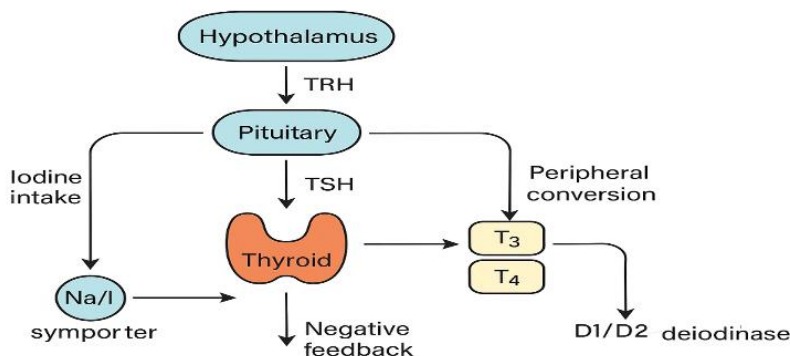


Figure 1. The Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. TRH stimulates TSH secretion; TSH enhances iodine uptake and hormone synthesis. Peripheral deiodinases (D1/D2) convert T4 to the more bioactive T3 in a selenium-dependent process.

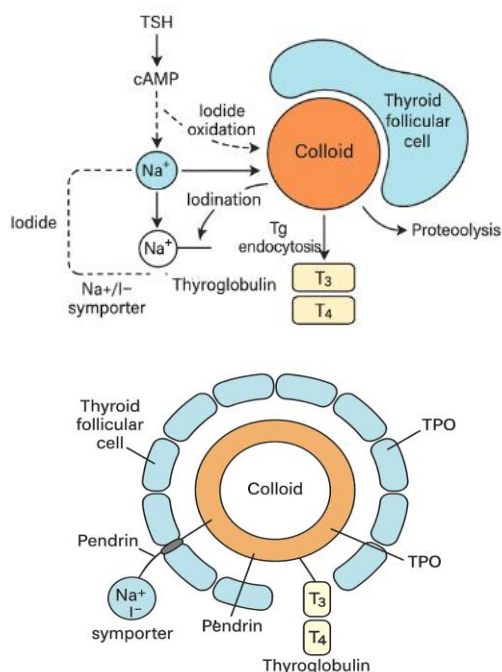


Figure 2. Regulation of Thyroid Hormone Synthesis. TSH triggers cyclic AMP signaling, promoting iodide oxidation, thyroglobulin iodination, and coupling reactions in the colloid. Hormones are endocytosed and released as T₃ and T₄.

Approximately 90% of thyroid output is T₄, which is peripherally deiodinated to T₃. Selenium deficiency impairs this conversion, resulting in “refractory T₃ syndrome.” In iodine deficiency, elevated TSH drives thyroid hyperplasia and goiter formation; prolonged deficiency leads to hypothyroidism and neurodevelopmental deficits.

2. Epidemiology of Iodine Deficiency in Turkey

Prior to 1998, Turkey was classified as a moderately to severely iodine-deficient country, with median UIC <50 µg/L in schoolchildren. Following mandatory iodization, significant improvements occurred, particularly in urban areas. Recent data (2018–2023) show median UIC reaching ~122 µg/L in the general adult population, indicating sufficiency according to WHO criteria. However, substantial regional and demographic disparities persist, especially in Eastern and Central Anatolia where soil iodine content is low and unregulated small-scale salt production continues.

Pregnant women remain the most vulnerable group. Median UIC values range between 59–117 µg/L across studies, with insufficiency rates of 70–90%. Specific recent findings include: Istanbul (2020s) median UIC 77 µg/L (90%

insufficient); Trabzon median UIC 102 µg/L (77.9% insufficient); and Kahramanmaraş (post-2025 earthquake) median UIC 91.27 µg/g creatinine (77.3% insufficient). School-based goiter prevalence has declined dramatically (0.3–14%), yet rural and mountainous areas continue to show residual risk. These data highlight that while the national program has been largely successful in the general population, it has not fully met the increased iodine demands of pregnancy (~50% rise, 220–250 µg/day).

3. Clinical Manifestations of Iodine Deficiency Disorders (IDDs)

Iodine deficiency produces a broad spectrum of disorders collectively termed **IDDs**:

3.1 Goiter – Chronic TSH stimulation leads to diffuse then nodular thyroid hypertrophy.

3.2 Hypothyroidism – Low T3/T4 causes fatigue, weight gain, cold intolerance, bradycardia, and cognitive slowing; in children, growth retardation and delayed puberty occur.

3.3 Cretinism – Severe maternal deficiency results in congenital hypothyroidism, intellectual disability, and sensorineural hearing loss; neonatal screening programs have largely eliminated endemic cretinism in Turkey.

3.4 Pregnancy Complications – Increased risk of miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and reduced offspring IQ.

3.5 Transient Congenital Hypothyroidism – Observed in 25–65% of newborns in endemic regions; usually self-limited but requires follow-up.

4. Vulnerable Populations and Risk Factors

4.1 Pregnant and lactating women (increased iodine requirement).

4.2 Infants and children (critical window for brain development in the first 1,000 days).

4.3 Rural and mountainous residents (low soil iodine, limited access to fortified foods).

4.4 Elderly individuals and patients on salt-restricted diets (hypertension, renal disease).

5. National Iodization Program and Public Health Strategies

Turkey's 1998 law mandates 25–40 mg/kg potassium iodate in table salt. The program has achieved a sharp decline in goiter prevalence and improved UIC values. Remaining challenges include incomplete compliance by small-scale producers, iodine loss during improper storage (moisture, heat, pre-cooking addition), and the absence of routine antenatal supplementation despite TEMD 2025 guideline recommendations (150–250 µg/day).

6. Discussion: Current Challenges, Micronutrient Interactions, and Future Directions

Although the national iodization policy has substantially reduced IDD, regional and socioeconomic disparities persist. Some coastal regions now show excessive iodine intake, which may increase the risk of autoimmune thyroiditis and nodular thyroid disease via Wolff-Chaikoff escape failure and heightened autoimmune predisposition.

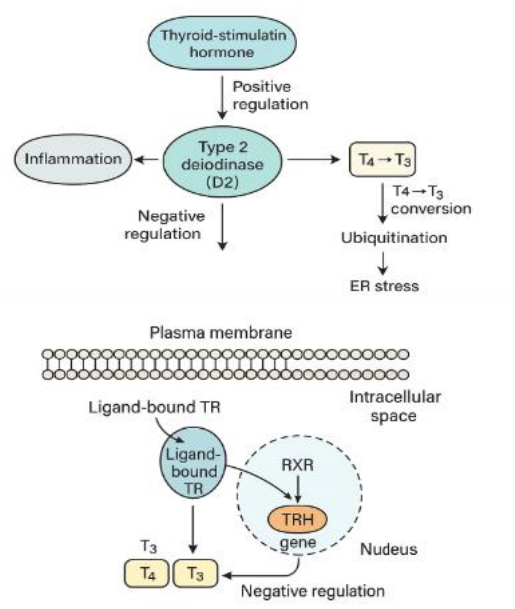


Figure 3. Negative Regulation of TRH Gene by Thyroid Hormone.

T3 and T4 inhibit TRH gene expression by ligand-bound receptor interaction with RXR in the hypothalamic nucleus.

Micronutrient Interactions Affecting Thyroid Function

Thyroid hormone synthesis and action depend on synergistic interactions between iodine and several micronutrients (Figure 4). These interactions are not merely additive but multiplicative; combined deficiencies significantly amplify residual hypothyroidism, goiter risk, and impaired neurodevelopment.

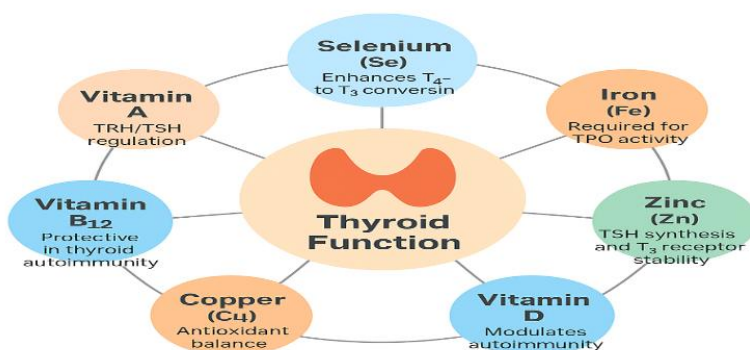


Figure 4. Micronutrient and Vitamin Interactions in Thyroid Hormone Regulation. Selenium, iron, zinc, copper, magnesium, and vitamins A, D, and B-complex act as cofactors in thyroid metabolism, supporting deiodinase activity, receptor stability, and immune modulation.

Selenium catalyzes the deiodinases (D1/D2) that convert T4 to T3 and is an integral component of glutathione peroxidases that protect thyroid follicular cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage. Selenium deficiency lowers circulating T3, elevates reverse T3, and produces the classic “refractory T3 syndrome.” In Turkey, low soil selenium content in Eastern Anatolia exacerbates combined iodine–selenium deficiency and may contribute to persistently elevated goiter rates in these regions (Köhrle 2015; Schomburg 2008).

Iron is an essential cofactor in the heme prosthetic group of thyroid peroxidase (TPO), the enzyme responsible for iodide oxidation and thyroglobulin iodination. Iron deficiency anemia reduces TPO activity by up to 50 %, markedly impairing iodine utilization even when iodized salt is available. Clinical trials demonstrate that iron repletion increases the efficacy of iodine supplementation by 30–40 %. Given the 25–40 % prevalence of iron deficiency among Turkish women of reproductive age, this micronutrient gap remains a major limiter of the national iodization program’s success (Hess 2002; Zimmermann 2009).

Zinc stabilizes thyroid hormone receptors (TR α and TR β), facilitates their dimerization with retinoid X receptor (RXR), and supports TSH release as well as T3-responsive gene transcription. Zinc deficiency lowers TSH secretion, reduces receptor binding affinity, and produces a functional hypothyroid state. Zinc also exerts anti-apoptotic effects within thyroid cells. Supplementation trials (25–30 mg/day for 6 weeks) have shown significant increases in free T3 levels when combined with iodine and selenium (Arthur 1999).

Copper participates in oxidative defense through superoxide dismutase 1 (SOD1) and in iron mobilization via ceruloplasmin and ferroportin. Copper imbalance indirectly impairs iron homeostasis and, secondarily, TPO function. Although overt copper deficiency is rare, marginal status is increasingly

recognized in populations with high iron supplementation without balanced trace-element intake (Roussel 2016).

Magnesium serves as an ATP-dependent cofactor in TSH receptor G-protein-coupled signaling. Magnesium deficiency reduces TSH receptor sensitivity and impairs downstream thyroid hormone release and action (Zimmermann 2002).

Vitamin A regulates TSH- β subunit gene expression and enhances TR–RXR heterodimerization, thereby increasing T3 receptor affinity. Combined iodine and vitamin A deficiency dramatically elevates goiter risk (3- to 4-fold) by impairing both hormone synthesis and feedback regulation (Zimmermann 2009).

Vitamin D exerts potent immunomodulatory effects on thyroid autoimmunity. The active metabolite 1,25-dihydroxyvitamin D suppresses Th1 responses, promotes regulatory T cells, and reduces anti-TPO and anti-Tg antibody titers. Vitamin D deficiency, which affects 60–80 % of the Turkish population, is a well-established risk factor for increased severity of Hashimoto thyroiditis and may limit the benefits of iodine repletion (Kim 2017; Charoenngam 2021).

B-complex vitamins facilitate cellular thyroid hormone utilization. Riboflavin (B2) and niacin (B3) serve as FAD/FMN and NAD cofactors in deiodinase and TPO redox reactions; pyridoxine (B6) participates in amino-acid metabolism; and cobalamin (B12) deficiency—common in 30–40 % of patients with autoimmune thyroiditis due to parietal-cell autoimmunity—impairs intracellular thyroid hormone action (Capasso 2022; McNulty 2020).

These micronutrients function synergistically with iodine. For example, simultaneous selenium + iron + iodine deficiency can increase residual hypothyroidism risk 2- to 3-fold. Integration of selenium and iron fortification into national programs, especially for pregnant women and children, is therefore a high-priority public health intervention.

Table 1. Recommended Daily Allowances (RDA), Pregnancy/Lactation Requirements, Typical Thyroid-Support Doses, and Upper Limits for Key Micronutrients (NIH ODS 2025 + TEMD 2025 Guidelines).

Micronutrient	RDA (Adult M/F)	Pregnancy RDA	Typical Thyroid-Support Dose	UL (daily)	Turkey-Specific Notes
Selenium	55 mcg	60 mcg	100–200 mcg (selenomethionine)	400 mcg	Low soil content in Eastern Anatolia
Iron	8 / 18 mg	27 mg	30–60 mg elemental iron	45 mg	High prevalence in women
Zinc	11 / 8 mg	11 mg	25–30 mg	40 mg	Synergistic with iodine/selenium
Copper	900 mcg	1,000 mcg	1–2 mg (only if deficient)	10,000 mcg	Secondary to iron imbalance
Magnesium	400–420 / 310–320 mg	350–360 mg	250 mg (citrate/oxide)	350 mg (supplement)	TSH receptor signaling
Vitamin A (RAE)	900 / 700 mcg	770 mcg	Up to 3,000 mcg	3,000 mcg	Combined deficiency ↑ goiter risk
Vitamin D	600–800 IU	600 IU	1,000–2,000 IU (up to 4,000 IU)	4,000 IU	60–80% deficiency prevalence
Vitamin B12	2.4 mcg	2.6 mcg	500–1,000 mcg (sublingual)	None	Common in autoimmune thyroiditis

Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) remains an adaptive response in critical illness; its relationship with selenium status warrants further study.

Future Directions

- Strengthen regional surveillance, especially in pregnant women and post-disaster populations.
- Implement routine antenatal iodine (150–250 µg/day) + micronutrient supplementation.
- Introduce selenium and iron fortification in national programs.
- Promote alternative iodine sources for elderly patients on low-salt diets.
- Conduct prospective studies on iodine excess and autoimmune thyroid disease.

7. Conclusion

Turkey's mandatory salt iodization program has achieved major success in reducing iodine deficiency disorders. However, persistent insufficiency among pregnant women (70–90%), regional disparities, and synergistic micronutrient deficiencies require urgent attention. Integration of targeted supplementation, improved salt quality control, public education, and micronutrient fortification will ensure sustainable iodine sufficiency and protect the endocrine and neurocognitive health of the Turkish population.

8. Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

9. Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

10. Author Contributions

Fatih Öner Kaya: Conceptualization, literature review, manuscript drafting, critical revision, and final editing.

Muhammet Emir Kaya: Literature search, data collection, and manuscript support.

11. Ethics Statement

Not applicable—this is a review article that does not involve human or animal subjects.

12. Data Availability

Not applicable—this article does not contain original datasets.

13. References

1. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376–408. doi:10.1210/er.2009-0011
2. Bianco AC, Kim BW. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2571–2579. doi:10.1172/JCI29812
3. Köhrle J. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(5):392–401. doi:10.1097/MED.0000000000000190
4. Boelaert K. *J Endocrinol.* 2005;187(1):1–15. doi:10.1677/joe.1.06131
5. Delange F. *Thyroid.* 1994;4(1):107–128. doi:10.1089/thy.1994.4.107
6. Erdogan MF. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(7):623–628. doi:10.1007/BF03345225
7. Ucar A. *Endocr J.* 2016;63(6):519–525. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0654
8. WHO. 2007.
9. Zimmermann MB. *Lancet.* 2008;372:1251–1262. doi:10.1016/S0140-6736(08)61005-3
10. Laurberg P. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:13–27. doi:10.1016/j.beem.2009.08.013
11. Glinioer D. *Public Health Nutr.* 2007;10:1542–1546. doi:10.1017/S1368980007360888
12. Vitti P. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:R1–R14. doi:10.1530/EJE-16-0585
13. Pearce EN. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:281–291. doi:10.1038/nrendo.2017.4
14. Leung AM. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:136–142. doi:10.1038/nrendo.2013.251
15. Zimmermann MB. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22:645–652. doi:10.1016/j.semcdb.2011.07.009
16. Schomburg L. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:1235–1246. doi:10.1002/mnfr.200700465
17. Hess SY. *J Nutr.* 2002;132:1951–1955. doi:10.1093/jn/132.7.1951
18. Arthur JR. *Br Med Bull.* 1999;55:658–668. doi:10.1258/0007142991902757
19. Roussel AM. *Biol Trace Elem Res.* 2016;173:12–21. doi:10.1007/s12011-016-0633-7
20. McNulty H. *Nutrients.* 2020;12:698. doi:10.3390/nu12030698
21. Kim D. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1949. doi:10.3390/ijms18091949

22. Charoenngam N. Front Endocrinol. 2021;12:652469.
doi:10.3389/fendo.2021.652469
23. Capasso C. Nutrients. 2022;14:983. doi:10.3390/nu14050983